

Lekarz Magdalena Gaca-Wysocka

***Zmiany parametrów przepływu krwi
w naczyniach pozagałkowych obrazowane
przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej
u pacjentów z cukrzycą typu 1***

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki prof. UM

Katedra Okulistyki i Klinika Okulistyczna
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2012

*Serdeczne dziękuję mojemu Promotorowi
Panu Profesorowi Jarosławowi Kocięckiemu
za ogromną wyrozumiałość,
okazaną pomoc oraz cenne wskazówki.*

*Dziękuję równie gorąco wszystkim, którzy
przyczynili się do powstania niniejszej pracy.*

Spis treści

1.	Wstęp	5 - 31
1.1.	Rys historyczny	5 - 7
1.2.	Definicje i klasyfikacje	7 - 10
1.3.	Epidemiologia cukrzycy typu 1 i retinopatii cukrzycowej	11 - 12
1.4.	Zarys patofizjologii cukrzycy typu 1 i retinopatii cukrzycowej	12 - 19
1.5.	Zarys anatomii unaczynienia gałki ocznej i oczodołu	19 - 21
1.6.	Specyfika badania ultrasonografią dopplerowską narządu wzroku	21 - 26
1.7.	Wybrane metody terapeutyczne cukrzycy typu 1 i retinopatii cukrzycowej	27 - 31
2.	Cel pracy	32
3.	Materiał i metoda	33 - 39
3.1.	Charakterystyka grupy badanej	33
3.2.	Podział populacji badanej na podgrupy	33 - 35
3.3.	Przeprowadzone badania	35 - 38
3.4.	Zastosowane w pracy metody statystyczne	39
4.	Wyniki	40 - 70
4.1.	Analiza kliniczna badanej grupy pacjentów	40 - 43
4.2.	Średnie wartości parametrów przepływu a stopień zaawansowani retinopatii cukrzycowej	44 - 48
4.3.	Zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy	49 - 58
4.4.	Analiza zależności zmian w parametrach przepływu w zależności od wieku i płci i krótkowzroczności	59 - 70
4.4.1.	Zmiany parametrów przepływu krwi związane z wiekiem	59 - 62
4.4.2.	Zmiany parametrów przepływu krwi związane z płcią	63 - 66
4.4.3.	Zmiany parametrów przepływu krwi związane z krótkowzrocznością	67 - 70
5.	Omówienie wyników i dyskusja	71 - 83
6.	Wnioski	84
7.	Piśmiennictwo	85 - 91
8.	Streszczenia	92 - 95
9.	Załączniki	96 - 102
10.	Spis rycin i tabel	103 - 105

Wykaz skrótów

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

ADA – American Diabetes Association

LADA – utajona cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

NVE – śródsiatkówkowa neowaskularyzacji naczyniowa

NVD – neowaskularyzacji na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego

CMV – cytomegalowirus

EBV – wirus Ebstein-Barr

VEGF – czynniki wazoproliferacyjne

IRMA – śródsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe

SPTA – maksymalna wartość energii ultradźwiękowej

FDA – Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków

PSV – maksymalna prędkość skurczowa

EDV – minimalna prędkość rozkurczowa

PI – indeks pulsacji

RI – indeks oporu

OA; TO – tętnica oczna

CRA; TSS – tętnica środkowa siatkówki

PCA; TRZ – tętnice rzęskowe tylne krótkie

SVO – żyła oczna górna

Vmax – prędkość maksymalna

Vmin – prędkość minimalna

AF – angiografia fluoresceinowa

OCT – optyczna koherentna tomografia

UM – Uniwersytet Medyczny

NDDG – National Diabetes Data Group

WESoDR – Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

1. Wstęp

1.1. Rys historyczny

1.1.1. Zarys historii badań nad cukrzycą oraz retinopatią cukrzycową

Historykom zajmującym się badaniem rozwoju nauk medycznych, nie udało się jednoznacznie ustalić, kto jako pierwszy i kiedy opisał objawy cukrzycy. Według monografii pod redakcją J. Tatonia „Diabetologia Kliniczna” [1] pierwsze wzmianki dotyczące tej choroby metabolicznej, obecnie zaliczanej do „chorób cywilizacyjnych”, pojawiły się już około 5000 lat temu. Za pierwsze uznaje się wpisy do „Ksiąg mandaryńskich” ze starożytnych Chin, szacowane na 2670 r. p.n.e., w których cukrzycę określono, jako „chorobę pragnienia”. Za późniejsze od chińskich uznaje się wzmianki ze staroindyjskich podręczników medycznych z okresu 2500-600 r. p.n.e. opisujące liczne objawy cukrzycy, a w szczególności słodki smak moczu osób z tą chorobą. Warto też wspomnieć o papirusie Ebersa, pochodzącym z Teb z 1550 r. p.n.e., w którym podano opis cukrzycy, jako częste oddawanie dużych ilości moczu. Uważa się, że pierwszym, który użył określenia *diabeinein*, od którego powstało łacińskie *diabetes*, był grecki uczonec Demetrios z Apamei, jednakże pierwszy opis kliniczny cukrzycy i nazwanie jej *diabetes* uczynił Arteus z Kapadocji [2, 3, 4].

W latach 980-1037 Avicenna w swych dziełach opisał mocz chorego na cukrzycę, jako „ciężki, szybko schnący i słodki” [2]. W czasach średnio-wieczna i odrodzenia wielu badaczy opisywało tę chorobę, jednak dopiero w 1769 r. Anglik William Cullen dodał do słowa *diabetes* przymiotnik *mellitus* celem odróżnienia cukrzycy od innych stanów klinicznych przebiegających z wielomoczem [4].

W okresie Oświecenia nastąpił ogromny rozwój badań diagnostycznych, co przyczyniło się do lepszego rozpoznawania, zrozumienia jak i podjęcia prób leczenia cukrzycy. W 1796 r. Anglik John Rollo jako pierwszy zwrócił uwagę na znaczenie diety jako formy leczenia cukrzycy [3, 4]. W 1841 r. Karl August Trommer opracował metodę jakościowego i ilościowego oznaczania glukozy [4]. W 1869 roku Niemiec Paul Langerhans opisał wyspy trzustkowe,

jednakże pojęcie „cukrzycy trzustkowej” przypisuje się francuzowi Etienne Lancereaux [5].

Wiek XX zdominowany był przez badania nad powiązaniem trzustki z cukrzycą i próbami znalezienia skutecznej metody leczenia. Zaowocowało to odkryciem w 1921 r. przez Fredericka Granta Bantinga i Charlesa Huberta Besta insuliny i jej znaczenia w terapii. Klinicznego zastosowania insuliny dokonał w 1922 r. Kanadyjczyk Leonard Thompson. Następne lata XX wieku obfitowały w liczne badania zarówno etiopatogenezy, jak i kliniki tej choroby, przyczyniały się również do doskonalenia sposobów jej diagnostyki i leczenia. Należy tu wspomnieć o Fredericku Sangerze, który za odkrycie wzoru chemicznego insuliny w 1951 r. został uhonorowany Nagrodą Nobla [6, 7].

W przedstawionym powyżej rozdziale opisano jedynie zarys historii badań nad cukrzycą. Stały postęp naukowy i technologiczny w tej dziedzinie wciąż owocuje coraz to nowszymi metodami diagnostycznymi i terapeutycznymi wydaje się jednak, że daleko jeszcze do osiągnięcia celu, jakim jest opracowanie metody pozwalającej zapobiegać lub przynajmniej wyleczyć cukrzycę.

Pierwszy opis retinopatii cukrzycowej zawdzięczamy wiedeńskiemu lekarzowi Edwardowi Jaegerowi, który opublikował go w 1855 roku w „Atlasie chorób oka” [8]. W 1877 roku dokładniejszy opis charakterystycznych zmian w przebiegu cukrzycy podali Anglicy MacKenzie i Nettleship. Pełen opis zmian histopatologicznych z 1943 roku zawdzięczamy Ballantynemu i Lowensteinemu [9].

Pierwsze metody leczenia ocznych powikłań cukrzycy związane były z modyfikacją diety i podażą leków działających protekcyjnie na naczynia krwionośne. W 1959 roku Gerd Mayer-Schwikerath przedstawił skonstruowany przez siebie fotokoagulator ksenonowy służący do fotokoagulacji siatkówki, stając się tym samym twórcą metody, która – wciąż udoskonalana – po dziś dzień uważana jest za skuteczną metodę terapii [10]. Niezależnie od laseroterapii badania nad skutecznymi metodami monitorowania i leczenia cukrzycy oraz jej powikłań w postaci retinopatii cukrzycowej nadal trwają, tworząc nowe obiecujące perspektywy.

1.1.2. Historia ultrasonografii dopplerowskiej

Ultrasonografia dopplerowska jest relatywnie nową metodą obrazowania umożliwiającą czynnościową ocenę hemodynamiki naczyń krwionośnych narządu wzroku. Opiera się na zjawisku Dopplera zachodzącym w przypadku wszystkich fal, których źródło porusza się w stosunku do obserwatora i na odwrót. Zjawisko to zostało odkryte przez Christiana J. Dopplera w 1842 roku podczas badania fal elektromagnetycznych. W 1959 roku Satomura wykorzystał tę teorię po raz pierwszy do ultradźwiękowego pomiaru prędkości krwi. W medycynie badanie dużych naczyń krwionośnych i określanie charakterystyki przepływającej przez nie krwi, przy użyciu tej metody diagnostycznej wykorzystane jest od 1979 roku [11], jednakże dopiero w 1989 r. amerykański zespół badaczy pod przewodnictwem Ericksona i Hendrixa, jako pierwszy opublikował pracę wykorzystującą ultrasonografię dopplerowską w okulistyce. Opisał w niej specyfikę badania oraz scharakteryzował ultrasonograficzne cechy głównych naczyń oczodołu [12]. Publikacja ta zamieszczona w *Radiology* zwróciła uwagę na przydatność ultrasonografii dopplerowskiej w diagnostyce chorób narządu wzroku. Zaowocowało to licznymi pracami badawczymi i udoskonaleniem techniki badania, a także spowodowało wyznaczenie norm populacyjnych dla parametrów przepływu krwi w głównych naczyniach oczodołu.

1.2. Definicje i klasyfikacje

1.2.1. Cukrzyca

Cukrzycę zalicza się obecnie do obszernej grupy chorób przemiany materii, czyli zaburzeń metabolicznych. Jednoznaczne zdefiniowanie tej jednostki chorobowej, przysparza wiele problemów, wynikających zarówno z dużej heterogenności genotypowo-fenotypowej jak i braku pierwotnej etiopatogenezy licznych podtypów cukrzycy [1]. Według podręcznika pod redakcją A. Szczeklika [13] najpełniejszą wydaje się być definicja według WHO, gdzie cukrzycę definiuje się, jako „...grupę chorób metabolicznych

charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem i zaburzeniem czynności oraz niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.” Zgodnie z przytoczoną definicją pierwszym kryterium rozpoznania jest hiperglikemia: na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) lub niezależnie w ciągu doby $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) w osoczu krwi żyłnej. Drugą składową rozpoznania jest obecność przewlekłych powikłań takich jak mikro- i makroangiopatie oraz neuropatie [1].

Obecnie obowiązująca klasyfikacja etiologiczna cukrzycy powstała w 1998 r. przez połączenie klasyfikacji według WHO z 1985 r. i propozycji ADA (American Diabetes Association) z 1997 r. obejmuje ona cztery główne typy z podziałem na liczne podtypy [1]:

- I. Cukrzyca typu 1
 - a) uwarunkowana immunologicznie,
 - b) idiopatyczna,
 - c) LADA (utajona cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych)
- II. Cukrzyca typu 2
- III. Inne specyficzne typy cukrzycy
 - a) defekty genetyczne czynności komórek β ,
 - b) genetyczne defekty działania insuliny,
 - c) choroby części zewnątrzwydzielniczej trzustki
 - d) endokrynopatie,
 - e) indukowane przez leki,
 - f) zakażenia,
 - g) rzadkie formy uwarunkowane immunologicznie,
 - h) inne zespoły genetyczne
- IV. Cukrzyca ciążowa

1.2.2. Retinopatia cukrzycowa

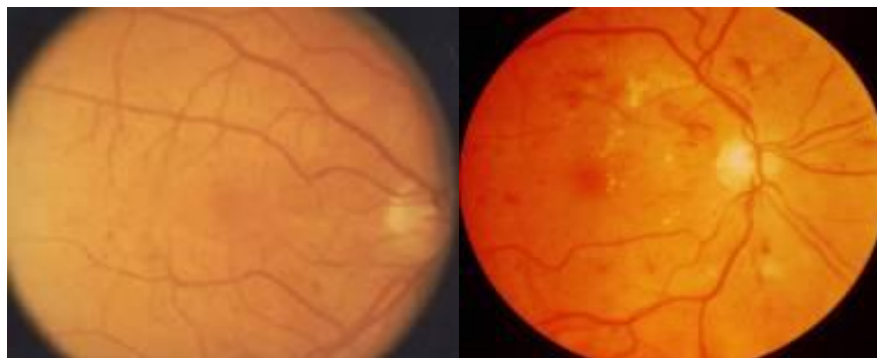
Retinopatię cukrzycową definiuje się, jako zespół zmian czynnościowych i morfologicznych prowadzących do przewlekłego uszkodzenia narządu wzroku, spowodowanych zmianami w tętniczkach przedwłosowatych, naczyniach włosowatych siatkówki i drobnych naczyniach żylnych (mikroangiopatia), które

w różnym stopniu i czasie rozwijają się prawie u wszystkich chorych na cukrzycę [14, 15]. U około 25% wszystkich chorych na cukrzycę, szczególnie w typie 1, po 20-25 latach jej trwania rozwija się retinopatia proliferacyjna [16].

Istnieje wiele klasyfikacji retinopatii cukrzycowej. Najpopularniejszymi są zawężona klasyfikacja według WHO oraz rozszerzona klasyfikacja według Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Grading (ETDRS).

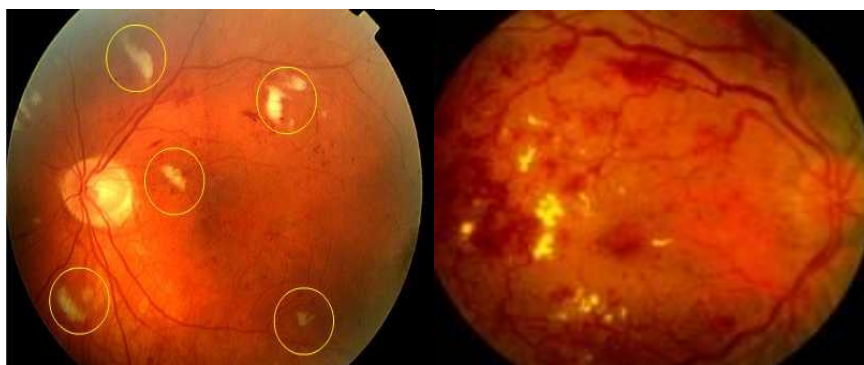
Klasyfikacja wg WHO dzieli retinopatię na następujące stopnie [16] (rycina 1):

- 1) retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii
- 2) retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią
- 3) retinopatię przedproliferacyjną
- 4) retinopatię proliferacyjną
- 5) retinopatię proliferacyjną z powikłaniami



A. Retinopatia nieproliferacyjna bez makulopatii

B. Retinopatia nieproliferacyjna z makulopatią



C. Retinopatia przedproliferacyjna **D.** Retinopatia proliferacyjna

Rycina 1. Zobrazowanie stopni z klasyfikacji retinopatii cukrzycowej wg WHO (zdjęcia z materiałów własnych).

Klasyfikacja wg ETDRS i EURODIAB jest o wiele bardziej rozbudowana i dokładna; zawiera opis charakterystycznych cech w danych podgrupach [17, 18].

Tabela I. Stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej wg klasyfikacji ETDRS i EURODIAB

Stopień wg ETDRS i EURODIAB	Definicja
10 (0) Bez retinopatii	Brak wykładników retinopatii
20 (1) Bardzo łagodna retinopatia nieproliferacyjna	Pojedyncze mikroaneuryzmaty
35 (1) Łagodna retinopatia nieproliferacyjna	Twarde wysięki, „kłębki waty” i/lub drobne krwotoczki
43 (2) Umiarkowana retinopatia nieproliferacyjna	Umiarkowana liczba krwotoczków w czterech kwadrantach siatkówki lub dużo w jednym kwadrancie lub łagodna naczyniowe nieprawidłowości śródsiatkówkowe w jednym do czterech kwadrantów lub paciorkowatość naczyń w jednym kwadrancie
47 (3) Ciężka retinopatia nieproliferacyjna	Dwie lub więcej cech z powyższego stopnia lub liczne krwotoczki w czterech kwadrantach lub paciorkowatość naczyń w dwóch kwadrantach
53 A-D (3) Bardzo ciężka retinopatia nieproliferacyjna	Dwie lub więcej cech z powyższego stopnia
53E (5) Łagodna retinopatia proliferacyjna	Neowaskularyzacja naczyniowa o wielkości <0.5 powierzchni tarczy w jednym lub kilku kwadrantach
61 (5) Umiarkowana retinopatia proliferacyjna	Neowaskularyzacja naczyniowa (NVE) o wielkości ≥ 0.5 powierzchni tarczy w jednym lub kilku kwadrantach lub neowaskularyzacja na tarczy n. wzrokowego (NVD) $< 0.25-0.33$ powierzchni tarczy
65 (5) Wysokiego ryzyka retinopatia proliferacyjna	$NVE \geq 0.25-0.33$ lub $NVE \geq 0.5$ z krwotokiem do ciała szklistego lub krwotoczni przedsiatkówkowe
81,85 (5) Zaawansowana retinopatia proliferacyjna	Ocena dna oka utrudniona przez masywny krwotok do ciała szklistego albo trakcyjne odwarstwienie siatkówki
(4) Nie sklasyfikowana	Po fotokoagulacji siatkówki

1.3. Epidemiologia cukrzycy typu 1 i retinopatii cukrzycowej

Cukrzycę traktuje się, jako chorobę społeczną, w której chorobowość przekracza 1% i stale wzrasta pomimo udoskonalania metod diagnostyczno-terapeutycznych. Przewiduje się, że około 2030 r. na świecie populacja z tą chorobą wzrośnie do około 360 mln osób [13]. Dane epidemiologiczne dowodzą, że w 2006 r. na rozpoznaną cukrzycę chorowało 220 milionów ludzi na świecie. W Polsce natomiast liczba ta wynosi 2 miliony osób, czyli około 5% populacji [1].

Wskaźnik chorobowości z powodu cukrzycy typu 1 dotyczący rasy kaukaskiej z Europy i USA wynosi 0,1-0,4% [1]. Chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3% [13]. Od kilkunastu lat obserwowany jest niestety na całym świecie wzrost zapadalności na cukrzycę. Z krajów europejskich najwyższą wartość odnotowano w Finlandii, bowiem w 1996 r. wynosił 45/100 tysięcy mieszkańców a w 2009 około 50/100. W Polsce tak jak i innym krajom europejskim nie udało się także uniknąć tej zwykłej tendencji. Z badań przeprowadzonych w latach 1990-1999 wynika, że w Polsce zapadalność wynosi średnio, ponad 13/100, co skutkuje umiejscowieniem w grupie o średnio niskiej zapadalności. W 1996 r. wskaźnik umieralności na cukrzycę w Polsce oszacowano na 13,1/100 tysięcy mieszkańców [1].

Według WHO chorobowość z powodu retinopatii cukrzycowej na świecie wynosi około 20-60% z populacji cukrzyków, w Polsce natomiast szacowana jest na 600 tysięcy z liczącej 2 miliony grupy chorych na cukrzycę [9, 15]. W badaniach przeprowadzonych w 1999 r., które dotyczyły wybranej subpopulacji warszawskiej z typem 1 cukrzycy, wyznaczono wskaźnik chorobowości około 54,7% [19]. W USA na około 12 milionów dorosłych chorych na cukrzycę, około 700 tysięcy ma retinopatię cukrzycową [20]. Według danych ADA z 2006 r. retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną ślepoty na świecie. Odnotowano natomiast około 12-14 tysięcy nowych przypadków w ciągu jednego roku [21].

Za najistotniejsze czynniki ryzyka powstania jak i progresji retinopatii uważa się [1, 15, 16, 21]:

- czynnik czasu trwania choroby (najczęściej objawy retinopatii prostej pojawiają się dopiero po około 5 latach trwania choroby)
- stopień wyrównania glikemii (na podstawie monitorowania wartości HbA1c)
- obecność nadciśnienia tętniczego
- palenie tytoniu
- hiperlipoproteinemię
- ciążę

1.4. Zarys patofizjologii cukrzycy typu 1 oraz retinopatii cukrzycowej

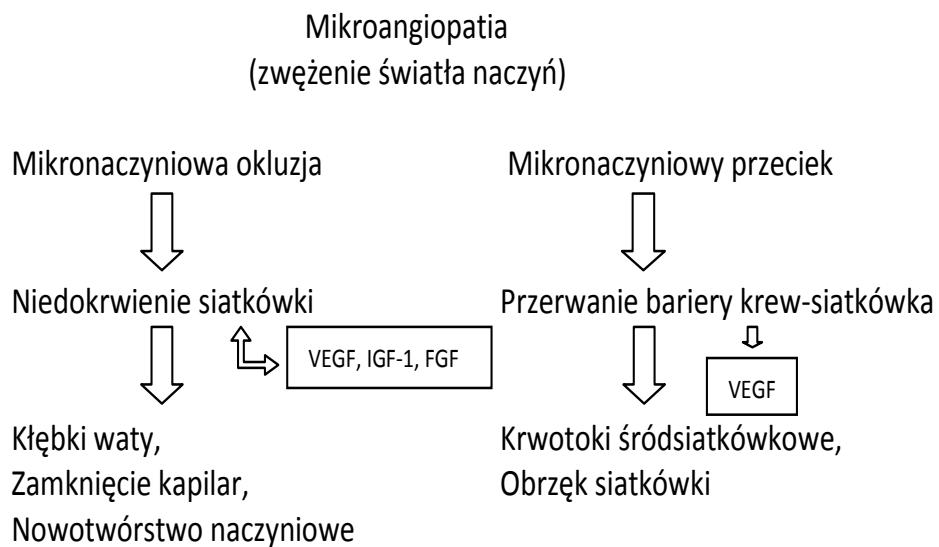
W cukrzycy typu 1 klasyfikacja wg WHO wyodrębnia trzy podgrupy wynikające z odmiennej etiologii. W podtypie pierwszym – uwarunkowanym immunologicznie – główną rolę odgrywa autoimmunologiczna destrukcja komórek beta trzustki. Jeżeli istnieją predyspozycje genetyczne, to po ekspozycji na czynniki wyzwalające, takie jak: wirusy (Coxsackie B, CMV, EBV, grypy), bakterie, białka pokarmowe i białka zbóż, dochodzi do reakcji autoimmunologicznych. Wówczas we krwi pojawiają się przeciwciała przeciw-wyspowe, przeciwinulinowe, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego lub przeciwko białkowej fosfatazie tyrozynowej. Proces zapalny prowadzi do systematycznego upośledzenia i niszczenia trzustkowych wydzielniczych komórek β .

W podtypie idiopatycznym stwierdza się insulinopenię ze skłonnością do kwasicy ketonowej, jednakże przyczyny tego stanu nie są jeszcze poznane.

W trzecim podtypie, określanym, jako LADA (utajona cukrzyca autoimmunologiczna u osób dorosłych) stwierdza się autoimmunologiczną destrukcję komórek β , dynamika procesu jest mniejsza niż u dzieci i dorosłych a skąpe objawy kliniczne lub ich brak przy rozpoznaniu cukrzycy są często powodem błędnej diagnozy cukrzycy typu 2 [1, 14].

Warto także wspomnieć o uwarunkowaniach genetycznych. Szacuje się, że około 24 regiony w ludzkim genomie związane są z cukrzycą typu 1. Najsilniejszy związek wykazuje *locus* określony, jako IDDM1, związany z antygenami HLA na chromosomie 6 [13].

Etiopatogeneza retinopatii cukrzycowej obejmuje liczne kierunki procesów patogenetycznych. Dotyczą one zarówno czynników ogólnych, takich jak zmiany w łożysku mikrokrążenia oraz czynników miejscowych, związanych z mikroangiopatią siatkówki i wtórnym uszkodzeniem struktur nerwowych siatkówki. Największy wpływ przypisuje się czynnikom genetycznym, czynnikowi czasu, hiperglikemii i „toksyczności glukozy”, czynnikom hemodynamicznym (np. zaburzenia przepływu krwi przez naczynia włosowate ze zmianami w błonie podstawnej prowadzące do przesięków), jak i zaburzeniom hemostatycznym (np. zaburzenie układu fibrynolizy i zmianom reologicznym [9]), co obrazuje rycina 2.

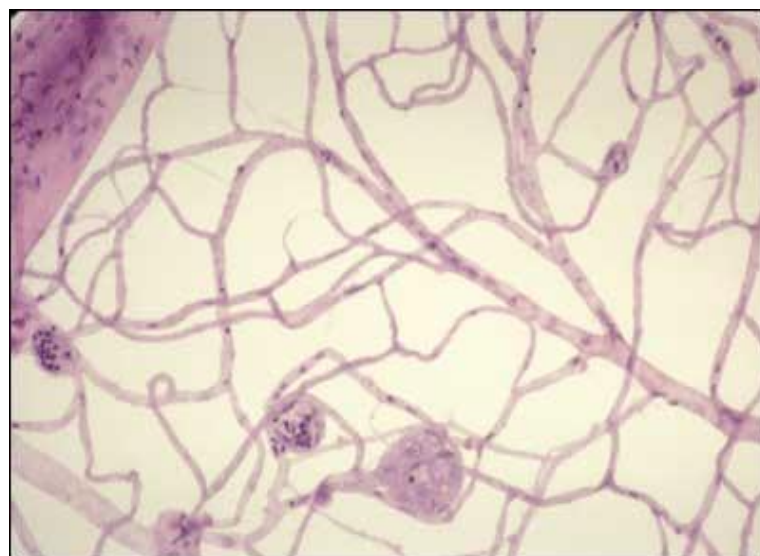


Rycina 2. Schemat etiopatogenezy zmian w retinopatii cukrzycowej (za Dodson [16]).

Retinopatię cukrzycową najkrócej zdefiniować można, jako mikroangiopatię z towarzyszącymi zaburzeniami przepływu krwi. W siatkówkowych naczyniach niewielkiego kalibru pierwszymi powstającymi zmianami jest zmniejszenie się liczby pericytów, pogrubienie błony podstawnej i upośledzenie szczelności śródbłonna [18, 22, 23]. Obumieranie pericytów i proliferacje komórek śród-

błonka, ostatecznie prowadzi do osłabienia ścian naczyń i zwiększenia ich przepuszczalności [24]. Procesom tym towarzyszy też powodowany przez hipoglikemię zmniejszony przepływ w naczyniach z współistniejącą deformacją erytrocytów, aktywacją leukotrienów i wzmożeniem lepkości płytek i surowicy [18]. W następnym etapie powstawania zmian, dochodzi do pogrubienia błony podstawnej włóścinek oraz proliferacji komórek śródbłonka, powodujących zwężenia światła tych naczyń, co ze zmianami reologicznymi krwi upośledza perfuzję przepływu w naczyniach włosowatych siatkówki prowadząc do lokalnego niedokrwienia i niedotlenienia, aktywującego czynniki naczyńnioproliferacyjne [25].

Powyżej opisane zmiany mikrołożyska naczyniowego siatkówki powodują pojawianie się przecieku z naczyń włosowatych wynikającego z ich uszkodzenia, co ostatecznie prowadzi do tworzenia się odcinków bezkomórkowych z wiotczeniem i rozdęciem ściany naczyń siatkówki w postaci mikrotętniaków oraz wtórnie do przerwania bariery krew-siatkówka (rycina 3). Zmiany te przyczyniają się bezpośrednio do produkcji czynnika wazoproliferacyjnego powodującego powstawanie śródsiatkówkowych nieprawidłowości mikrona czyniowych (tzw. IRMA – ang.: intraretinal microvascular abnormalities) oraz neowaskularyzacji tęczówki i siatkówki [18], jako reakcji na przewlekłe niedokrwienie i niedotlenienie siatkówki wywołane wyżej opisanymi czynnikami.



Rycina 3. Liczne mikroaneuryzmaty (z: www.missinglink.ucsf.edu).

U części chorych z cukrzycą objawami początkowej retinopatii są tylko powstające mikrotętniaki (tj. poszerzenie kapilar siatkówki o średnicy około 10-100 μ m, które zlokalizowane są w warstwie jądrazastej wewnętrznej siatkówki o wyglądzie małych, czerwonych punkcików – rycina 4A) i flebopatie (tj. różne zaburzenia dotyczące naczyń żylnych). To pierwsze stadium zmian nazwano retinopatią początkową lub prostą.

O przekształceniu retinopatii prostej w nieproliferacyjną (łagodną, umiarkowaną lub zaawansowaną, bez lub z obrzękiem plamki) świadczy pojawienie się śródsiatkówkowych krwotoczków. Charakteryzuje się ona występowaniem pojedynczych zaburzeń średnicy naczyń, mikroaneuryzmatów, drobnych krwotoczków, wysięków twardych i miękkich („kłębków waty”) oraz obrzęku siatkówki. W zależności od stopnia zaawansowania opisane zmiany mogą być obserwowane w różnym nasileniu, jako izolowane (np. mikroaneuryzmaty) lub występować w różnej konfiguracji. Krwotoczki śródsiatkówkowe pochodzą z żylnego odcinka włóściczek i znajdują się głównie w środkowych warstwach siatkówki, przybierając kształt kropek i plamek o średnicy ok. 200 μ m. Krwotoczki płomykowate natomiast zlokalizowane są w warstwie włókien nerwowych i pochodzą z tętniczek przedkapilarnych a swój kształt zawdzięczają charakterystycznemu równoległemu ułożeniu włókien nerwowych w tej warstwie siatkówki.

Retinopatia cukrzycowa przedproliferacyjna jest następstwem postępującego niedokrwienia siatkówki. Charakteryzuje się obecnością licznych kłębków waty, rozległych, głębokich krwotoczków oraz anomaliami naczyniowymi, takimi jak paciorkowatość żył, pętle naczyniowe (rycina 4D) i śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe (IRMA). Występuje w obszarze, w którym dochodzi do ubytków naczyń włosowatych (rycina 4D) [16, 18, 26].

Wysięki twarde zlokalizowane są pomiędzy warstwą splotową wewnętrzną a jądrazastą wewnętrzną. Mają one żółtawo-woskowe zabarwienie, a ich brzegi są wyraźnie odgraniczone (rycina 4B). Kłębkami waty nazywa się słabo odgraniczone białawe obszary zastoju aksoplazmy i zblednięcia włókien nerwowych, spowodowane zamknięciem naczyń włosowatych z warstwy włókien nerwowych (rycina 4B). Obrzęk siatkówki natomiast jest początkowo zlokalizowany pomiędzy warstwą splotową zewnętrzną a jądrazastą wewnę-

trzną, w późniejszych etapach może obejmować całą siatkówkę do stanu, gdy plamka przyjmuje torbielowaty wygląd. W badaniu dna oka wygląda jak zgrubienie przysłaniające warstwę barwnikową (rycina 4C) [16, 18, 26].

Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna jest końcowym stadium zaawansowania zmian w obrębie siatkówki. Powstaje w wyniku intensywnego, jak i długotrwałego niedokrwienia siatkówki, prowadząc do uwalniania czynników wazoproliferacyjnych (VEGF). Jej symptomami klinicznymi jest obecność neowaskularyzacji naczyń prowadzących w konsekwencji do powstania krwotoków do ciała szklanego (rycina 4G) i trakcji szkliskowosiatkówkowych. Nowotwórstwo naczyniowe, przybierające często kształt drzewkowatych rozgałęzień, obserwowane może być zarówno na tarczy nerwu wzrokowego (NVD) (rycina 4E), jak i wzdłuż arkad naczyniowych (NVE) (rycina 4F) [16, 18, 26].



A. Mikroaneuryzmat

B. Wysięki twarde
i "kłębki waty"

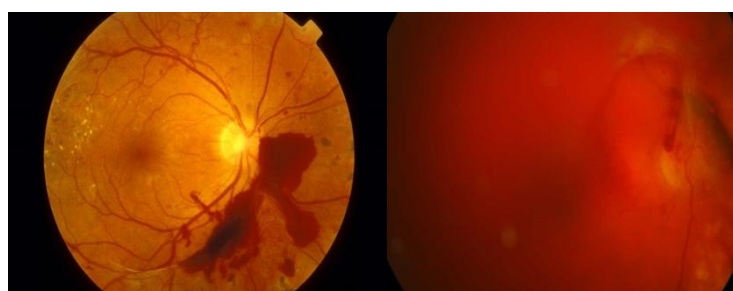
C. Obrzęk plamki



D. Paciorkowatość
naczyń i IRMA

E. NVD

F. NVE



G. Krwotok
podsiatkówkowy

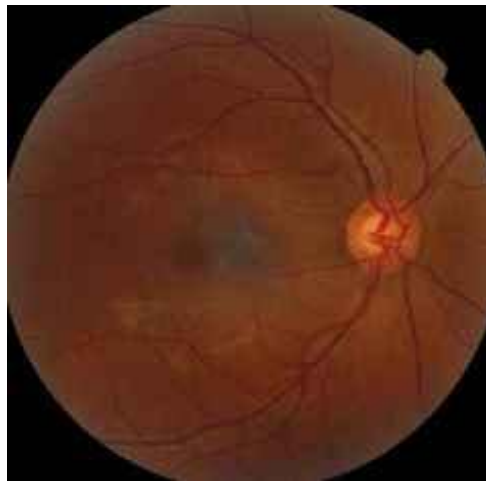
H. Krwotok do ciała
szklistego

Rycina 4. Wygląd typowych zmian na dnie oka w przebiegu różnych stadiów zaawansowania retinopatii cukrzycowej – opis w tekście (wg. Brian Bucca, OD, FAAO Instructor of Pediatrics and Ophthalmology; z www.uchsc.edu/misc/diabetes/clineye.htm).

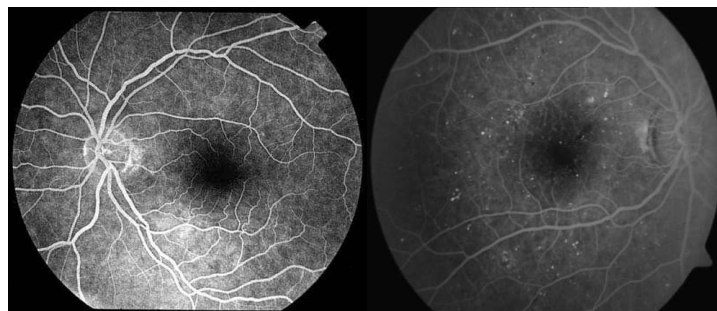
Do poważnych powikłań retinopatii cukrzycowej zalicza się masywne, niewchłaniające się krwotoki do komory ciała szklistego (rycina 4H), wtórne odwarstwienie siatkówki, proliferacje naczyniowo-glejowe oraz błony nasiatkówkowe.

Dla prawidłowego i jednoznacznego uwidocznienia powyższych zmian w obrębie siatkówki konieczne jest wykonanie badania angiografią

fluoresceinowa (AF) i optyczną koherentną tomografią (OCT). Angiografia fluoresceinowa to badanie polegające na wypełnieniu naczyń krwionośnych roztworem fluoresceiny, podanym we wlewie dożylnym. Kontrast ten pozwala uwidocznić na czarno-białej fotografii unaczynienie dna oka (nie zawsze widoczne podczas rutynowej oceny oftalmoskopowej), ukazując je w postaci białej sieci naczyń krwionośnych, ostro odcinającej się od czarnego tła. Jednym z licznych wskazań do AF jest retinopatia cukrzycowa. Wynik badania pozwala w tym wypadku na określenie rodzaju i zakresu patologii oraz na ustalenie miejsca i rozległości obszaru, który powinien być poddany leczeniu (np. laseroterapii) (ryciny 5 i 6).



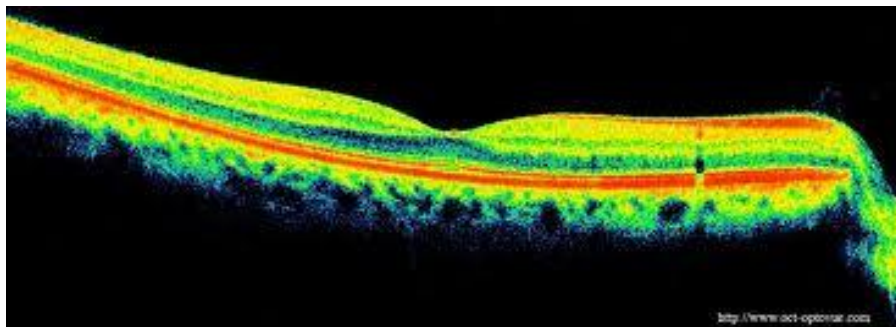
Rycina 5. Zdjęcie kolorowe prawidłowego dna oka (z materiałów własnych).



Rycina 6. Faza tętniczo-żylna angiografii fluoresceinowej prawidłowego dna oka oraz oka ze zmianami cukrzycowymi (z materiałów własnych).

Optyczna koherentna tomografia (OCT) jest badaniem nieinwazyjnym. Stanowi obecnie światowy standard w badaniach klinicznych. Specjalne oprogramowanie komputerowe analizuje badane tkanki i jest wyposażone

w normatywne bazy danych odnoszące się do siatkówki w obrębie plamki oraz warstwy włókien nerwowych, włącznie z tarczą nerwu wzrokowego. Parametry aparatu pozwalają na obrazowanie badanej tkanki z rozdzielczością 10-20 μ m. OCT wykorzystuje wiązkę światła o długości fali zbliżonej do podczerwieni. Badający ma możliwość jednoczesnego oglądania dna oka i obrazu badanej tkanki na wybranym do analizy przekroju. Uzyskany przyżyciowo wynik badania jest porównywalny z przekrojem histologicznym, oglądanym w powiększeniu mikroskopu świetlnego (rycina 7).



Rycina 7. Prawidłowy obraz OCT – skan przez plamkę.

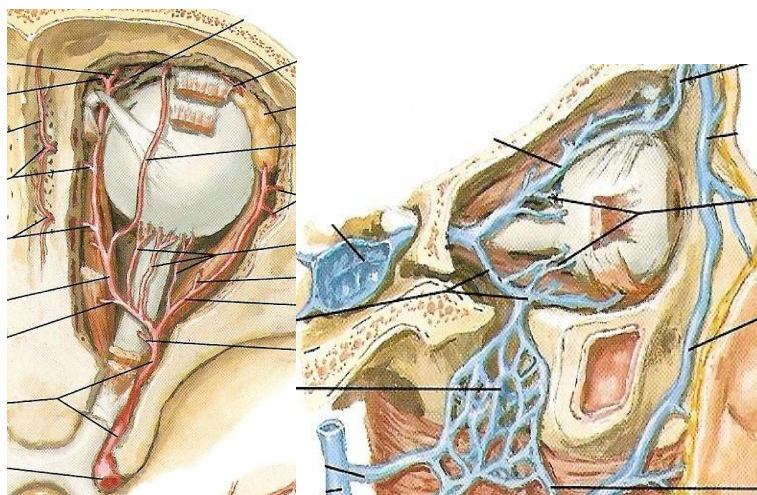
1.5. Zarys anatomii unaczynienia gałki ocznej i oczodołu

Tętnica oczna (*a. ophthalmica*) jest pierwszym dużym odgałęzieniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zaopatruje nie tylko gałkę oczną ale także zawartość oczodołu, zatokę klinową, komórki sitowe, przegrodę i małżowinę nosową górną. Kończy się ona drobnymi odgałęzieniami na czole, nasadzie nosa i powiekach. Po odejściu z t. szyjnej wewnętrznej kieruje się skośnie i ku przodowi do kanału wzrokowego, przez który przechodzi w towarzystwie nerwu wzrokowego i zlokalizowana jest na jego dolnej i bocznej stronie. W oczodole położona jest bocznie od n. wzrokowego, między n. odwodzącym a m. prostym bocznym. Następnie krzyżuje n. wzrokowy przechodząc na jego stronę przyśrodkową, poczym kieruje się wzdłuż ściany przyśrodkowej w stronę boczka, oddając końcowe odgałęzienia: t. nadbłoczkową i t. grzbietową nosa.

Tętnica oczna oddaje liczne odgałęzienia, które odchodzą z jej bocznego obwodu. Pierwszą z nich jest tętnica środkowa siatkówki (*a. centralis retinae*),

która zaopatruje wewnętrzne warstwy siatkówki. W swym przebiegu kieruje się do dolnej strony n. wzrokowego i wnika weń w odległości około 0,5-1,5 cm od gałki ocznej. Następnym odgałęzieniem jest tętnica łzowa, oddająca gałęzie oponowe, jarzmowe, mięśniowe, łzowe, powiekowe boczne. Kolejne to tętnice rzęskowe tylne długie i krótkie (*aa. ciliares posteriores longae et brevae*). Początek ich jest zmienny, przeważnie rozpoczynają się jednym małym naczyniem przyśrodkowym i bocznym, które następnie dzieli się na drobniejsze odgałęzienia. Te z kolei, kierując się węzowato dookoła wejścia n. wzrokowego, przebijają twardówkę i dochodzą do naczyniówki, zespalając się ze sobą w sieć naczyniową naczyniówki. Zaopatrują, więc całą błonę naczyniową, twardówkę i brzeg rogówki z przyległą spojówką.

Następnymi odgałęzieniami są: tt. rzęskowe przednie, t. nadoczodołowa, t. sitowa tylna i przednia, tt. powiekowe przyśrodkowe, t. nadbłoczkowa i t. grzbietowa nosa [22, 27]. Przebieg i topografię odgałęzień obrazuje rycina 8.



Rycina 8. Unaczynienie tętnicze i żylnie oczodołu (z: Atlas of Human Anatomy wg. F.H.Neterr ICON Learning System; USA2003).

Krew narządów wypełniających oczodoł zbiera się w dwa większe pnie żylny, tzn. żyłę oczną górną zlokalizowaną w górnej części oczodołu i uchodzącą do zatoki jamistej oraz żyłę oczną dolną w pobliżu dna oczodołu ze splotem do splotu skrzydłowego. Żyła oczna górna (*v. ophthalmica superior*) rozpoczyna się u wejścia do oczodołu w kącie przyśrodkowym, biegnie między przyśrodkową i górną ścianą oczodołu, następnie od góry krzyżuje n. wzrokowy, aż dochodzi do szczeliny oczodołowej górnej. Żyła ta przyjmuje szereg

licznych gałęzi bocznych. Jednym z nich jest żyła środkowa siatkówki (*v. centralis retinae*), która z n. wzrokowego wychodzi zwykle nieco do przodu od t. środkowej siatkówki. Żyła oczna dolna (*v. ophthalmica inferior*) powstaje z sieci żyłnej w przedniej części dna i ściany bocznej oczodołu i dzieli się na dwie gałęzie jedna uchodzi do zatoki jamistej, druga natomiast do spłotu skrzydłowego. Cechą obu powyższych żył jest brak w ich świetle zastawek [22, 27].

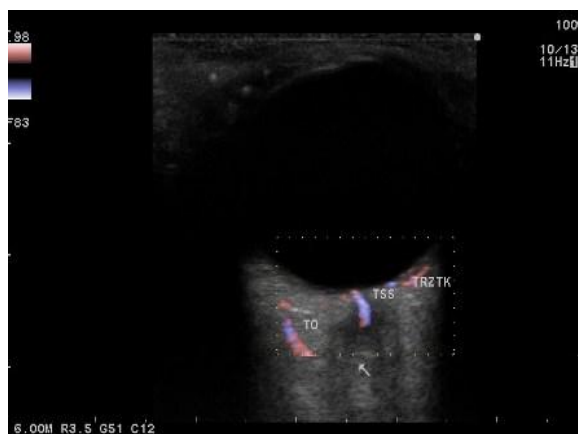
1.6. Specyfika badania narządu wzroku za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej

1.6.1. Określenie warunków anatomicznych i ustawienie podstawowych parametrów technicznych aparatu

Celem prawidłowej lokalizacji badanych struktur w obrębie oczodołu pierwotnie wykonuje się badanie ultrasonograficzne w prezentacji B z optymalizacją obrazu biało-czarnego z uwidocznieniem soczewki, siatkówki i nerwu wzrokowego (rycina 9). W badaniu za pomocą kolorowego dopplera u większości zdrowych osób można uwidocznnić tętnicę oczną wraz z niektórymi jej odgałęzieniami, tj. t. środkową siatkówki, tt. rzęskowymi tylnymi krótkimi, t. nadbłoczkową i t. nadoczodołową. Uwidocznienie żyły ocznej górnej w tym badaniu, ze względu na jej przebieg jest niemożliwe, a uchwycenie żyły dolnej udaje się jedynie w 50% przypadków. Dość dobrze uchwytna w badaniu jest jedynie żyła środkowa siatkówki, która przebiega w bezpośrednim sąsiedztwie tętnicy środkowej siatkówki [28] (rycina 10).



Rycina 9. Obraz gałki ocznej i oczodołu w projekcji z B (z materiałów własnych).



Rycina 10. Uwidocznienie naczyń w kodowaniu kolorem (z materiałów własnych).

Aby uzyskiwane wyniki były wiarygodne i powtarzalne, należy systematycznie dokonywać kontroli parametrów aparatu zarówno podczas prezentacji B, jak i w czasie obrazowania przepływu kolorem oraz przy analizie zapisu widma dopplerowskiego [28]. Na podstawie licznych badań wypracowano określone parametry normalizujące uzyskane wyniki. Dotyczą one takich składowych jak korekcja kąta od 20-45 stopni, wielkość bramki 1.5 x 1.5 o kształcie prostokątnym i z intensywnością energii ultradźwiękowych SPTA nie większą w trakcie całego badania jak $44\text{mW}/\text{cm}^2$ (SPTA to wartość maksymalna według Brytyjskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego i Amerykańskiego Instytutu Ultrasonografii wynosząca $100\text{mW}/\text{cm}^2$, pomimo że według FDA wartość ta powinna wynosić około $17\text{mW}/\text{cm}^2$) [11, 29, 30].

1.6.2. Warunki prawidłowo przeprowadzonego badania i ograniczenia metody

Naczynia wewnątrzczodołowe bada się za pomocą głowicy o częstotliwości 7,5-13 MHz z użyciem żelu ultrasonograficznego. Pacjent przed rozpoczęciem badania powinien leżeć na plecach w pozycji horyzontalnej przez około 5 min. W trakcie badania pozycja gałki ocznej powinna wynosić 0° i pozostawać bez ruchu, przy zamkniętej powiece. Należy zwrócić baczną uwagę, by siła ucisku wywierana na gałkę oczną przez głowicę, była minimalna.

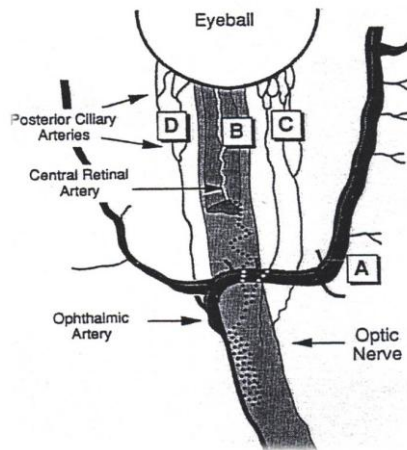
Pomiarów parametrów przepływu w każdym naczyniu powinno wykonywać się przez minimum 5 cykli pracy serca [28, 29, 30].

Ograniczeniami metody są m.in. artefakty ruchowe (brak współpracy z pacjentem), brak możliwości pozycyjnego ułożenia głowy, artefakty wynikające z obecności gazów w obrębie gałki ocznej i/lub oczodołu, z obecności oleju silikonowego lub dużych struktur uwapnionych w komorze ciała szklistego, bądź ciał obcych odbijających fale ultradźwiękowe (efekt cienia) [29].

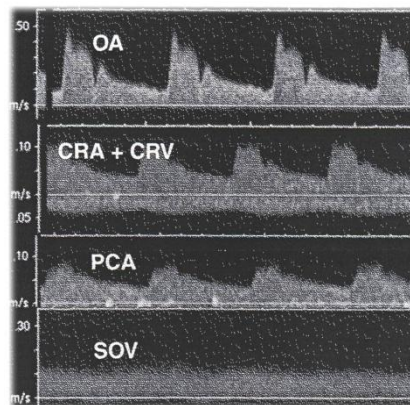
1.6.3. Charakterystyka badanych naczyń, parametry przepływu krwi i zakresy wartości prawidłowych

Pomiarów dokonuje się najczęściej w następujących tętnicach [29] (rycina 11 A, B):

- tętnicy ocznej, która jest naczyniem średnio-oporowym, łatwo dostępnym w badaniu, zlokalizowanym na głębokości około 30-35mm w głębi oczodołu, o szybkim narastaniu spektrum przepływu w skurczu do wartości maksymalnej, a następnie powoli zmniejszającej się w rozkurczu;
- tętnicy środkowej siatkówki położonej na głębokości około 10mm za gałką oczną, o cechach naczynia niskooporowego z niską prędkością maksymalną w czasie skurczu oraz utrzymującym się względnie szybkim przepływem przez całą fazę rozkurczu;
- tętnicach rzęskowych tylnych krótkich na głębokości 10-15mm od tylnego bieguna gałki ocznej, przed podziałem na bardzo drobne gałązki; są to naczynia niskooporowe o płaskim spektrum przepływu.



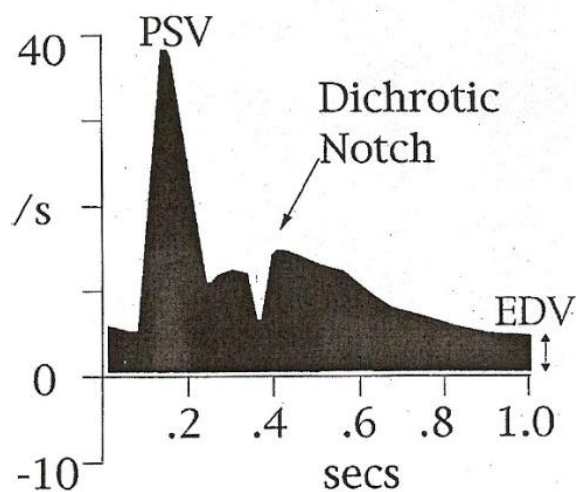
Rycina 11A. Anatomia przebiegu naczyń dostępnych w badaniu dopplerowskim (wg. Williamson i Harris [29]).



Rycina 11B. Prawidłowe spektra przyływu krwi w wybranych naczyniach. OA- tętnica oczna; CRA+CRV- tętnica i żyła środkowa siatkówki; PCA- tętnice rzęskowe tylne krótkie; SOV- żyła oczna górna(wg. Williamson i Harris [29]).

W każdym naczyniu tętnicznym dokonuje się pomiarów następujących parametrów [11, 29, 30] (rycina 12):

- maksymalnej prędkości skurczowej (V_{max}/S) – (PSV) jest to największa prędkość w osi naczynia podczas skurczu serca;
- minimalnej prędkości w fazie rozkurczowej (V_{min}/D) – (EDV) to największa wartość prędkości przepływu krwi w naczyniu, bezpośrednio przed rozpoczęciem skurczu serca;
- indeks pulsacji – (PI) jako liczby niemianowanej wynikającej ze wzoru $PI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{mean}}$, który charakteryzuje proporcje składowych oscylacyjnych przepływu krwi
- indeksu oporu – (RI) liczby niemianowanej, powstałej ze wzoru $RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}$, a służącej do oceny całkowitego oporu rozgałęzień tętnicy dystalnie od miejsca pomiaru.



Rycina 12. Prawidłowe spektrum prędkości przepływu w tętnicy ocznej (Dichrotic notch – wcięcie dichrotyczne wynikające z zamknięcia zastawki aortalnej wg. Williamson i Harris [29]).

Tabela z wartościami prawidłowymi dla:

- tętnicy ocznej

	Greenfield et All [11]	Williamson & Harris [29]
PSV/cm/s	37.8 +/- 10.7	35 +/- 11.2
EDV cm/s	10.6 +/- 4.2	8.6 +/- 3.8
PI	1.41 +/- 0.26	1.55 +/- 0.13
RI		0.74

- tętnicy środkowej siatkówki

	Greenfield et All [11]	Williamson & Harris [29]
PSV cm/s	10.9 +/- 2.4	10.2 +/- 2.8
EDV cm/s	4.0 +/- 1.43	3.1 +/- 1.1
PI	1.13 +/- 0.28	1.22 +/- 0.13
RI		0.69

- tętnic rzęskowych tylnych krótkich

	Greenfield et All [11]	Williamson&Harris [29]
PSV cm/s	10.61 +/- 3.52	12.3 +/- 4.2
EDV cm/s	4.43 +/- 2.09	4.9 +/- 2.0
PI	0.99 +/- 0.28	1.09 +/- 0.10
RI		0.60

- żyły centralnej siatkówki

	Greenfield et All [11]	Williamson & Harris [29]
V max cm/s	5.36 +/- 1.37	5.7 +/- 1.4
V min cm/s		3.8 +/- 0.8

1.7. Wybrane metody terapeutyczne cukrzycy typu 1 oraz retinopatii cukrzycowej

1.7.1. Cukrzyca typu 1

Leczenie chorych na cukrzycę typu 1 jest procesem wielokierunkowym i złożonym. Kompleksowość polega na połączeniu następujących metod: edukacji terapeutycznej z leczeniem dietetycznym, doborem wysiłku fizycznego i leczeniem farmakologicznym. U każdego pacjenta należy pierwotnie przeprowadzić zindywidualizowaną, kompleksową edukację dotyczącą wiedzy na temat choroby, zapoznania z metodami leczenia, przeszkolenia w zakresie samo-kontroli, jak i aspektów psychologicznych. Powyższy schemat edukacyjny powinien być powtarzany kilkakrotnie w ciągu trwania choroby, a jego efekty należy stale kontrolować. Ogólne zasady składu diety cukrzycowej są takie jak reguły zdrowego żywienia. Podaż energii, bowiem powinna być dostosowana do należnej masy ciała i składać się w 15-20% z białka, 30-35% z tłuszczów i 40-45% z węglowodanów a zawartość błonnika powinna wynosić 20-35g/d. Wysiłek fizyczny jest kolejnym etapem leczenia cukrzycy. Każdy chory reaguje inaczej na wysiłek fizyczny, dlatego powinien mieć odpowiednio zaplanowaną dietę i podaż insuliny w zależności od planowanej długości i intensywności wysiłku, celem zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. Bezwzględne wskazanie do insulinoterapii stanowią wszystkie rodzaje cukrzycy typu 1. Metodą rekomendowaną jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia. Schemat ten polega na utrzymaniu podstawowego stężenia leku przez wstrzyknięcie insuliny o przedłużonym działaniu lub jej analogu długo działającego. Po posiłkowe zwiększenia zapotrzebowania zapewniają natomiast wstrzyknięcia insuliny preparatu krótko działającego. Metoda intensywnej insulinoterapii prowadzona może być także przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Alternatywnymi metodami mogą być natomiast przeszczepy trzustki, bądź przeszczepy wysp Langerhansa [1, 13, 14].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne wyznaczyło następujące kryteria wyrównania cukrzycy typu 1 : HbA1c $\leq 6.5\%$, glikemię na czczo w osoczu żylnym $\leq 110\text{mg/dl}$, cholesterol całkowity $< 175\text{mg/dl}$, triglicerydy $< 150\text{mg/dl}$, poziom ciśnienia tętniczego $< 140/90\text{mmHg}$ [13].

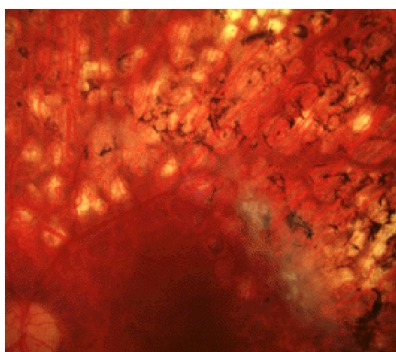
1.7.2. Retinopatia cukrzycowa

Leczenie retinopatii cukrzycowej jest takie samo dla wszystkich typów cukrzycy, polega przede wszystkim na niedopuszczeniu do tworzenia się zarówno makulopatii i retinopatii proliferacyjnej, jak i związanych z nią wtórnych powikłań. Złotym standardem pozostaje nadal fotokoagulacja laserowa siatkówki. Coraz częściej podejmuje się również próby uzupełniającego leczenia steroidowego lub antyangiogennego za pomocą iniekcji doszklistkowych, jednak leczeniem powikłań zaawansowanej retinopatii proliferacyjnej pozostaje nadal postępowanie chirurgiczne w postaci witrektomii.

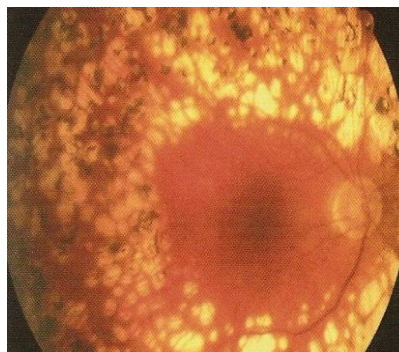
Głównym celem fotokoagulacji laserowej jest zniszczenie w siatkówce obszarów awaskularnych, przesięków i doprowadzenie do regresji ognisk nowotwórstwa naczyniowego. Koagulacja siatkówki prowadzi do wytworzenia ścisłych połączeń między naczyniówką a siatkówką, do pewnego stopnia zabezpieczających przed następstwami trakcji szklistkowo-siatkówkowych. Fotokoagulacja prowadzi wtórnie do poprawy utlenowania wewnętrznych warstw siatkówki przez zastąpienie intensywnie zużywających tlen fotoreceptorów komórkami glejowymi, cechującymi się niskim zużyciem tlenu. Wygląd ogniska po laseroterapii siatkówki przedstawiono na (rycynie 13). Warunkiem niezbędnym do wykonania laseroterapii jest zachowanie przejrzystości ośrodków optycznych oka. Obecnie wykorzystuje się kilka typów laserów: argonowy (o długościach fali: od 457,9nm do 514,5nm) lub diodowy (o długości fali 810nm).

W leczeniu retinopatii cukrzycowej najczęściej stosuje się dwa rodzaje fotokoagulacji: ogniskową i panfotokoagulację. Panfotokoagulacją nazywa się pokrycie ogniskami lasera niemal całej siatkówki, z wyjątkiem obszaru centralnego (tj. plamki i obszaru pomiędzy skroniowymi łukami naczyniowymi). Jest to najczęściej około 1500-2000 ognisk wykonanych w kilku sesjach terapeutycznych o średniej mocy ok. 300mW, średnicy ogniska od 500 mikrometrów i czasie pojedynczej ekspozycji 0,1-0,2 s. Stan dna oka po takim zabiegu obrazuje (rycina 14). Wskazaniem do tego typu fotokoagulacji jest przede wszystkim retinopatia proliferacyjna, przy czym należy pamiętać, aby nie koagulować bezpośrednio miejsc nowotwórstwa naczyniowego.

Fotokoagulacja ogniskowa celowana jest najczęściej bezpośrednio na mikrotętniaki i miejsca przesięku, będące główną przyczyną obrzęku siatkówki szczególnie w obrębie plamki, co stanowi wskazanie do jej stosowania. Stosowana podczas zabiegu średnia moc lasera wynosi zazwyczaj ok. 80 mW, średnica ogniska 100 mikrometrów, a czas trwania pojedynczego impulsu to 0,1s [17,31-34].



Rycina 13. Ogniska po laseroterapii (z materiałów własnych).

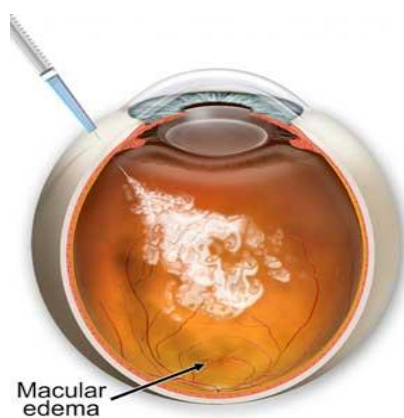


Rycina 14. Dno oka po panfotokoagulacji.

Od kilku lat w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki oraz niektórych postaci retinopatii cukrzycowej próbuje się stosować iniekcje doszkliskowe, jak się wydaje z dobrymi rezultatami. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie w tej formie niektórych leków w wielu krajach odbywa się na zasadzie „off-label”, tj. poza wskazaniami. Do podawanych w ten sposób leków steroidowych stosuje się zazwyczaj Triamcynolon (Kenalog) w dawce około 4mg, choć obecnie przeprowadza się liczne badania kliniczne nad implantami doszkliskowymi zawierającymi również inne, wolno uwalniające się leki w celu wywarcia przedłużonego działania terapeutycznego.

Obok steroidów od niedawna w leczeniu rozlanego cukrzycowego obrzęku plamki plamki oraz niektórych postaci retinopatii cukrzycowej zaczęto stosować także substancje blokujące VEGF, takie jak pegaptanib, ranibizumab i bevacizumab, nie wszystkie z nich, jednak, zostały prawnie uznane jako właściwe środki terapeutyczne i z tego względu w wielu ośrodkach na świecie stosowane są – jak wspomniano powyżej – poza wskazaniami. Preparaty te podaje się w odstępach co 6 tygodni w formie iniekcji do komory ciała szklonego [17, 31-33] (rycina 15).

Wśród wielu dostępnych metod stosowanych w terapii proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej należy wymienić również witrektomię przez *pars plana* (tj. część płaską ciała rzęskowego), która jest poważnym wewnątrzgałkowym zabiegiem operacyjnym stosowanym m.in. w leczeniu niewchłaniających się krwotoków do ciała szklanego, trakcyjnego odwarstwienia siatkówki, licznych i rozległych proliferacji włóknisto-naczyniowych oraz masywnego trakcyjnego obrzęku plamki [17, 33] (rycina 16). Niejednokrotnie właśnie witrektomia stwarza jedyną nadzieję poprawy lub przynajmniej utrzymania ostrości wzroku w najbardziej zaawansowanych przypadkach retinopatii.



Rycina 15. Iniekcja doszklistkowa
(za www.myvisiontest.com).



Rycina 16. Jeden z etapów witrektomi
obrzęku plamki
(za www.allaboutvision.com).

Chorzy na cukrzycę typu 1 stanowią dużą grupę, w większości młodych, w wieku prokreacyjnym, aktywnych zawodowo pacjentów, co przy stale rosnącej liczbie zachorowań stanowić będzie w nadchodzących latach narastający problem społeczny i ekonomiczny. Wiadomo, że retinopatia cukrzycowa w tej grupie rozwija się u wszystkich a po pewnym czasie trwania choroby i nieleczona prawidłowo może prowadzić do nieodwracalnej ślepoty. Opisane fakty stanowiły zasadniczy powód podjęcia badań nad parametrami przepływu krwi w tej grupie pacjentów.

Nadal trwają badania nad czynnikami protekcyjnymi rozwoju powikłań cukrzycowych. Takim na przykład w retinopatii cukrzycowej wydaje się być krótkowzroczność.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest prac poświęconych odniesieniu średnich wartości parametrów przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu u chorych na cukrzycę typu 1 do podobnych wartości oznaczonych u ludzi zdrowych. Praca ta może, zatem stanowić przyczynek do uzupełnienia tej luki.

2. Cel pracy

Celem niniejszej rozprawy jest:

1. oznaczenie wartości średnich dla przepływów krwi w wybranych naczyniach gałki ocznej i oczodołu metodą ultrasonografii dopplerowskiej u chorych na cukrzycę typu 1,
2. znalezienie zależności pomiędzy zmianami w parametrach przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu ocenianych przy użyciu ultrasonografii dopplerowskiej a stopniem zaawansowania retinopatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 1,
3. określenie zależności pomiędzy wiekiem badanych pacjentów z cukrzycą typu 1 i ich płcią a parametrami przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu mierzonych metodą ultrasonografii dopplerowskiej,
4. ocena ultrasonograficzna zmian parametrów przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu u badanych chorych na cukrzycę typu 1 ze współistniejącą krótkowzrocznością.

3. Materiał i metoda

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania zakwalifikowano 120 osób (240 oczu) spełniających kryteria włączenia, pacjentów leczonych w Poradni Diabetologicznej przy Katedrze i Klinice Diabetologii UM w Poznaniu i z Poradni Chorób Siatkówki przy Katedrze i Klinice Okulistyki UM w Poznaniu. Populację objętą badaniem stanowiło 60 kobiet i 60 mężczyzn w wieku od 19 do 56 lat (średni o $40 \pm 9,3$ lat). Badania przeprowadzono w okresie od marca do listopada 2009.

Wszyscy pacjenci zostali włączeni do grupy badanej na podstawie następujących kryteriów: cukrzyca typu 1 przynajmniej od 5 lat i leczona według schematu intensywnej insulinoterapii, brak jakichkolwiek wcześniejszych lub obecnie współistniejących chorób/urazów oczu lub oczodołów oraz obecność prawidłowych przepływów krwi w naczyniach szyjnych i kręgowych.

Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu, które zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną UM w Poznaniu. Wzór karty zawierającej informacje dla pacjenta oraz formularz świadomej zgody na udział w badaniu zamieszczono w załącznikach 9.2. na stronie 105-108.

Do badania nie zakwalifikowano pacjentów, którzy pomimo spełnienia warunków włączenia, posiadali jeden lub więcej kryteriów wykluczenia:

- uraz gałki ocznej w wywiadzie i/lub choroba zapalna narządu wzroku
- orbitopatia tarczycowa,
- obecność malformacji naczyniowej w obrębie oczodołu,
- nieuregulowane ciśnienie śródgałkowe poniżej 7 i powyżej 24mmHg,
- nieunormowane nadciśnienie tętnicze,
- nieunormowane zaburzenia rytmu pracy serca.

3.2. Podział badanej populacji na podgrupy

Ze względu na rodzaj zmian na dnie oka (klasyfikacja zaawansowania retinopatii cukrzycowej wg WHO) badanych podzielono na trzy podgrupy:

- **grupę 1** z retinopatią nieproliferacyjną, prostą (44 osoby),
- **grupę 2** z retinopatią przedproliferacyjną z lub bez obrzęku plamki (43 pacjentów),
- **grupę 3** z retinopatią proliferacyjną (33 chorych).

Celem umożliwienia porównania wyników prezentowanych danych z wynikami otrzymanymi przez innych autorów [35-40] w danych grupach wiekowych – zastosowano taki sam podział, dzieląc pacjentów na dwie podgrupy:

- od 19 do 39 lat - 60 badanych oraz
- od 40 do 56 lat - 60 badanych.

Tworząc powyższe podgrupy uwzględniono przesłanki, jakimi kierowali się wyżej wspomniani badacze, według których stan naczyń krwionośnych w grupie młodszych pacjentów (tj. od 19-go do 39-go r.ż.) jest w najlepszej formie. Według nich pierwsze zmiany przebiegające najczęściej pod postacią pojedynczych, punktowych uszkodzeń śródbłonna obserwowane są zazwyczaj dopiero w grupie starszej (tj. od 40-go do 56-go r.ż.). Co ważne, mimo Zachodzących procesów patofizjologicznych związanych z cukrzycą, w obu grupach występowanie zmian miażdżycowych jest bardzo mało prawdopodobne, co tym samym umożliwia przeprowadzenie obiektywnych badań za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej, pozbawionych artefaktów generowanych obecnością miażdżycy.

Następnego podziału dokonano ze względu na płeć badanych, także na dwie podgrupy: 60 kobiet i 60 mężczyzn.

Ze względu na pojawiające się doniesienia [41-43] o możliwym protekcyjnym działaniu krótkowzroczności w stosunku do retinopatii cukrzycowej

oraz celem ich weryfikacji – badaną grupę chorych podzielono z uwzględnieniem występujących wad wzroku:

- 15 badanych – współwystępowanie krótkowzroczności osiowej
- 105 badanych – emmetropia lub inne wady wzroku.

3.3. Przeprowadzone badania

3.3.1. Wywiad diabetologiczny i okulistyczny

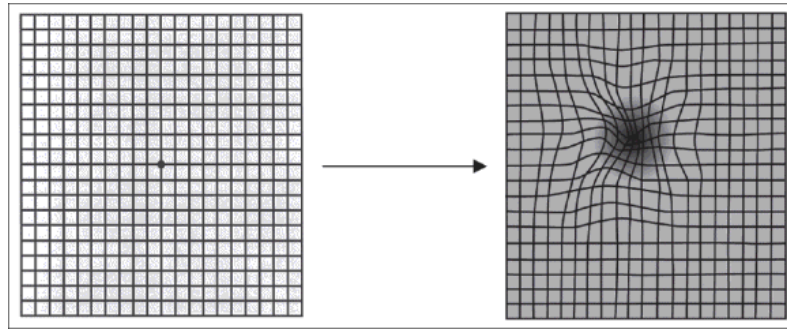
Wywiad diabetologiczny dotyczył czasu trwania choroby, rodzaju terapii, a także obecności powikłań takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nefropatia cukrzycowa, neuropatia, retinopatia; pytano również o palenie tytoniu, obecność chorób przewlekłych oraz o parametry wyrównania cukrzycy na podstawie HbA1c, profil lipidowy, parametry laboratoryjne wydolności nerek i morfologię krwi obwodowej. W wywiadzie okulistycznym pytano o subiektywne dolegliwości związane z narządem wzroku, jak i o wcześniejsze i towarzyszące choroby oczu oraz ewentualne rodzaje zastosowanej terapii.

Wzór karty kwestionariusza badania klinicznego przedstawiono w podrozdziale 9.1.

3.3.2. Badanie okulistyczne

Wszyscy pacjenci poddani zostali pełnemu badaniu okulistycznemu, które składało się z następujących elementów:

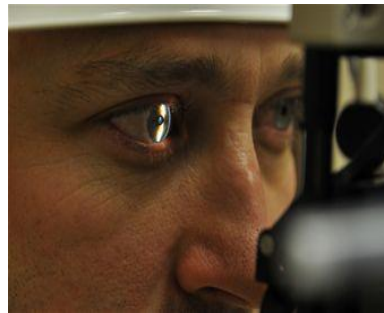
- pomiaru wady refrakcji przy użyciu autorefraktometru,
- oszacowania nieskorygowanej i skorygowanej ostrości wzroku do dali i bliży na tablicach Snellena z odległości 5 m do dali i 30 cm do bliży. Badanie to przeprowadzono z zachowaniem odpowiednich norm dla zaciemnienia otoczenia i iluminacji tła,
- przeprowadzenie testu Amslera dla obu oczu oddzielnie, celem określenia widzenia plamkowego (rycina 17).



Rycina 17. Test Amslera (prawidłowy i charakterystyczny dla patologii plamki).

Następnie sprawdzono poprawność widzenia barwnego z użyciem tablic pseudoizochromatycznych Ishihary.

Drugą część badania przeprowadzono z użyciem lampy szczelinowej w zaciemnionym pomieszczeniu (rycina 18) oceniając odcinek przedni.



Rycina 18. Badanie odcinka przedniego w lampie szczelinowej (z www.eielson.af.mi).

Po zastosowaniu środka znieczulającego i roztworu fluoresceiny dokonywano pomiaru ciśnienia śródgałkowego metodą aplanacyjną. Następnie podawano pacjentom do worka spojówkowego 1% Tropicamid celem rozszerzenia źrenicy i po uzyskaniu maksymalnej mydriazy oceniano przezierność soczewki, a przy użyciu soczewki skupiającej Super Field (Volk) o mocy +90 D oceniano dno oka pod kątem obecności zmian patologicznych.

3.3.3. Dodatkowe badania okulistyczne

Po rozszerzeniu źrenicy wykonywano dokumentację fotograficzną składającą się ze zdjęcia kolorowego dna oka, jak i zdjęć z filtrem do auto-

fluorescencji. Wykonywano angiografię fluoresceinową przy użyciu aparatu Topcon TRC 50 DX Retinal Camera (po wcześniejszym uzyskaniu zgody od pacjenta na przeprowadzenie tego badania).

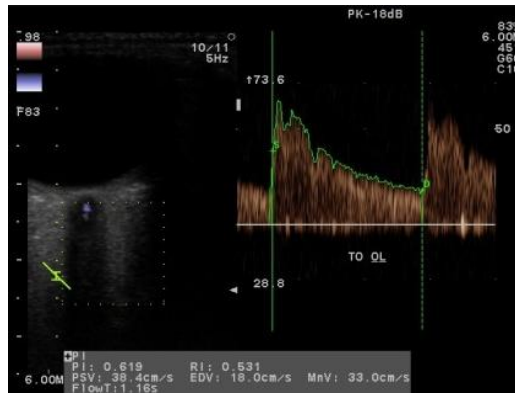
3.3.4. Badanie przepływów krwi w naczyniach pozagałkowych przy użyciu ultrasonografii dopplerowskiej

Dopplerowskie badanie przepływów krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu przeprowadzono wykorzystując aparat ultrasonograficzny Aloka α 10 z systemem (Directional eFLOW) z użyciem głowicy o częstotliwości 10 MHz. Badanie wykonywano w pozycji horyzontalnej pacjenta, po 5 minutach płaskiego ułożenia i ustawieniu gałki ocznej w pozycji 0 stopni. W każdym analizowanym naczyniu pomiarów dokonywano przez minimum 5 cykli pracy serca przy zachowaniu korekcji kąta 35-45° z zastosowaniem bramki prostokątnej i wywieraniem minimalnego ucisku na gałkę oczną oraz z zastosowaniem żelu ultrasonograficznego.

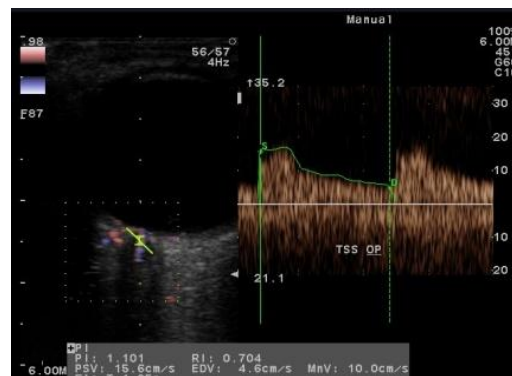
Przepływy oceniano w tętnicy ocznej (TO), tętnicy środkowej siatkówki (TSS) i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Analizowano następujące parametry przepływu krwi (rycina 19):

- maksymalną prędkość skurczową (PSV),
- minimalną prędkość w fazie rozkurczowej (EDV)
- indeks oporu (RI)

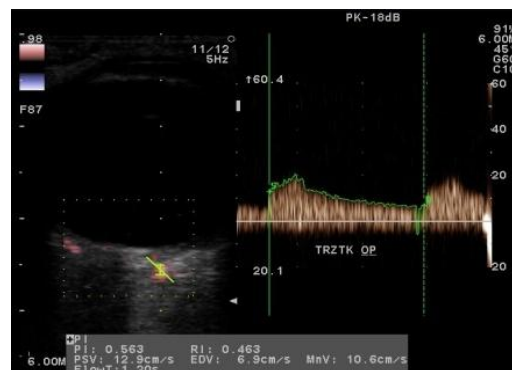
Wartości powyższych parametrów obliczane były na podstawie ręcznego obrysu kształtu dopplerowskiego widma przepływu i sumowane przez wewnętrzne oprogramowanie aparatu ultrasonograficznego.



A. Tętnica oczna



B. Tętnica środkowa siatkówki



C. Tętnice rzęskowe tylne krótkie

Rycina 19. Ultrasonograficzny obraz przepływu krwi w badanych naczyniach.

Uzyskane w pracy wyniki postanowiono odnieść do norm populacyjnych określonych przez Harrisa i Wiliamsona [29] i z tego względu odstąpiono od tworzenia grupy kontrolnej.

3.4. Zastosowane metody statystyczne

3.4.1. Statystyki opisowe

Uzyskane w badaniach wyniki analizowano przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 8 dla systemu operacyjnego Windows. W analizie statystycznej zastosowano testy nieparametryczne, które pozwalają na wyliczenie szerokiego zakresu różnych miar położenia (średnia, mediana itd.) i dyspersji (odchylenie standardowe) dające w ten sposób pełen obraz danych. Są to metody niezależne od parametrów lub od rozkładu danych [44].

3.4.2. Analiza statystyczna średnich wartości przepływu w badanych naczyniach w porównaniu z wartościami uznanymi za prawidłowe

Zastosowano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, z korekcją Welch'a. Test t Welcha to test statystyczny równości wartości oczekiwanych w dwóch populacjach. Jest uogólnieniem testu t-Studenta na populacje o różnych wariancjach. Po obliczeniu wartości t można, stosując rozkład t-Studenta o wyliczonej liczbie stopni swobody v , znaleźć prawdopodobieństwo hipotezy zerowej, że te dwie populacje mają równe wartości oczekiwane (używając dwustronnego przedziału ufności) lub hipotezy zerowej, że średnia jednej z populacji jest większa lub równa od drugiej (używając jednostronnego przedziału).

3.4.3. Analiza statystyczna struktury badanej populacji i zmian parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych

Analizy dla podziału na więcej niż dwie podgrupy dokonano za pomocą testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa dla danych wielokrotnych - niezależnych, lub analizy wariancji w przypadku, gdy cechy miały rozkład zgodny z normalnym. Dla podziału na dwie podgrupy analizę przeprowadzono za pomocą testu U Manna-Whitney'a. Zależności jakościowe badano za pomocą testu Fishera jedno- lub dwustronnego. Oceny korelacji statystycznej dokonano również z użyciem testu porządku rang Spearmana. Dla wszystkich testów hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $p \leq 0,05$ [44].

4. Wyniki

4.1. Analiza kliniczna badanej grupy pacjentów

Ocena struktury badanej populacji

Prospektywnymi badaniami objęto 120 dorosłych chorych obojga płci z rozpoznaną cukrzycą typu 1. Populację badaną stanowiło 60 kobiet i 60 mężczyzn wieku od 19 do 56 lat (średnio $40,3 \pm 9,35$). Średni czas trwania cukrzycy wynosił $24,5 \pm 6,7$ lat. Wyrównanie cukrzycy w oparciu o pomiar HbA1c średnio kształtowało się na poziomie $7,9 \pm 1,3\%$, ciśnienie tętnicze natomiast utrzymywało się przeciętnie na poziomie 130/80mmHg, czyli w zakresie normy.

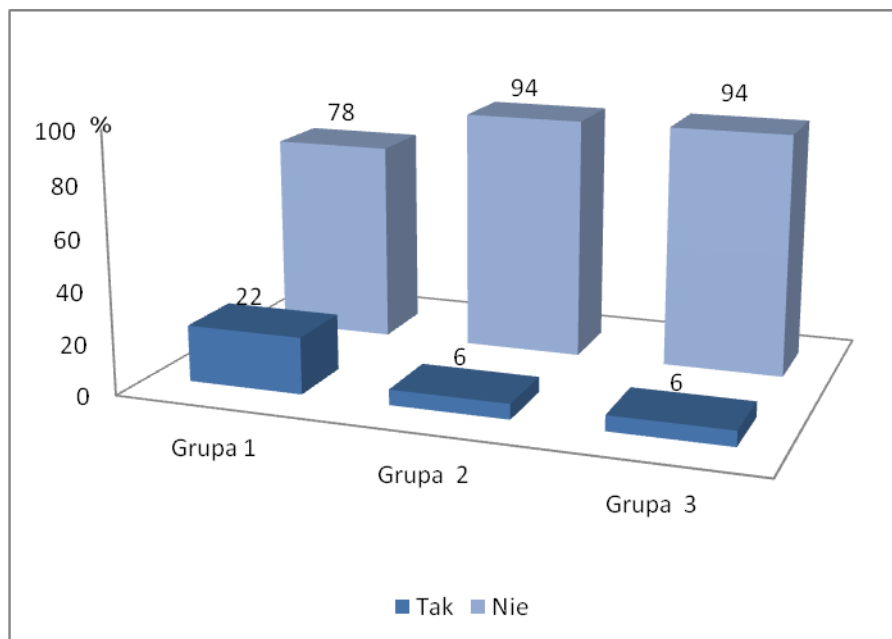
Oceniając strukturę badanej populacji analizie poddano takie parametry jak: palenie tytoniu, występowanie nadciśnienia tętniczego, oraz powikłań cukrzycowych (neuropatia, nefropatia), a także laseroterapii siatkówki celem uściślenia charakterystyki badanej populacji, danych tych nie włączono do porównań z badanymi parametrami przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych. Wśród 120 chorych objętych badaniem 99 (82,5%) deklarowało, że nie paliło tytoniu. W badanej populacji chorych 78 (65%) z nich miało rozpoznane i leczone nadciśnienie tętnicze. Dzięki skutecznej terapii hipotensyjnej wartości ciśnienia tętniczego mierzone podczas kwalifikacji do badań utrzymywały się w granicach prawidłowych. U 42 osób (35%) nadciśnienia tętniczego nie stwierdzano. U 71 (59%) pacjentów stwierdzono obecność powikłań cukrzycowych (nefropatia, neuropatia), natomiast 49 chorych (41%) zmian tych nie manifestowało. U prawie połowy badanych, tj. 59 chorych (49%) stan kliniczny siatkówki nie wymagał wykonania laseroterapii, natomiast 37 (31%) z nich zakwalifikowano do laseroterapii ogniskowej, a 24 (20%) do panfotokoagulacji. Współwystępowanie krótkowzroczności poddano dalszym analizom statystycznym względem przepływu krwi w badanych naczyniach pozagałkowych.

Krótkowzrocność stwierdzono jedynie u 15 (13%) pacjentów. Nie występowała ona u pozostałych badanych (rycina 20).



Rycina 20. Graficzne przedstawienie częstości występowania krótkowzrocności w badanej populacji.

Po dokonaniu podziału ze względu na zaawansowanie zmian na dnie oka rozkład przedstawiał się następująco. Krótkowzrocność najczęściej występowała w grupie pierwszej i stanowiła 22% badanych, a w grupach drugiej i trzeciej wyniosła po 6% (Rycina 21).



Rycina 21. Graficzne przedstawienie częstości występowania krótkowzroczności w badanej populacji po podziale na trzy grupy zaawansowania retinopatii .

Ocena struktury badanej populacji według podziału względem zaawansowania zmian na dnie oka

Na podstawie stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej wg klasyfikacji WHO badaną populację 120 chorych przyporządkowano do trzech grup:

grupa 1 (z retinopatią nieproliferacyjną, prostą) – 44osoby, w tym 21 kobiet i 23 mężczyzn (średnia wieku $40 \pm 10,1$ lat),

grupa 2 (z retinopatią przedproliferacyjną) – 43 osoby, w tym 23 kobiety i 20 mężczyzn (średnią wieku $41 \pm 9,8$ lat) oraz

grupa 3 (z retinopatią proliferacyjną) – 33 osoby, w tym 16 kobiet i 17 mężczyzn (średnia wieku $38 \pm 7,2$ lat).

Podział ten szczegółowo ilustrują tabele II i III.

Tabela II. Liczba pacjentów i odpowiadający jej odsetek po podziale populacji badanej na trzy podgrupy względem zaawansowania retinopatii cukrzycowej

Rodzaj retinopatii	Liczba pacjentów	%
Grupa 1	44	37
Grupa 2	43	36
Grupa 3	33	27

W grupie pierwszej (z retinopatią prostą) czas trwania cukrzycy wynosił średnio $23,6 \pm 7,5$ lat. Ciśnienie tętnicze utrzymywało się w zakresie normy, a wyrównanie cukrzycy oceniane poziomem HbA1c wynosiło $6,5 \pm 1,1\%$.

W grupie drugiej (z retinopatią przedproliferacyjną) czas trwania cukrzycy wynosił średnio $24,7 \pm 7,5$ lat, ciśnienie tętnicze utrzymywało się na wysokości 130/80mmHg, a wyrównanie cukrzycy oznaczane przy użyciu HbA1c wynosiło $7,5 \pm 1,2\%$.

W grupie trzeciej (z retinopatią proliferacyjną) czas trwania cukrzycy wynosił $25,3 \pm 7,1$ lat, ciśnienie tętnicze było jak w grupie drugiej, a HbA1c wynosiło średnio $8,1 \pm 1,3\%$.

Podział ten szczegółowo ilustruje tabele III.

Tabela III. Średnie wartości wieku, czasu trwania cukrzycy, stopnia wyrównania cukrzycy i płeć pacjentów, w trzech badanych grupach zaawansowania retinopatii

	Wiek (lata)	Płeć		Czas trwania cukrzycy (lata)	Stopień wyrównania cukrzycy wg HbA1c (%)
		kobiety	mężczyźni		
Grupa 1 Retinopatia nieproliferacyjna	40 $\pm 10,1$	21 (48%)	23 (53%)	23,6 $\pm 7,5$	6,5 $\pm 1,1$
Grupa 2 Retinopatia przedproliferacyjna	41 $\pm 9,8$	23 (53%)	20 (47%)	24,7 $\pm 7,5$	7,5 $\pm 1,3$
Grupa 3 Retinopatia proliferacyjna	38 $\pm 7,2$	16 (48%)	17 (52%)	25,3 $\pm 7,1$	8,1 $\pm 1,3$
Razem	40,3 $\pm 3,3$	60 (50%)	60 (50%)	24,5 $\pm 6,7$	7,9 $\pm 1,3$

4.2. Średnie wartości parametrów przepływu a stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej

U wszystkich pacjentów włączonych do badania w obu oczach (łącznie 236 oczu) zmierzono następujące parametry przepływu krwi: maksymalną prędkość skurczową (PSV), minimalną prędkość końcowo-rozkurczową (EDV) oraz indeks oporu (RI). Pomiarów tych dokonano w analizowanych naczyniach pozagałkowych, tj. w tętnicy ocznej (TO), tętnicach rzęskowych tylnych krótkich (TRZ) i tętnicy środkowej siatkówki (TSS)).

We wszystkich trzech podgrupach utworzonych pod kątem stopnia zaawansowania zmian cukrzycowych na dnie oka, obliczono średnie wartości dla wszystkich parametrów przepływu krwi w badanych naczyniach i porównano z podanymi przez Williamsona i Harrisa [29] wartościami średnimi, które uzyskali u osób zdrowych.

Jako wartości obniżone lub podwyższone względem szerokiego zakresu normy uznano takie, które różniły się od wyników średnich podanych przez Williamsona i Harrisa [29] biorąc pod uwagę podany przez tych autorów rozrzut średniej standardowej. Zasada ta nie mogła być stosowana w odniesieniu do wskaźnika RI, ponieważ cytowani autorzy odchyłeń standardowych dla tego parametru nie podali. Do analizy danych użyto testu t-Studenta z korekcją Welch'a.

Uzyskane średnie wartości parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych badanej populacji oraz ich różnice w stosunku do norm podanych przez Williamsona i Harrisa [29], przedstawiono w tabeli IV.

Tabela IV. Wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi dla PSV, EDV i RI w tętnicy ocznej (TO), tętnicy środkowej siatkówki (TSS), tętnicach rzęskowych tylnych krótkich (TRZ) w trzech grupach badanych podzielonych ze względu na stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej. Jako wartości prawidłowe zacytowano podane przez Williamsona i Harrisa [29].

	Grupa 1 Średnie wartości parametrów przepływu			
	Norma	N. ważnych	Średnia	Odch.std
TO PSV	35±11,2	88	22,61	±14,44
TO EDV	8,6±3,8	88	12,07	±8,54
TO RI	0,74	88	0,54	±0,23
TRZ PSV	12,3±4,2	88	7,36	±4,12
TRZ EDV	4,9±2,0	88	3,70	±3,43
TRZ RI	0,60	88	0,57	±0,25
TSS PSV	10,2±2,8	88	12,45	±11,29
TSS EDV	3,1±1,1	88	5,17	±4,29
TSS RI	0,69	88	0,63	±0,24
	Grupa 2 Średnie wartości parametrów przepływu			
	Norma	N. ważnych	Średnia	Odch.std
TO PSV	35±11,2	84	21,37	±14,35
TO EDV	8,6±3,8	84	11,90	±9,96
TO RI	0,74	84	0,52	±0,28
TRZ PSV	12,3±4,2	84	6,63	±2,67
TRZ EDV	4,9±2,0	84	3,10	±2,24
TRZ RI	0,60±	84	0,63	±0,29
TSS PSV	10,2±2,8	84	9,57	±4,59
TSS EDV	3,1±1,1	84	3,83	±2,97
TSS RI	0,69	84	0,72	±0,22
	Grupa 3 Średnie wartości parametrów przepływu			
	Norma	N. ważnych	Średnia	Odch.std
TO PSV	35±11,2	64	15,92	±14,84
TO EDV	8,6±3,8	64	7,52	±10,47
TO RI	0,74	64	0,58	±0,26
TRZ PSV	12,3±4,2	64	5,41	±4,45
TRZ EDV	4,9±2,0	64	2,71	±2,33
TRZ RI	0,60±	64	0,59	±0,33
TSS PSV	10,2±2,8	64	7,53	±5,71
TSS EDV	3,1±1,1	64	3,05	±2,37
TSS RI	0,69	64	0,55	±0,31

4.2.1. Średnie wartości parametrów przepływu u chorych z retinopatią nieproliferacyjną prostą (Grupa 1)

Zaobserwowano, że w **grupie pierwszej** (z retinopatią prostą) wartości PSV w tętnicy ocznej i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich są istotnie statystycznie niższe (odpowiednio 35,4% i 34,9%), a w tętnicy środkowej siatkówki nieistotnie statystycznie wyższe (17,7%) niż podane przez Williamsona i Harrisa. Wartości EDV w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki są istotnie statystycznie wyższe (odpowiednio 28,9% i 40,4%), zaś w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich natomiast istotnie statystycznie niższe (24,5%).Wskaźnik RI natomiast w tętnicy ocznej i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich był niższy od podanych przez Williamsona i Harrisa norm populacyjnych (odpowiednio 27,0% i 5,0%) w tętnicy środkowej siatkówki. natomiast był wyższy (8,7%). Statystycznych zmian odnośnie tego parametru nie analizowano z przyczyn podanych uprzednio. Zależności te przedstawiono w tabeli V.

Tabela V. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią prostą (Grupa 1) w porównaniu z wartościami prawidłowymi podanymi przez Williamsona i Harrisa [29].

	Norma	Różnica	p	Średnia	Odch. std	N. ważnych
TĘTNICA OCZNA						
PSV (cm/s)	35±11,2	12,4 ↓	0.0001	22,61	±14,44	88
EDV (cm/s)	8,6±3,8	3,5 ↑	0.001	12,07	±8,54	88
RI	0,74	0,2 ↓	-	0,54	±0,23	88
TĘTNICE RZĘSKOWE						
PSV (cm/s)	12,3±4,2	4,9 ↓	0.0001	7,36	±4,12	88
EDV (cm/s)	4,9±2,0	1,2 ↓	0.01	3,71	±3,43	88
RI	0,60	0,03 ↓	-	0,57	±0,25	88
TĘTNICA ŚRODKOWA SIATKÓWKI						
PSV (cm/s)	10,2±2,8	2,2 ↑	0.08	12,45	±11,29	88
EDV (cm/s)	3,1±1,1	2,1 ↑	0.0001	5,17	±4,29	88
RI	0,69	0,06 ↑	-	0,63	±0,24	88

4.2.2. Średnie wartości parametrów przepływu u chorych z retinopatią przedproliferacyjną (Grupa 2)

Zaobserwowano, że w **grupie drugiej** (z retinopatią przedproliferacyjną) wartości PSV w tętnicy ocznej i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich są istotnie statystycznie niższe (odpowiednio 34,3% i 46,3%), a w tętnicy środkowej siatkówki nieistotnie statystycznie niższe (5,9%) niż podane przez Williamsona i Harrisa. Wartości EDV w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki są istotnie statystycznie wyższe (odpowiednio 38,4% i 22,6%), zaś w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich natomiast istotnie statystycznie niższe (36,7%).Wskaźnik RI natomiast w tętnicy ocznej był niższy (29,7%) od podanych przez Williamsona i Harrisa norm populacyjnych a w tętnicy środkowej siatkówki. i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich natomiast był wyższy (odpowiednio 4,7% i 5,0%). Statystycznych zmian odnośnie tego parametru nie analizowano z przyczyn podanych uprzednio. Zależności te przedstawiono w tabeli VI.

Tabela VI. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną (Grupa 2) w porównaniu z wartościami podanymi jako prawidłowe przez Williamsona i Harrisa [29].

	Norma	Różnica	p	Średnia	Odch. std	N. ważnych
TĘTNICA OCZNA						
PSV (cm/s)	35±11,2	13,6 ↓	0.0001	21,37	±14,35	84
EDV (cm/s)	8,6±3,8	3,3 ↑	0.006	11,90	±9,96	84
RI	0,74	0,22 ↓	-	0,52	±0,28	84
TĘTNICE RZĘSKOWE						
PSV (cm/s)	12,3±4,2	5,7 ↓	0.007	6,63	±2,67	84
EDV (cm/s)	4,9±2,0	1,8 ↓	0.0001	3,10	±2,24	84
RI	0,60	0,03 ↑	-	0,63	±0,29	84
TĘTNICA ŚRODKOWA SIATKÓWKI						
PSV (cm/s)	10,2±2,8	0,6 ↓	0.33	9,57	±4,59	84
EDV (cm/s)	3,1±1,1	0,7 ↑	0.04	3,83	±2,97	84
RI	0,69	0,03 ↑	-	0,72	±0,22	84

4.2.3. Średnie wartości parametrów przepływu u pacjentów z retinopatią proliferacyjną (Grupa 3)

Zaobserwowano, że w **grupie trzeciej** (z retinopatią proliferacyjną) wartości PSV w tętnicy ocznej i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich i tętnicy środkowej siatkówki są istotnie statystycznie niższe (odpowiednio 45,5%, 43,9% i 26,5%) niż podane przez Williamsona i Harrisa. Wartości EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich są istotnie statystycznie niższe (55,1%), zaś w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki są także niższe jednak bez istotności statystycznej (odpowiednio o 12,8% i 1,6%). Wskaźnik RI natomiast w tętnicy ocznej, środkowej siatkówki jak i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich był niższy (odpowiedni 21,6%, 20,3% i 16,7%) od podanych przez Williamsona i Harrisa norm populacyjnych. Statystycznych zmian odnośnie tego parametru nie analizowano z przyczyn podanych uprzednio. Zależności te przedstawiono w tabeli VII.

Tabela VII. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią proliferacyjną (Grupa 3) w porównaniu z wartościami podanymi jako prawidłowe przez Williamsona i Harrisa [29].

	Norma	Różnica	p	Średnia	Odch.std	N. ważnych
TĘTNICA OCZNA						
PSV (cm/s)	35±11,2	19,1 ↓	0.0001	15,92	±14,84	64
EDV (cm/s)	8,6±3,8	1,1 ↓	0.48	7,52	±10,47	64
RI	0,74	0,16 ↓	-	0,58	±0,26	64
TĘTNICE RZĘSKOWE						
PSV (cm/s)	12,3±4,2	6,9 ↓	0.0001	5,41	±4,45	64
EDV (cm/s)	4,9±2,0	2,2 ↓	0.0001	2,71	±2,33	64
RI	0,60	0,01 ↓	-	0,59	±0,33	64
TĘTNICA ŚRODKOWA SIATKÓWKI						
PSV (cm/s)	10,2±2,8	2,7 ↓	0.0003	7,54	±5,71	64
EDV (cm/s)	3,1±1,1	0,05 ↓	0.86	3,05	±2,37	64
RI	0,69	0,14 ↓	-	0,55	±0,31	64

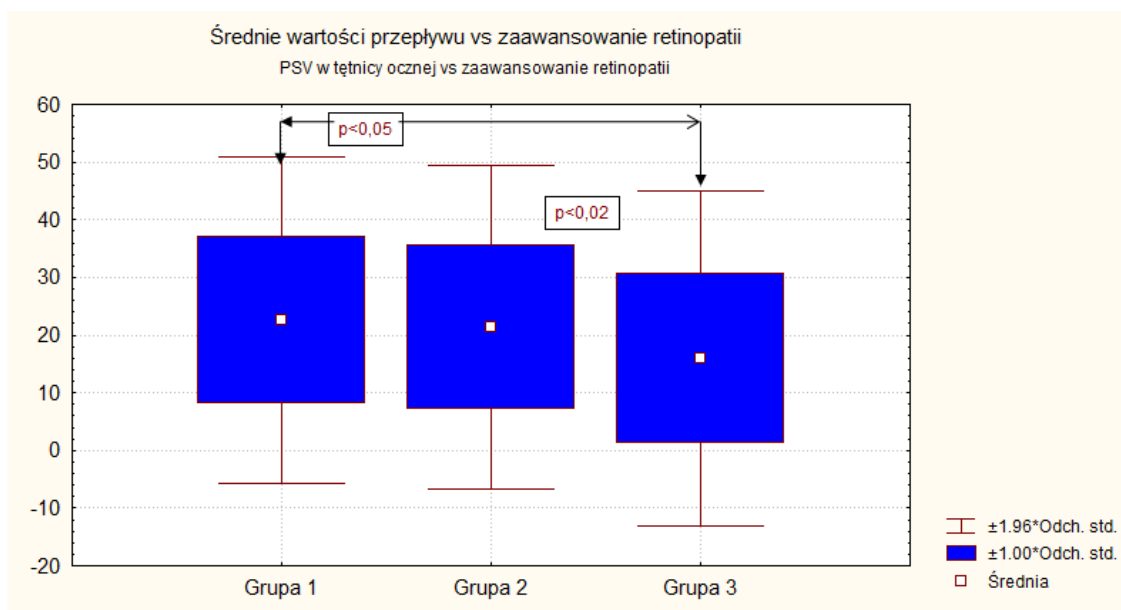
4.3. Zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych w zależności od stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej

U wszystkich pacjentów włączonych do badania, w obu oczach [łącznie 236 oczu) oszacowano: maksymalna prędkość skurczowa (PSV), minimalna prędkość końcowo-rozkurczowa (EDV) oraz indeks oporu (RI), w analizowanych naczyniach pozagałkowych (tętnica oczna (TO), tętnice rzęskowe tylne krótkie (TRZ) i tętnica środkowa siatkówki (TSS)]. Następnie, po podziale na trzy podgrupy, szukano w nich istotnych statystycznie różnic parametrów przepływu. Do zanalizowania danych użyto testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

4.3.1. Wyniki badania tętnicy ocznej

Maksymalna prędkość skurczowa (PSV)

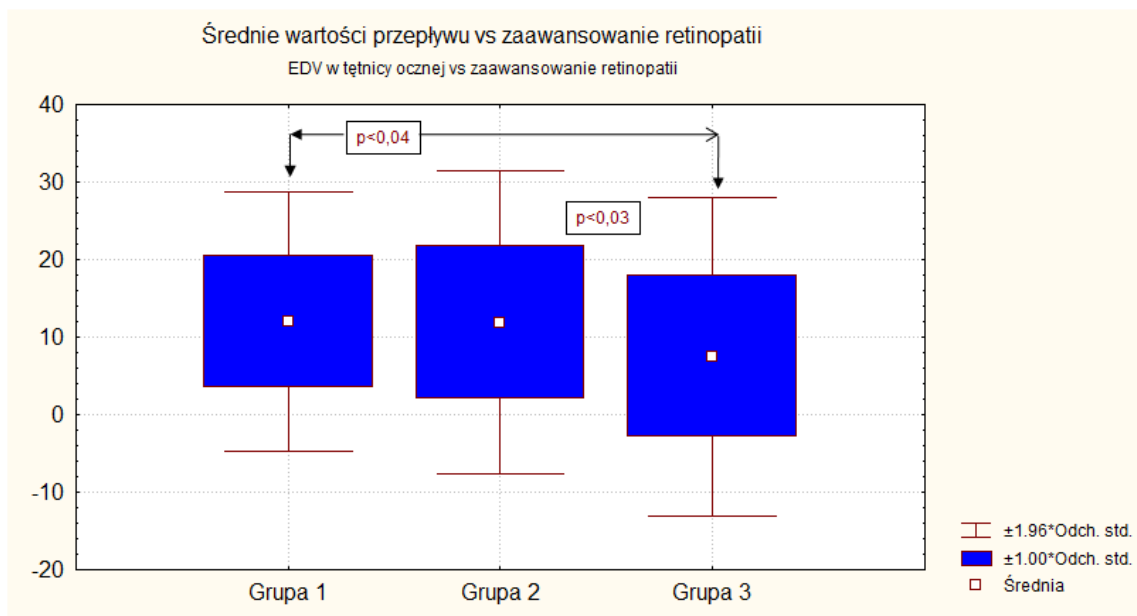
Średnia wartość parametru PSV w grupie 1 wynosiła $22,61 \pm 14,44$ cm/s, w grupie drugiej $21,37 \pm 14,35$ cm/s, a w trzeciej $15,92 \pm 14,84$ cm/s. Porównując wartości uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 zaobserwowano, że PSV było niższe w grupie 3 o 6,69 cm/s (tj. o 29,6%) ($p < 0,05$). Określając różnicę średnich wartości opisywanego parametru pomiędzy grupami 2 i 3 stwierdzono, że PSV było niższe w grupie 3 o 5,45 cm/s (tj. o 25,5%) ($p < 0,02$). Analizując Występowanie różnic pomiędzy grupą 1 a 2 w zakresie opisywanego parametru nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy (rycina 22).



Rycina 22. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Minimalna prędkość końcowo-rozkurczowa (EDV)

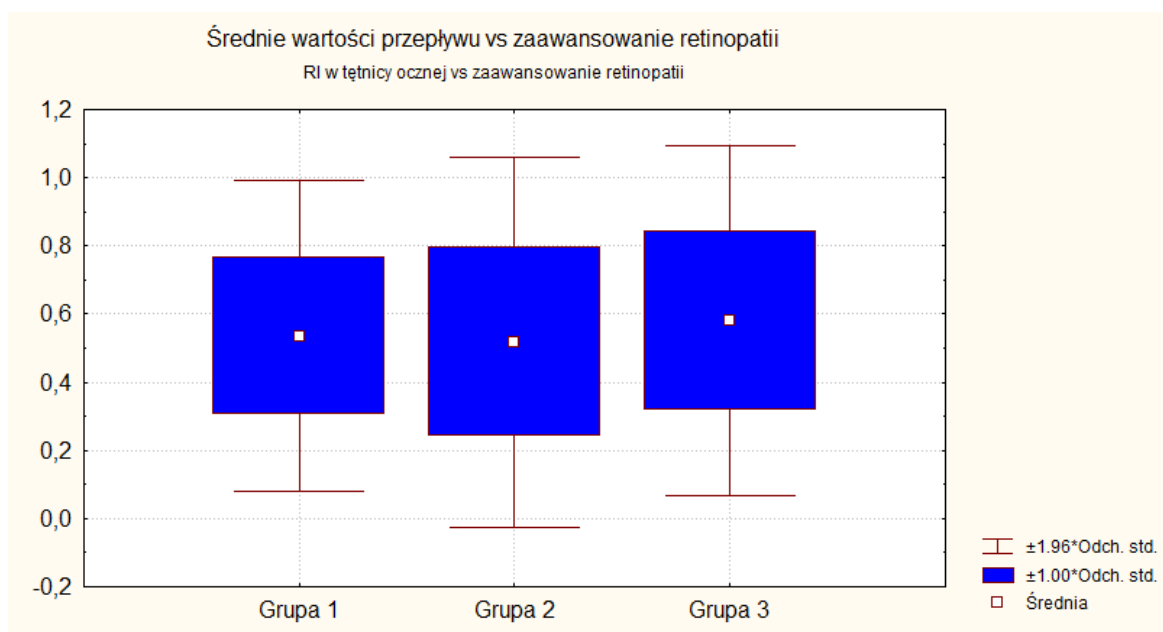
Średnia wartość parametru EDV w grupie 1 wynosiła $12,07 \pm 8,54 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $11,90 \pm 9,96 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $7,52 \pm 10,47 \text{ cm/s}$. Porównując wartości uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 zaobserwowano, że EDV było niższe w grupie 3 o $4,55 \text{ cm/s}$ (tj. o 37,7%) ($p < 0,04$). Określając różnicę średnich wartości opisywanego parametru pomiędzy grupami 2 a 3 stwierdzono, że EDV było niższe w grupie 3 o $3,57 \text{ cm/s}$ (tj. o 32,2%) ($p < 0,03$). Analizując Występowanie różnic pomiędzy grupą 1 a 2 w zakresie opisywanego parametru nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy (rycina 23).



Rycina 23. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Indeks oporu (RI)

Średnia wartość parametru RI w grupie 1 wynosiła $0,54 \pm 0,23 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $0,52 \pm 0,28 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $0,58 \pm 0,26 \text{ cm/s}$. Porównując średnie wartości RI uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,57$). Porównując średnie wartości RI pomiędzy grupami 2 i 3 oraz 1 i 2 również istotnych statystycznie różnic nie wykazano (rycina 24).



Rycina 24. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

4.3.2. Wyniki badania tętnic rzęskowych tylnych krótkich

Maksymalna prędkość skurczowa (PSV)

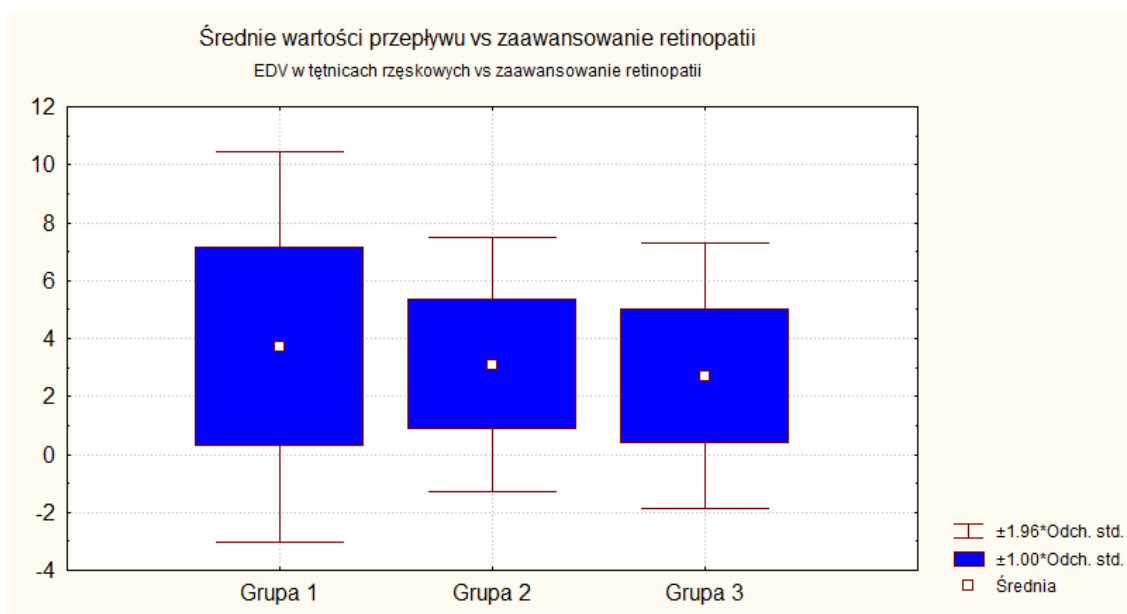
Średnia wartość parametru PSV w grupie 1 wynosiła $7,36 \pm 4,12 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $6,63 \pm 2,67 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $5,41 \pm 4,45 \text{ cm/s}$. Porównując średnie wartości PSV uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 nie wykazano istotnej różnicy ($p=0,09$). Porównując średnie wartości PSV pomiędzy grupami 2 i 3 oraz 1 i 2 również istotnych statystycznie różnic nie wykazano (rycina 25).



Rycina 25. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Minimalna prędkość końcowo rozkurczowa (EDV)

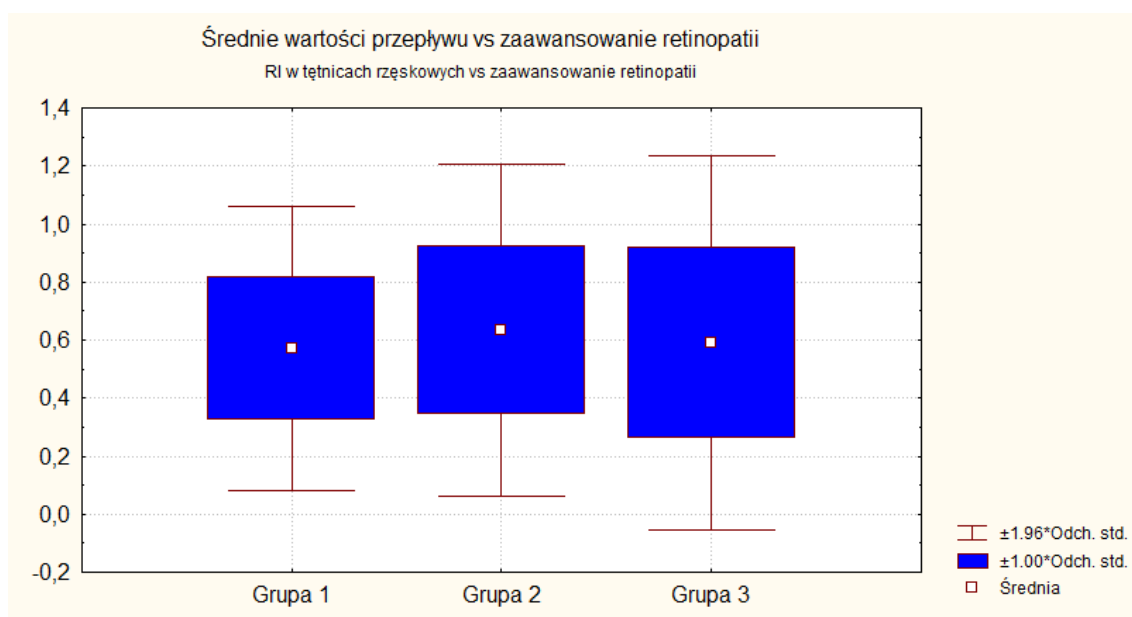
Średnia wartość parametru EDV w grupie 1 wynosiła $3,71 \pm 3,43 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $3,10 \pm 2,24 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $2,71 \pm 2,33 \text{ cm/s}$. Porównując średnie wartości EDV uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 nie wykazano istotnej różnicy ($p=0,29$). Porównując średnie wartości EDV pomiędzy grupami 2 i 3 oraz 1 i 2 również istotnych statystycznie różnic nie wykazano (rycina 26).



Rycina 26. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Indeks oporu (RI)

Średnia wartość parametru RI w grupie 1 wynosiła $0,57 \pm 0,25 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $0,63 \pm 0,29 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $0,59 \pm 0,33 \text{ cm/s}$. Porównując średnie wartości RI uzyskane w grupie 1 i w grupie 3 nie wykazano istotnej różnicy ($p=0,95$). Porównując średnie wartości RI pomiędzy grupami 2 i 3 oraz 1 i 2 również istotnych statystycznie różnic nie wykazano (rycina 27).

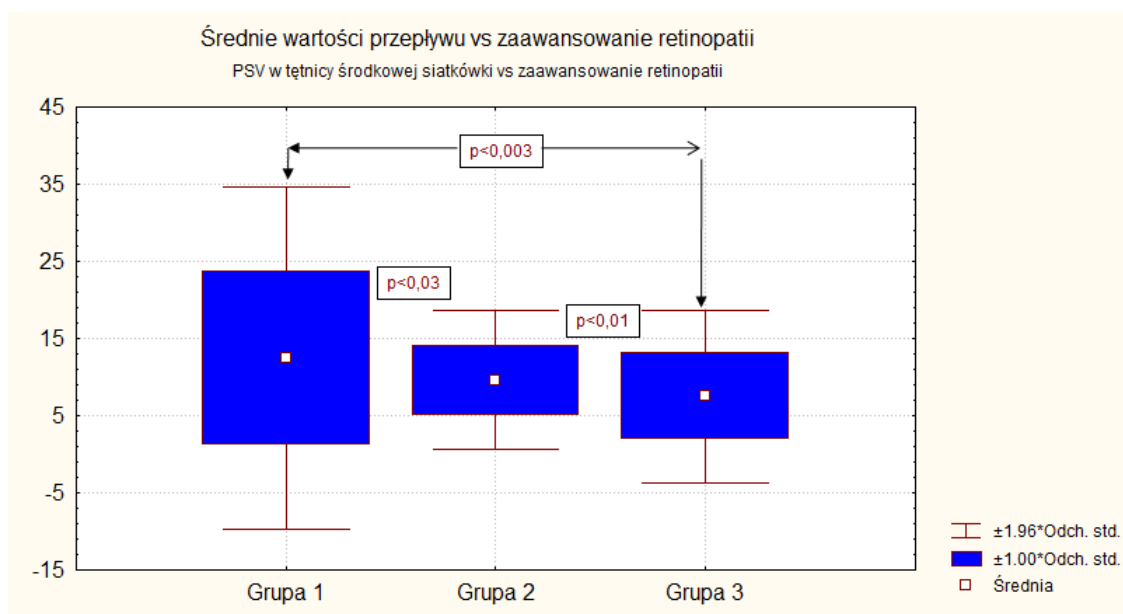


Rycina 27. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

4.3.3. Wyniki badań tętnicy środkowej siatkówki

Maksymalna prędkość skurczowa (PSV)

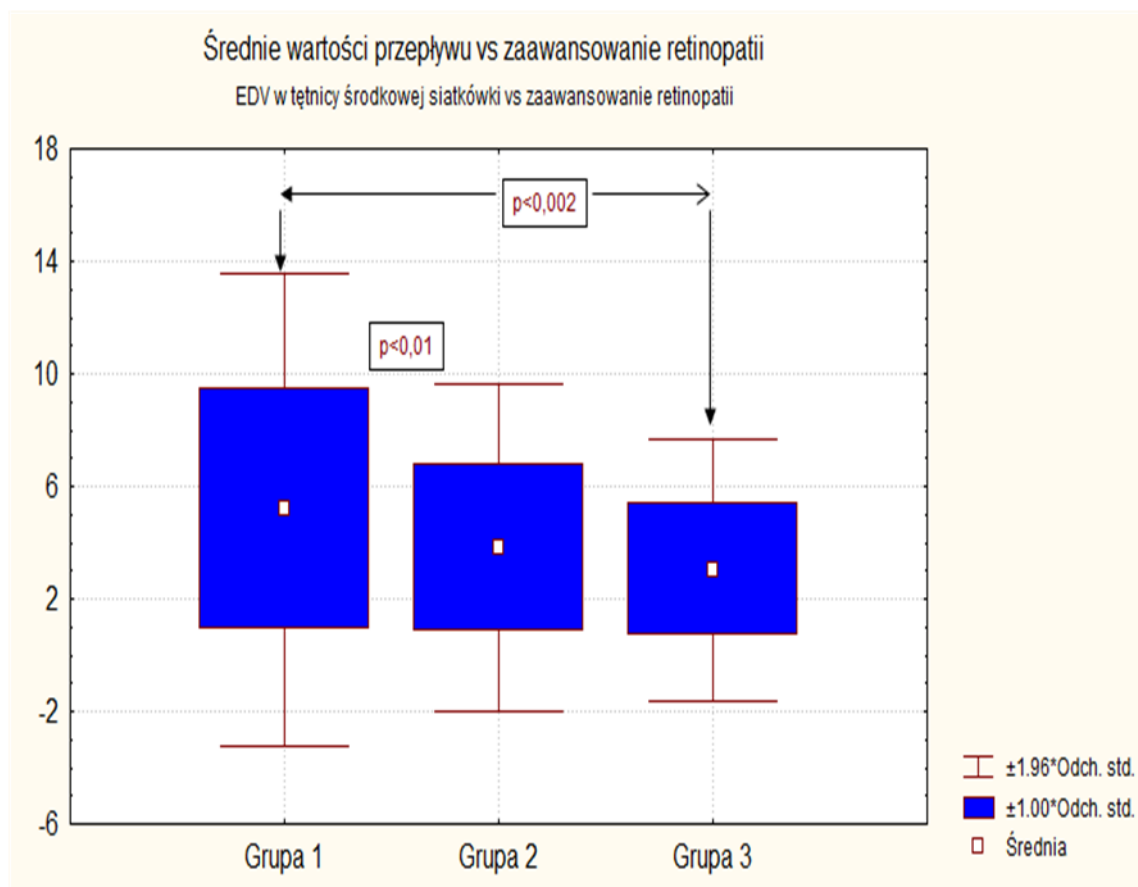
Średnia wartość parametru PSV w grupie 1 wynosiła $12,45 \pm 11,29$ cm/s, w grupie drugiej $9,57 \pm 4,59$ cm/s, a w trzeciej $7,54 \pm 5,71$ cm/s. Porównując wartości średnie uzyskane w grupie 1 i w grupie 2, PSV było niższe w grupie 2 o 2,88 cm/s (23,1%) ($p < 0,03$). Określając różnicę średnich wartości opisywanego parametru pomiędzy grupami 1 a 3 PSV było istotnie niższe ($p < 0,003$) w grupie 3 (o 4,91 cm/s, tj, 39,4%). Analizując występowanie różnic pomiędzy grupą 2 i 3 w zakresie opisywanego parametru stwierdzono istotną różnicę ($p < 0,01$), bowiem PSV było niższe w grupie 3 o 2,03 cm/s (21,2%) (rycina 28).



Rycina 28. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicy środkowej siatkówki porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Minimalna prędkość końcowo rozkurczowa (EDV)

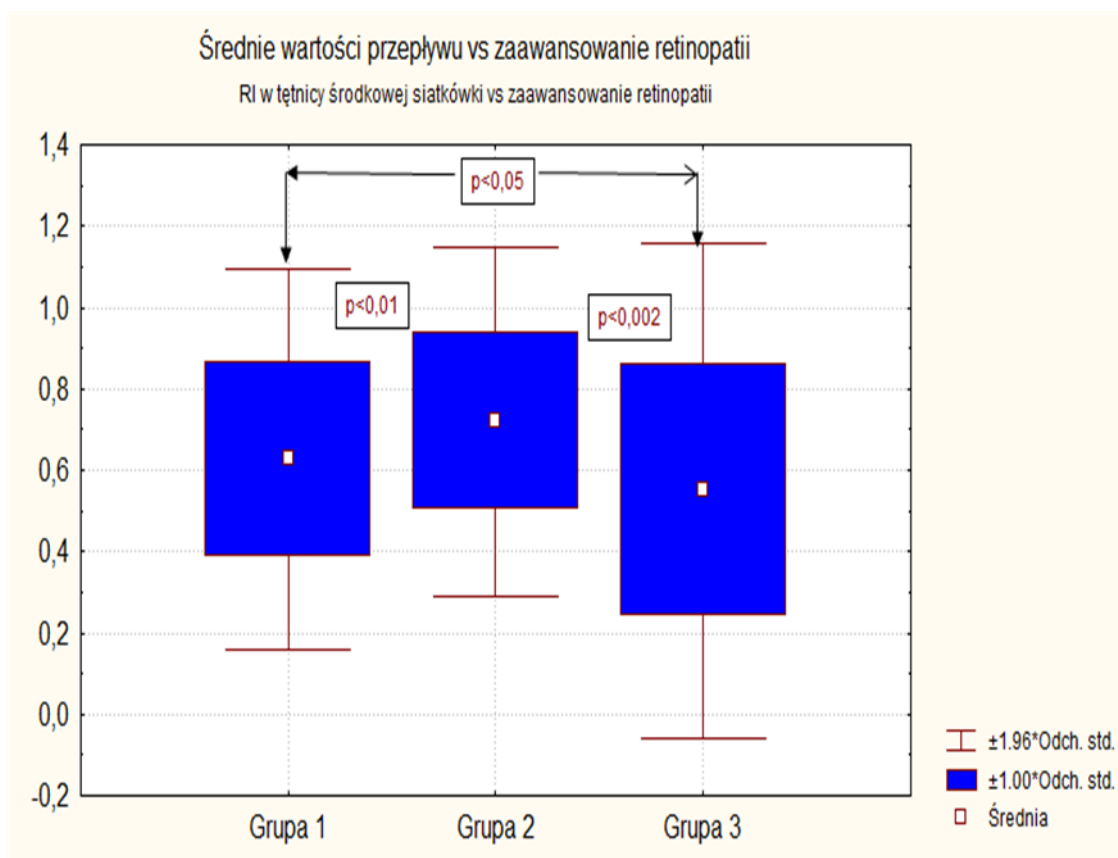
Średnia wartość parametru EDV w grupie 1 wynosiła $5,17 \pm 4,39$ cm/s, w grupie drugiej $3,83 \pm 2,97$ cm/s, a w trzeciej $3,05 \pm 2,37$ cm/s. Porównując wartości uzyskane w grupie 1 i w grupie 2 EDV było niższe w grupie 2 o 1,34 cm/s (25,9%) ($p < 0,01$). Określając różnicę średnich wartości opisywanego parametru pomiędzy grupami 1 a 3 EDV było niższe w grupie 3 o 2,12 cm/s (41,0%) ($p < 0,002$). Analizując występowanie różnic pomiędzy grupą 2 a 3 w zakresie opisywanego parametru nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy (rycina 29).



Rycina 29. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicy środkowej siatkówki porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

Indeks oporu (RI)

Średnia wartość parametru RI w grupie 1 wynosiła $0,63 \pm 0,24 \text{ cm/s}$, w grupie drugiej $0,72 \pm 0,22 \text{ cm/s}$, a w trzeciej $0,55 \pm 0,31 \text{ cm/s}$. Porównując wartości uzyskane w grupie 1 i w grupie 2 RI było wyższe w grupie 2 o $0,09 \text{ cm/s}$ (12,5%) ($p < 0,01$). Określając różnicę średnich wartości opisywanego parametru pomiędzy grupami 1 a 3 RI było niższe w grupie 3 o $0,08 \text{ cm/s}$ (12,7%) ($p < 0,05$). Analizując występowanie różnic pomiędzy grupą 2 a 3 w zakresie opisywanego parametru stwierdzono istotną różnicę ($p < 0,002$). RI było bowiem niższe w grupie 3 o $0,17 \text{ cm/s}$ (23,6%) (rycina 30).



Rycina 30. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicy środkowej siatkówki porównywany w trzech badanych grupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy.

4.4. Analiza zmian parametrów przepływu w zależności od wieku, płci i krótkowzroczności

4.4.1. Zmiany parametrów przepływu krwi związane z wiekiem

Badaną grupę 120 chorych podzielono na dwie podgrupy w zależności od wieku:

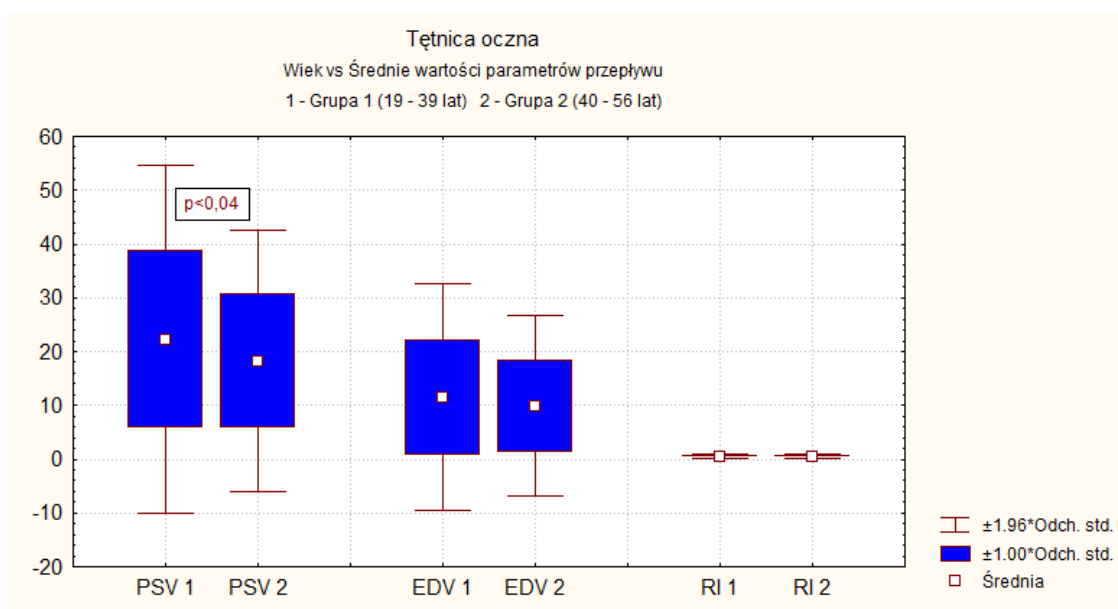
- **grupa 1** w wieku od 19 do 39 lat (średnio $32,3 \pm 4,3$ lat), którą stanowiło 60 osób badanych z czasem trwania cukrzycy $22 \pm 5,8$ lat i wyrównaniem cukrzycy mierzonym wartością HbA1c równym $7,9 \pm 1,1\%$,
- **grupa 2** w wieku od 40 do 56 lat (średnio $48,2 \pm 5,3$ lat), którą stanowiło 60 osób badanych z czasem trwania cukrzycy $26,8 \pm 1,4$ lat i wyrównaniem cukrzycy mierzonym wartością HbA1c równym $7,9 \pm 1,4\%$.

Wykorzystując test U-Manna-Whitney'a stwierdzono istotne statystycznie zmiany w parametrach przepływu krwi między obu podgrupami, gdzie grupującą był wiek.

Wartości parametrów przepływu w tętnicy ocznej

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $22,01 \pm 16,46$ cm/s; EDV $11,46 \pm 10,76$ cm/s, a RI $0,54 \pm 0,26$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $18,23 \pm 12,4$ cm/s; EDV $9,89 \pm 8,58$ cm/s, a RI $0,54 \pm 0,26$.

Wartość PSV w grupie pierwszej była wyższa o 3,78 cm/s (17,2%) niż w grupie drugiej ($p < 0,04$). Wartość EDV w grupie pierwszej była wyższa niż w grupie drugiej jednak nieistotnie statystycznie ($p = 0,19$). Indeks oporu w obu grupach był taki sam ($p = 0,94$) (rycina 31).

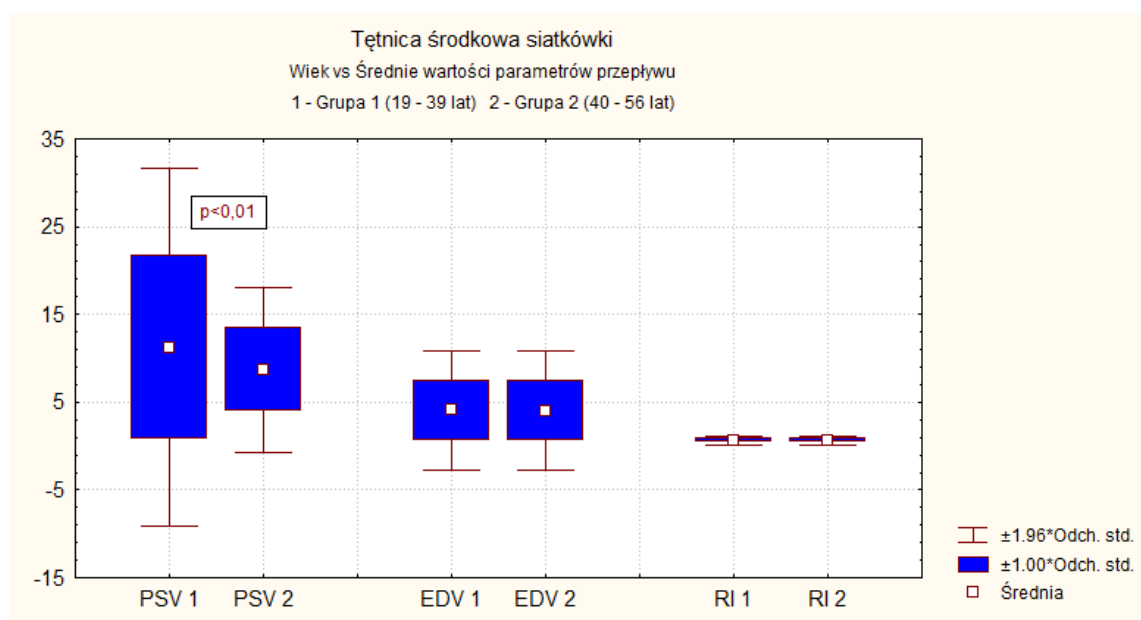


Rycina 31. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy ocznej w zależności od wieku pacjentów.

Wartości przepływu w tętnicy środkowej siatkówki

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $11,22 \pm 10,45$ cm/s; EDV $4,02 \pm 3,49$ cm/s, a RI $0,64 \pm 0,25$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $8,72 \pm 4,85$ cm/s; EDV $4,02 \pm 3,45$ cm/s, a RI $0,65 \pm 0,27$.

Wartość PSV w grupie pierwszej była wyższa o 2,50 cm/s (22,3%) niż w grupie drugiej ($p < 0,01$). Wartość EDV w obu grupach był taki sam ($p = 0,99$). Indeks oporu w obu grupach różnił się nieznacznie ($p = 0,87$) (rycina 32).

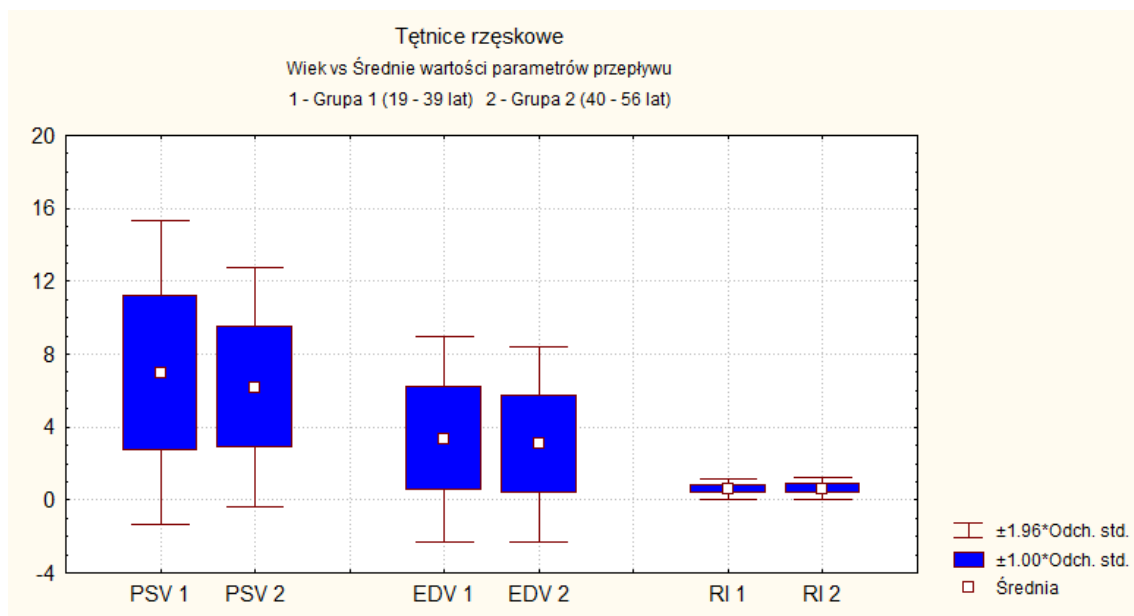


Rycina 32. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki w zależności od wieku pacjentów.

Wartości przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $7,012 \pm 4,26$ cm/s; EDV $3,35 \pm 2,88$ cm/s, a RI $0,59 \pm 0,28$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $6,18 \pm 3,35$ cm/s; EDV $3,05 \pm 2,73$ cm/s, a RI $0,62 \pm 0,29$.

Wartości: PSV, EDV jak i RI w grupie pierwszej były wyższe niż w grupie drugiej, jednak nieistotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,07$, $p=0,37$, $p=0,42$) (rycina 33).



Rycina 33. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w zależności od wieku pacjentów.

4.4.2. Zmiany parametrów przepływu krwi związane z płcią

Badaną grupę 120 pacjentów podzielono ze względu na płeć na dwie podgrupy:

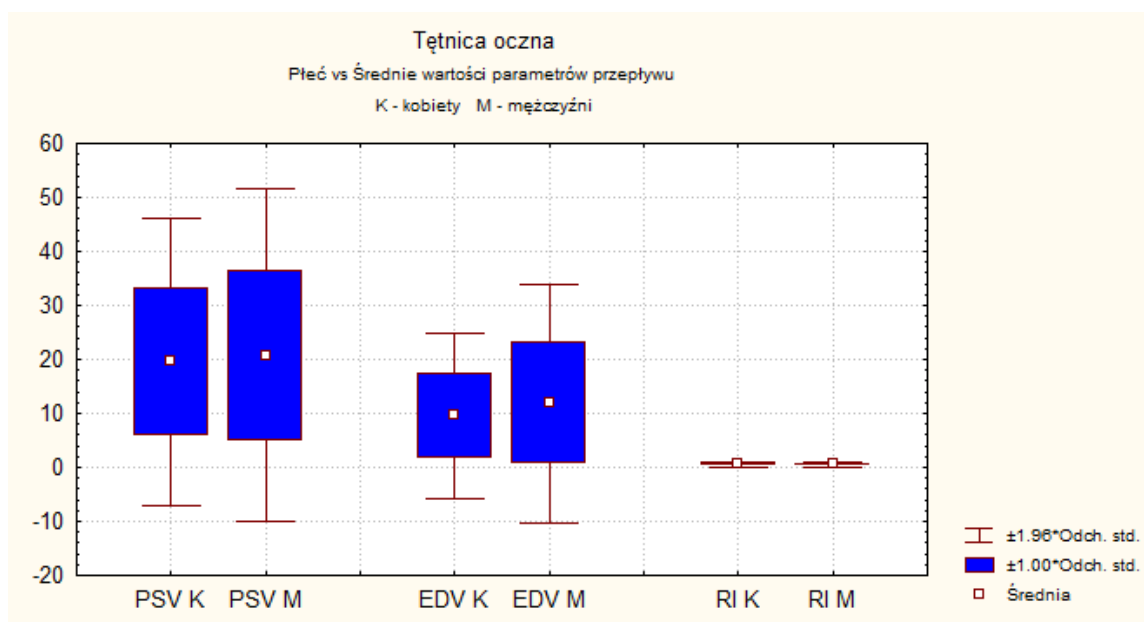
- **pierwszą** (oznaczoną jako **K**), którą stanowiło 60 kobiet ze średnią wieku $39,3 \pm 9,2$ lat, z czasem trwania cukrzycy $24 \pm 6,3$ lat i ze średnią wartością HbA1c $8,7 \pm 1,3\%$,
- **drugą** (oznaczoną jako **M**) stanowiło 60 mężczyzn w wieku średnio $41,2 \pm 9,4$, czasem trwania cukrzycy $24,9 \pm 6,9$ lat i jej wyrównaniem określanym mianem HbA1c równym średnio $7,7 \pm 1,2\%$.

Wykorzystując test U-Manna-Whitney'a, a także test korelacji porządku rang Spearmana nie stwierdzono statystycznie istotnych zmian w parametrach przepływu krwi, gdzie grupującą była płeć.

Wartości parametrów przepływu w tętnicy ocznej

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $19,54 \pm 13,58$ cm/s; EDV $9,54 \pm 7,80$ cm/s, a RI $0,58 \pm 0,25$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $20,69 \pm 15,70$ cm/s; EDV $11,79 \pm 11,29$ cm/s, a RI $0,50 \pm 0,26$.

Wartość PSV, EDV, jak i RI u kobiet były niższe niż w grupie mężczyzn, jednak nieistotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,52$, $p=0,07$ i $p=0,06$) (rycyna 34).

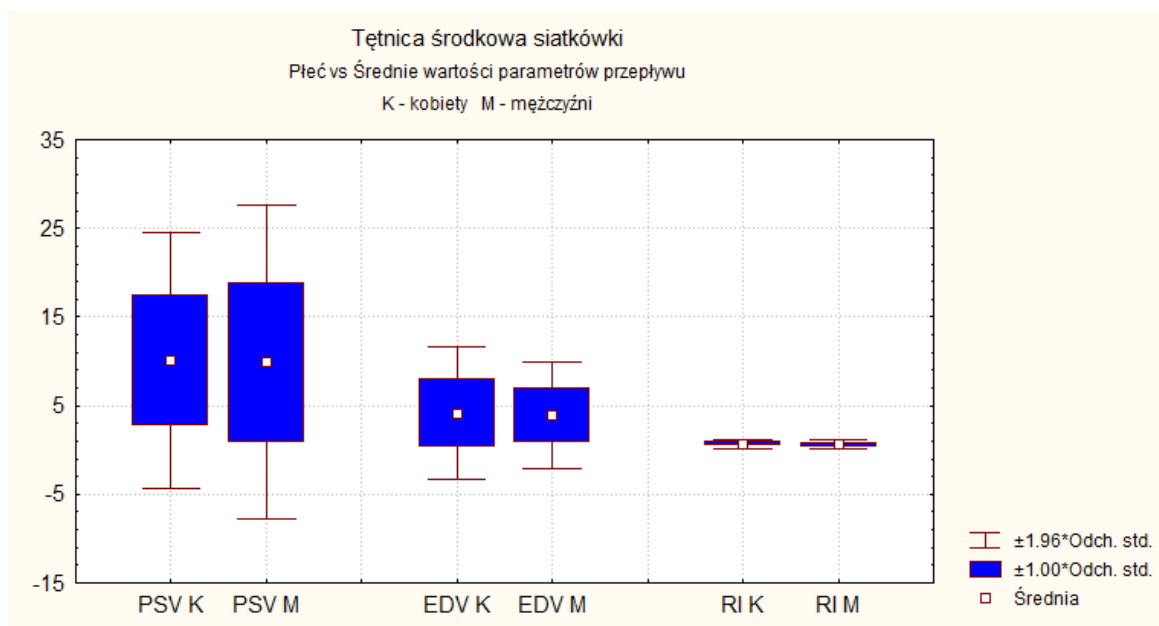


Rycina 34. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy ocznej w zależności od płci.

Wartości parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $10,04 \pm 7,36$ cm/s; EDV $4,16 \pm 3,81$ cm/s, a RI $0,67 \pm 0,25$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $9,89 \pm 9,02$ cm/s; EDV $3,88 \pm 3,08$ cm/s, a RI $0,62 \pm 0,27$.

Średnia wartość PSV, EDV oraz RI ($p=0,16$) w grupie kobiet była wyższa niż w grupie mężczyzn, jednak nieistotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,89$, $p=0,55$ i $p=0,16$) (rycina 35).

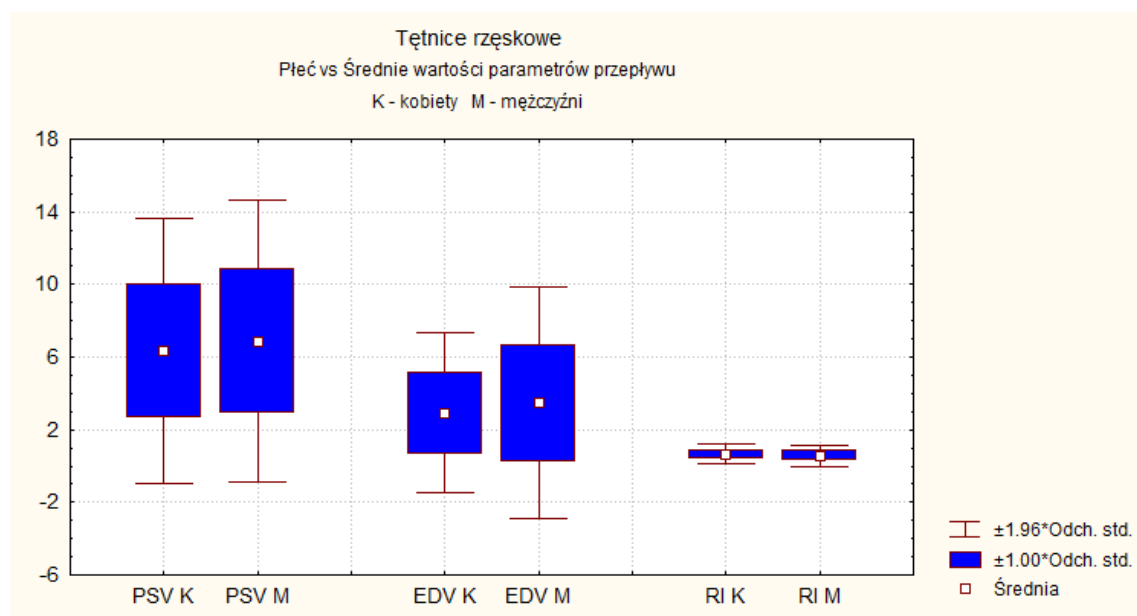


Rycina 35. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki w zależności od płci.

Wartości parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $6,33 \pm 3,71$ cm/s; EDV $2,94 \pm 2,26$ cm/s, a RI $0,64 \pm 0,28$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $6,86 \pm 3,97$ cm/s; EDV $3,47 \pm 3,24$ cm/s, a RI $0,57 \pm 0,29$.

Średnia wartość PSV ($p=0,26$), EDV ($p=0,12$) oraz RI ($p=0,055$) w grupie pierwszej była niższa niż w grupie drugiej jednak nieistotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,26$, $p=0,12$ i $p=0,055$) (rycina 36).



Rycina 36. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w zależności od płci.

4.4.3. Zmiany parametrów przepływu krwi związane z krótkowzrocznością

Ostatni podział dotyczył występowania krótkowzroczności w badanej populacji pacjentów. Populacją badaną podzielono na dwie grupy ze względu na występowanie krótkowzroczności:

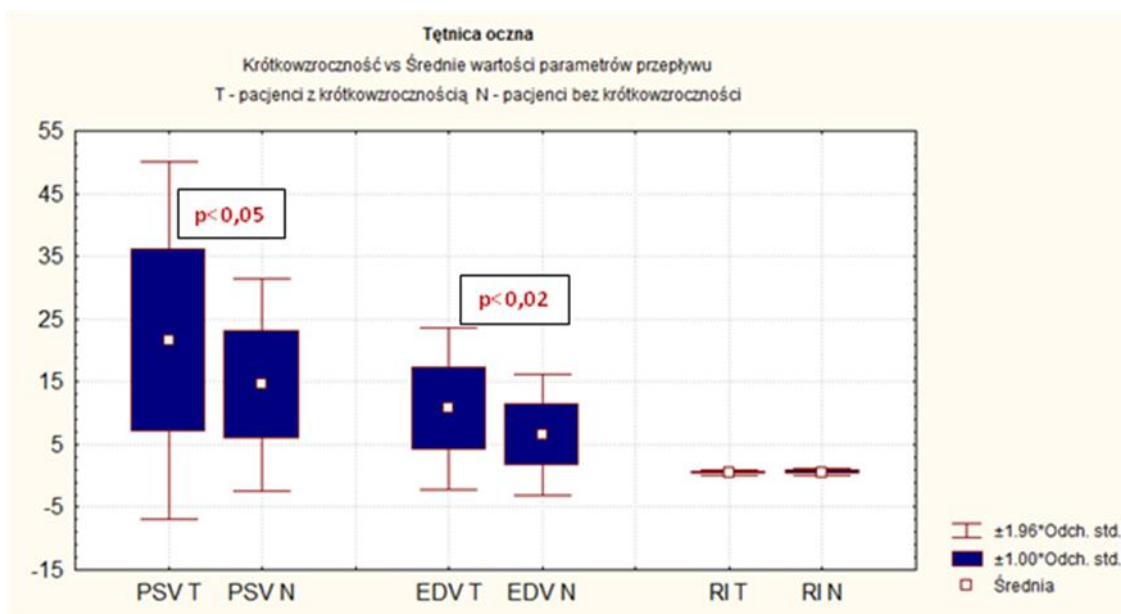
- **grupę 1** (oznaczona jako **TAK**) - składającą się z 15 badanych, u których występowała krótkowzroczność osiowa,
- **grupę 2** (oznaczona jako **NIE**) - którą stanowiło 105 osób bez krótkowzroczności.

Wykorzystując test U-Manna-Whitney'a stwierdzono istotne statystycznie zmiany w parametrach przepływu krwi w obu wyróżnionych grupach chorych.

Wartości parametrów przepływu w tętnicy ocznej

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $21,57 \pm 14,52$ cm/s; EDV $10,71 \pm 6,57$ cm/s, a RI $0,54 \pm 0,23$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $14,56 \pm 8,67$ cm/s; EDV $6,60 \pm 4,94$ cm/s, a RI $0,59 \pm 0,26$.

Wartość PSV w grupie pierwszej była wyższa o 7,01 cm/s (32,5%) niż w grupie drugiej ($p < 0,05$). Wartość EDV w grupie pierwszej była także wyższa o 4,11 cm/s (38,4%) niż w grupie drugiej ($p < 0,02$). Indeks oporu w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie ($p = 0,49$) (rycina 37).

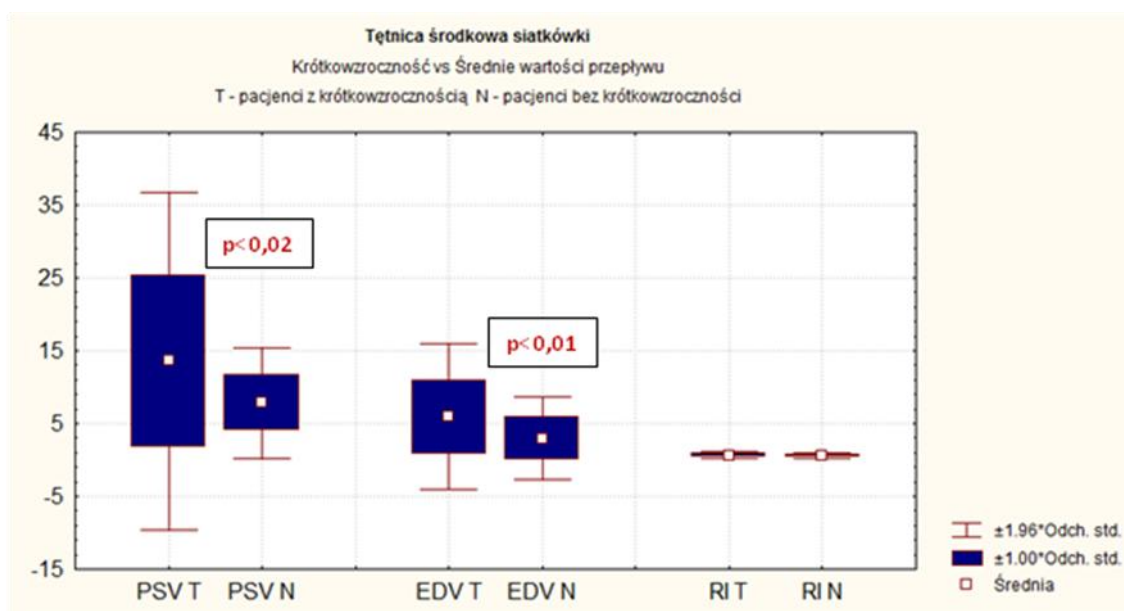


Rycina 37. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicy ocznej w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE).

Wartości parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $13,58 \pm 11,79$ cm/s; EDV $5,92 \pm 5,11$ cm/s, a RI $0,63 \pm 0,25$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $7,84 \pm 3,88$ cm/s; EDV $2,97 \pm 2,93$ cm/s, a RI $0,67 \pm 0,19$.

Wartość PSV w grupie pierwszej była wyższa o 5,74 cm/s (42,3%) niż w grupie drugiej ($p < 0,02$). Wartość EDV w grupie pierwszej była także istotnie wyższa o 2,97 cm/s (49,8%) niż w grupie drugiej ($p < 0,01$). Indeks oporu w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie ($p = 0,44$) (rycina 38).

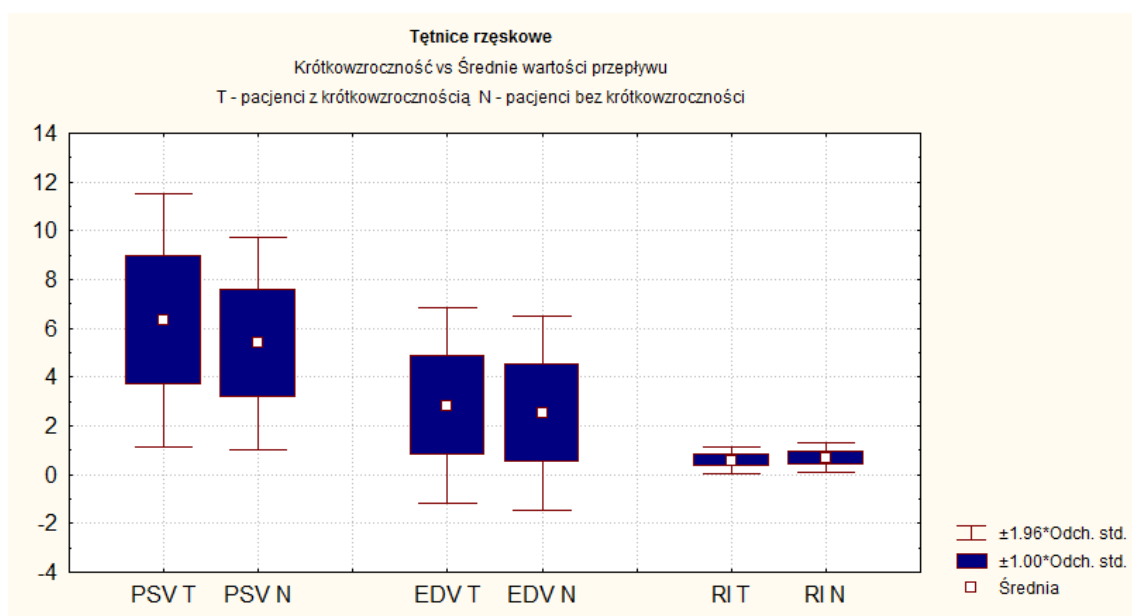


Rycina 38. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE).

Wartości parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich

W grupie 1 średnia wartość PSV wynosiła $6,33 \pm 2,64$ cm/s; EDV $2,83 \pm 2,05$ cm/s, a RI $0,58 \pm 0,27$. W grupie 2 średnia wartość PSV wynosiła $5,39 \pm 2,22$ cm/s; EDV $2,51 \pm 2,02$ cm/s, a RI $0,68 \pm 0,31$.

Średnie wartości PSV, EDV oraz RI w grupie pierwszej były wyższe niż w grupie drugiej, jednak nieistotnie statystycznie (odpowiednio $p=0,16$, $p=0,54$ i $p=0,21$) (rycina 39).



Rycina 39. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE).

5. Omówienie wyników i dyskusja

Według National Diabetes Data Group (NDDG) [45-48] retinopatia cukrzycowa jest jednym z najważniejszych czynników prowadzących do upośledzenia widzenia, szczególnie w grupie wiekowej od 25 do 65 lat. Także inne badania epidemiologiczne [49-53] dowodzą powiązania występowania retinopatii cukrzycowej z takimi czynnikami jak: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, wahania poziomu glikemii i wiek chorych. W badaniu Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESoDR) XXII [52] przeprowadzonym w okresie 25-letniej obserwacji pacjentów z cukrzycą stwierdzono, iż płeć męska, podwyższony poziom HbA1c, podwyższone BMI i zaawansowanie retinopatii cukrzycowej istotnie wpływają na progresję zmian na dnie oka. W badaniu WESoDR przeprowadzonym w krótszym okresie czasu, bo w przedziale 14-letnim [40] uzyskano podobne wyniki dotyczące poziomu glikemii, jak i płci i określono je ważnymi czynnikami prognostycznymi w progresji retinopatii aż do stadium proliferacyjnego z towarzyszącym obrzękiem plamki [54-55]. W jeszcze innym badaniu Diabetic Control and Complication Trial (DCCT) przeprowadzonym w okresie 10-letnim [36] dowiedziono, że intensywna insulinoterapia w cukrzycy typu 1 redukuje ryzyko rozwoju i progresji wczesnych zmian mikronaczyniowych w cukrzycy średnio o 6,5 roku w porównaniu z metodą konwencjonalnej insulinoterapii. Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycowe zaleca utrzymanie poziomu HbA1c na poziomie wartości około 7,0% [56]. Podobne wnioski dotyczące wpływu właściwie utrzymanej glikemii i zastosowania intensywnej insulinoterapii w młodszej populacji, tzn. od 18-24 lat, na rozwój retinopatii cukrzycowej, otrzymał zespół badaczy pod przewodnictwem C. Sparud-Lundin [57]. Ostatecznie stwierdzono, że intensywna insulinoterapia obniża ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej o 53% w grupie pacjentów bez zmian na dnie oka, a w grupie z początkowymi zmianami aż o 70% [58].

Przez wiele lat uważano, że niedotlenienie tkanek odgrywa kluczową rolę w progresji zmian cukrzycowych w siatkówce. Stworzono wiele modeli badawczych na zwierzętach, jednakże żaden z nich nie był w stanie zademonstrować w pełni istoty niedotlenienia siatkówki we wczesnych etapach retinopatii cukrzycowej. Wiadomo natomiast, że obniżenie przepływu w naczy-

niach włosowatych jest ewidentnym wykładnikiem niedotlenienia tkanki [59], będącym jednocześnie jednym z podstawowych czynników prowadzących do rozwoju retinopatii cukrzycowej. Hyperglikemia i hyperosmotyczne środowisko w połączeniu ze znacznym rozregulowaniem tkankowych czynników wzrostu oraz cytokin (VEGF, TNF- alfa i interleukiny) przyczynia się do zwiększenia ekspresji czynników przylegania w śródbłonku naczyniowym i na powierzchni leukocytów oraz prowadzi do powstawania nowych naczyń krwionośnych w siatkówce, jako odpowiedzi na miejscowe niedotlenienie, co jest oznaką rozwoju retinopatii proliferacyjnej [40]. Joussem i współautorzy [17] twierdzą, że anomalie naczyniowe mogą powstawać już we wczesnym okresie trwania cukrzycy, jako skutek lokalnego spazmu naczyniowego i zaburzenia perfuzji.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest informacji dotyczących metody badawczej pozwalającej na jednoczesną ocenę kilku elementów złożonego patomechanizmu powstawania zmian perfuzji naczyń w obrębie siatkówki i u chorych na cukrzycę podwyższone poziomy glikemii, a także nieprawidłowe stężenie insuliny we krwi, prowadzą do spazmu naczyniowego, co w istotny sposób utrudnia prawidłową ocenę przepływu krwi przez naczynia odżywiające siatkówkę. Dotychczas przeprowadzono wiele badań [35, 38, 41, 45, 46] poświęconych dysregulacji krążenia siatkówkowego. Stwierdzono w nich, że ogólnoustrojowe zaburzenia krążenia mają wpływ na hemodynamikę w obrębie siatkówki. Uważa się, że ultradźwiękowy Doppler jest jedną z bezpieczniejszych metod obrazowania ze względu na jego nieinwazyjność, dlatego obrazowanie unaczynienia gałki ocznej z użyciem ultrasonografii dopplerowskiej, wykorzystywane jest w okulistyce w wielu jednostkach chorobowych o podłożu naczyniowym [60-65].

Reasumując należy zauważyć, że zmiany perfuzji naczyń siatkówki u chorych na cukrzycę są złożone i wywoływane przez rozmaite czynniki. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa, nie można jednak stwierdzić, że zostały przekonująco wyjaśnione przyczyny zaburzeń siatkówkowej perfuzji naczyniowej w zależności od zaawansowania retinopatii cukrzycowej.

Mając na względzie powyżej opisane zagadnienia, w niniejszej dysertacji zastosowano ultrasonografię dopplerowską, jako wiarygodną i powtarzalną metodę oceny parametrów perfuzji siatkówkowej. Podjęto próbę określenia zależności pomiędzy przepływem krwi w wybranych naczyniach pozagałkowych

u chorych z cukrzycą typu 1 a wartościami parametrów przepływu, uznawanymi za prawidłowe [29].

W przeprowadzonych badaniach własnych stwierdzono, że maksymalna prędkość skurczowa (PSV) w tętnicy ocznej i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u chorych z retinopatią nieproliferacyjną i przedproliferacyjną jest istotnie niższa od średnich wartości prawidłowych. Natomiast u pacjentów w grupie z retinopatią proliferacyjną otrzymane wyniki były istotnie niższe od prawidłowych we wszystkich trzech badanych naczyniach.

Średnie wartości kolejnego parametru, tj. minimalnej prędkości końcowo-rozkurczowej (EDV), we wszystkich trzech wyodrębnionych grupach pacjentów z retinopatią cukrzycową były istotnie niższe od średnich podanych przez Williamsona i Harrisa [29] w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Natomiast średnie wartości uzyskane z tętnicy ocznej oraz tętnicy środkowej siatkówki były statystycznie istotnie wyższe od normy u chorych z retinopatią nieproliferacyjną i przedproliferacyjną, a w grupie chorych z retinopatią proliferacyjną nie różniły się od prawidłowych.

Relacje pomiędzy otrzymanymi średnimi wartościami wskaźnika oporu (RI) w badanej populacji chorych na cukrzycę typu 1 a wartościami uznanymi za normę rozpatrywano bez poddania ich analizie statystycznej, ponieważ Williamson i Harris nie podali odchyłeń standardowych dla tego parametru. Wartość RI uzyskana w tętnicy ocznej była niższa od prawidłowej we wszystkich trzech grupach pacjentów podzielonych według stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej. W pozostałych tętnicach średnie wartości RI zmieniały się dwukierunkowo. Jedynie w grupie pacjentów z retinopatią proliferacyjną, we wszystkich trzech badanych naczyniach, średnie wartości RI były niższe od prawidłowych.

W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym chorych na cukrzycę typu 1 brak jest prac poświęconych odniesieniu średnich wartości parametrów przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu u do podobnych wartości oznaczonych u ludzi zdrowych. Praca ta może, zatem stanowić przyczynek do uzupełnienia tej luki.

Od czasu pierwszej publikacji Ericksona i Hendrixa z 1989 roku [12] dotyczącej dopplerowskiego badania USG w okulistyce, powstało stosunkowo niewiele prac wykorzystujących tą metodę obrazowania do oceny hemody-

namiki siatkówki. Relatywnie mało jest też publikacji dotyczących badań nad przepływami krwi w naczyniach oczodołu u pacjentów z cukrzycą [68-100]. W większości tych artykułów badane populacje tworzyli pacjenci zarówno z 1 jak i 2 typem cukrzycy [89-93], a w nielicznych tylko (podobnie jak w niniejszej pracy) poddano analizie grupę pacjentów wyłącznie z typem 1 cukrzycy [91-100]. W przedstawionych powyżej badaniach własnych badana populacja okazała się grupą w miarę homogeną. Utworzyli ją pacjenci ze średnią wieku 40 lat i cukrzycą typu 1 z długim czasem trwania choroby (średnio 24,5 lat), leczeni intensywną insulinoterapią. Do badania zakwalifikowano wyłącznie chorych, u których nie stwierdzano istotnych zmian naczyniowych spowodowanych innymi chorobami niż cukrzyca, a które mogłyby w mniej lub bardziej istotny sposób zafałszować otrzymane wyniki badań. Stąd też, z powyższej analizy wykluczono pacjentów z chorobami i anomaliami naczyniowymi oraz zaburzeniami przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej, oczodołu oraz naczyniach dogłowych (np. wywołanych miażdżycą).

Powszechność i częstotliwość występowania naczyniowych anomalii śródsiatkówek [66-67] oraz ich powiązania [68] z wiekiem i ciśnieniem tętniczym krwi są dobrze udokumentowane. Wiadomo, bowiem, że średnice naczyń siatkówkowych zwężają się wraz z wiekiem, a parametry przepływu zmieniają się odwrotnie proporcjonalnie do zmian systemowego ciśnienia tętniczego zależnego m.in. od wieku, płci i ekspozycji na nikotynę. Pogląd ten dokumentują wyniki badania Atherosclerosis Risk Communities Study [68].

Proces starzenia prowadzi do nieuniknionego, fizjologicznego zmniejszenia funkcjonalności i wydajności narządów oraz zwiększania podatności na choroby. Starzenie powoduje również zmiany w budowie anatomicznej, a także w fizjologii gałki ocznej. W starzejącym się organizmie dochodzi m.in. do zmniejszenia produkcji i utrudnienia odpływu cieczy wodnistej z gałki ocznej, zmniejszenia siły działania mięśnia rzęskowego, a także do ścieńczenia pierścienia neuroretinalnego i związanego z tym powolnego powiększania się zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego. Mimo to, w wielu chorobach oczu charakterystycznych dla ludzi starszych, nadal nie udowodniono bezpośredniego wpływu wieku na ich powstawanie [69]. Wpływ wieku i płci na zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych badali m.in. Harris [57], Williamson [38] i Lam [40]. Williamson i współautorzy [38] przebadali 95

zdrowych ochotników i stwierdzili brak zależności PSV i EDV w tętnicy ocznej od wieku, ale odnotowali korelację dla RI w tętnicy środkowej siatkówki. RI, według tych autorów, określa ilościowo opór naczyniowy, a jego większa zmienność w tętnicy środkowej siatkówki u młodych pacjentów jest prawdopodobnie skutkiem bardziej energicznej pulsacji naczyniowej w tej grupie. Wzrost prędkości przepływu może sugerować istnienie zwężenia w świetle naczynia wzdłuż jego przebiegu. Cytowani autorzy nie stwierdzili wpływu płci na zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach oczodołu, przy czym Harris [57] odnotował dodatkowo postępujące z wiekiem obniżenie EDV i wzrost RI w tętnicy ocznej. Stwierdził również, że u mężczyzn obniża się RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich, natomiast u kobiet dochodzi w tych naczyniach do obniżenia EDV, co tłumaczył wpływem działania estrogenów. Gillies i współautorzy [39] uzyskali jeszcze inne wyniki stwierdzając, że z wiekiem dochodzi do wzrostu PSV w tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Lam [40] natomiast stwierdził jedynie postępujące z wiekiem obniżenie PSV i EDV w tętnicy ocznej.

W badaniach własnych zaobserwowano wpływ wieku pacjentów na zmiany parametrów przepływu w tętnicy ocznej oraz w tętnicy środkowej siatkówki (w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich żadnych istotnych różnic nie stwierdzono). W naczyniach tych w grupie cukrzyków w wieku od 19 do 39 lat (Grupa 1) wykazano istotnie wyższe wartości maksymalnej prędkości Skurczowej (PSV) niż w grupie starszych chorych (Grupa 2, tj. 40–56 lat). W zakresie minimalnej prędkości końcowo-rozkurczowej (EDV) oraz indeksu oporu (RI) żadnych istotnych zmian między wyróżnionymi grupami wiekowymi nie wykazano. Otrzymane wyniki okazały się tylko w części zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa. Odnotowany istotny statystycznie spadek wartości PSV zarówno w tętnicy ocznej, jak i w tętnicy środkowej siatkówki jest zgodny tylko z częścią wyników Williamsona [38] i Lama [40], których wyniki opisano uprzednio. Niezgodność wyników może wynikać z różnic wiekowych badanych grup chorych, gdyż zmiany parametrów obserwowane były przez cytowanych autorów głównie u pacjentów po 60 roku życia, podczas gdy w niniejszej pracy obserwowano również pacjentów znacznie młodszych.

Na podstawie badań własnych można wnioskować, że płeć nie ma wpływu na zmiany parametrów przepływu w obrębie badanych naczyń oculo-

dołu. Nie zaobserwowano też zgodności z wynikami Harrisa [69], który twierdził, iż u mężczyzn (w odróżnieniu od kobiet) RI jest niższe w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Otrzymane wyniki są natomiast zgodne z danymi Williamsona [38], który również nie wykazał żadnych zależności istotnych statystycznie pomiędzy płcią a przepływem krwi.

Poziom HbA1c odgrywa ważną rolę w monitorowaniu rozwoju niedotlenienia tkankowego [70]. Jak twierdzi Krolewski [71], dotychczas nie przebadano dokładnie relacji pomiędzy poziomami HbA1c i zmianami hemodynamicznymi w naczyniach krwionośnych oczodołu. Baydar i współautorzy [72] zaobserwowali, że wraz ze wzrostem HbA1c obniżeniu ulega EDV w tętnicy środkowej siatkówki oraz wzrasta PSV i EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Ovali i współpracownicy [73] stwierdzili, że wysokie poziomy HbA1c mogą korelować ze zmianami w EDV i współistnieć z niskimi wartościami RI w tętnicy ocznej. Wiadomo także, że czas trwania cukrzycy jest jednym z głównych czynników prowadzących do rozwoju retinopatii cukrzycowej [73-74]. Konno i współautorzy [76] wykazali, że zmiany w siatkówkowym przepływie krwi, określonym, jako ilość siatkówkowego strumienia przepływającej krwi, znacząco wiązały się z czasem trwania cukrzycy. Wykazali też, że u pacjentów z najkrótszym czasem trwaniem cukrzycy parametry przepływu mają najwyższe wartości i współistnieją z najmniej zaawansowanymi zmianami na dnie oka. Równocześnie spadek siatkówkowego przepływu krwi w czasie trwania choroby jest w tej grupie najszybszy. U pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby siatkówkowe wartości parametrów przepływu krwi są niższe i retinopatia jest bardziej zaawansowana. W niniejszej dysertacji pominięto szczegółową analizę zależności parametrów przepływu krwi przez wybrane naczynia gałki ocznej i oczodołu, od średniej wartości HbA1c oraz czasu trwania cukrzycy, pozostawiając uzyskane wyniki do późniejszej analizy.

Początek i rozwój retinopatii cukrzycowej jest modyfikowany przez liczne czynniki ogólne i miejscowe [74], a ich poznanie i zrozumienie pomaga w prognozowaniu i eliminowaniu postępów zmian na dnie oka. Grange w 1984 roku [78] stwierdził, że wysoka krótkowzroczność ma ochronny wpływ na rozwój zmian cukrzycowych w siatkówce. D'Amore wysunął tezę, iż osiowe wydłużenie gałki ocznej, jak i współistniejące w patologicznej krótkowzroczności naczyniówkowo-siatkówkowe zmiany degeneracyjne mogą zmniejszyć metabo-

lizm siatkówkowy i w tym mechanizmie łagodzić patologiczne skutki zmian mikronaczyniowych w cukrzycy [79]. Shen Lin i współautorzy [80] potwierdzili protekcyjne działanie krótkowzroczności już od stopnia łagodnego na zmiany cukrzycowe w siatkówce. Wydłużenie gałki i deformacja bieguna tylnego w krótkowzroczności może powodować obniżenie siatkówkowego przepływu krwi, podczas gdy w retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, poprzedzonej tylnym odłączeniem ciała szklistego, zaobserwowano związane z tym powiększenie się siatkówkowych parametrów przepływu krwi [81]. Dujić i współautorzy także zaobserwowali, że zmniejszony strumień krwi dopływający do siatkówki w wysokiej krótkowzroczności jest czynnikiem ochronnym w progresji retinopatii cukrzycowej [82].

W niniejszej dysertacji również zaobserwowano pozytywny wpływ współistnienia krótkowzroczności na stopień zaawansowania zmian na dnie oka u chorych z cukrzycą typu 1. Stwierdzono zależność pomiędzy krótkowzrocznością a istotnie wyższymi wartościami PSV i EDV zarówno w tętnicy ocznej, jak i w tętnicy środkowej siatkówki, jednakże mała liczba chorych z krótkowzrocznością, bo tylko 15 pacjentów z całej 120 osobowej grupy badanej, nie pozwala na przeprowadzenie, bardziej szczegółowych analiz i skłania do dalszych badań.

Naczyniowe skutki cukrzycy w krążeniu siatkówkowym i naczyniówkowym próbowano określić w kilku badaniach. W niektórych stwierdzono wzrost przepływu krwi (Arend [83] w 1991 i Patel w 1992 [84]), a w innych jego zmniejszenie (Sinclair w 1991 [85] i Feke w 1994 [86]). Cechy parametrów przepływu w bliższych odcinkach naczyń były wówczas w badaniach praktycznie niemożliwe do wykrycia. Tą sprzeczność wyników wyjaśniono w następnych doniesieniach dzięki udoskonaleniu techniki ultrasonografii dopplerowskiej w badaniu naczyń pozagałkowych. Wprowadzenie kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej do obrazowania naczyń oczodołu w 1989 [12] umożliwiło dokładniejszą lokalizację oczodołowych naczyń krwionośnych. Według Aburna i współautorów [86] metoda ta jest nieinwazyjnym sposobem jakościowego i ilościowego pomiaru szybkości strumienia krwi. Najbardziej dokładne wytyczne pomiarów przepływu w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki podał Baxter i Williamson i Harris w 1995 roku [88].

W części dostępnego piśmiennictwa dotyczącego pomiarów przepływu krwi u chorych z cukrzycą z wykorzystaniem techniki ultrasonografii Dopplerowskiej nie dokonano rozdziału na typ cukrzycy, a grupy badane składały się z chorych z retinopatią cukrzycową (bez podziału na stopnie jej zaawansowania) i z pacjentów zdrowych, jako grupy kontrolnej. W dwóch z nich [73, 89] stwierdzono, że przepływ krwi w naczyniach pozagałkowych u pacjentów z cukrzycą znacząco wzrasta w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Grunwald z zespołem [88] zmierzili całkowity siatkówkowy przepływ krwi u pacjentów ze słabo kontrolowaną cukrzycą i dyskretnie wyrażoną retinopatią. Uzyskane przez nich wyniki sugerują, że u tych pacjentów całkowity siatkówkowy wolumetryczny przepływ krwi jest znacząco (tj. o około 23%) większy niż w oczach zdrowych, jednak bez istotnych różnic w zakresie PSV. Tłumaczyli to specyfiką grupy badanej, to znaczy faktem, iż większość pacjentów miała łagodną retinopatię. Ich zdaniem prawdopodobnie PSV spada wraz z postępem choroby. Ovali [73] grupę badanych utworzył z młodzieży z cukrzycą typu 1, a grupę kontrolną stanowili ich zdrowi rodzice. Stwierdził on, że szybkość przepływu krwi w tętnicy ocznej była znacząco różna u pacjentów z cukrzycą. EDV w tętnicy ocznej było znacząco wyższe, natomiast RI znacząco niższe u pacjentów z czasem trwania cukrzycy dłuższym niż 5 lat. Zdaniem tego autora powyższe wyniki mogą odzwierciedlać początkowe zmiany w tętnicznym krążeniu siatkówkowym jeszcze przed powstaniem typowych cukrzycowych zmian w naczyniach. Przewidywał on także, iż wraz z wydłużaniem się czasu trwania cukrzycy EDV jeszcze bardziej wzrasta, a RI spada w tętnicy ocznej.

Badania własne dokumentują między innymi istotny spadek wartości PSV w tętnicy ocznej, co jest zgodne z wynikiem jaki odnotował Grunwald i inni [88]. Różnice obserwacji własnych z danymi z piśmiennictwa mogą wynikać prawdopodobnie z odmienności badanej populacji w zakresie typów cukrzycy i średniego czasu jej trwania.

W 1995 Mendevil [90] jako jeden z pierwszych zaobserwował spadek przepływu zarówno PSV, jak i EDV w tętnicy ocznej oraz w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Fujioka i współautorzy [91] stwierdzili również spadek tych parametrów, choć tylko w tętnicy środkowej siatkówki. Ten sam zespół badaczy w pracy z 2009 roku [92], przeprowadzonej na bardziej licznej grupie badanych, potwierdził poprzednio uzyskane wyniki

dotyczące spadku parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki. Na podstawie otrzymanych wyników wysunęli oni hipotezę przydatności dopplerowskiego badania przepływów pozagałkowych w prognozowaniu rozwoju retinopatii cukrzycowej. Jak się wydaje, w jedynym przeprowadzonym przez polskich autorów badaniu Modrzejewskiej i współautorów [93] stwierdzono znaczne obniżenie PSV i RI w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki. Badacze ci spostrzegają, iż niezgodności między wnioskami sugerowanymi przez wielu autorów mogą wynikać ze zróżnicowania zmian cukrzycowych w obrębie gałki ocznej, które są szczególnie odmienne w różnych stopniach zawansowania retinopatii, ale prawdopodobnie nie tak wyraźne w angiopatii cukrzycowej. Spadek PSV w tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich może powstawać już wtedy, gdy na dnie oka widoczne są początkowe drobne zmiany angiopatyczne. W dodatku zwiększenie strumienia przepływającej krwi, wyrażonego w obniżeniu RI w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich przy niezmiennym ciśnieniu na końcach tych naczyń (gradient ciśnień) może wiązać się z rozszerzeniem światła siatkówkowych tętniczek i naczyń włosowatych.

W części dostępnego piśmiennictwa badane populacje autorzy dzielą na grupy, biorąc pod uwagę zaawansowanie zmian cukrzycowych na dnie oka, a zastosowane w nich klasyfikacje podziału retinopatii cukrzycowej są zbieżne z zastosowanymi w niniejszej dysertacji. Dokładna przyczyna ocznych zaburzeń przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej w różnych stadiach retinopatii cukrzycowej jest cały czas sprawą kontrowersyjną. W literaturze spotkać można sprzeczne doniesienia, opisujące zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych. Wydaje się, że jest to konsekwencją użycia różnych technik szacowania przepływu krwi przez naczyniówkę i siatkówkę. Goebel i współautorzy w swojej pracy z 1995 roku [94], jako pierwsi stwierdzili, że USG Doppler jest na tyle czuły, że może służyć do oznaczania hemodynamicznych zmian w różnych stadiach retinopatii cukrzycowej. Tłumaczyli to faktem, iż ultrasonografia dopplerowska określa szybkość poruszania się erytrocytów w świetle naczynia, podczas gdy angiografia fluoresceinowa szacuje tylko ruch osocza. Tak, więc dopplerowskie badanie USG można zastosować dla odróżnienia neowaskularyzacji od zmian naczyniówkowych. Badacze ci populację badanych podzielili na trzy podgrupy

ze względu na zaawansowanie retinopatii cukrzycowej (bez zmian, przedproliferacyjną, proliferacyjną) i stwierdzili, że PSV i EDV w tętnicy środkowej siatkówki u wszystkich badanych proporcjonalnie obniżało się w porównaniu do grupy kontrolnej. Stwierdzili także znaczące zmniejszenie PSV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Udowodnili, że średnie wartości PSV i EDV w tętnicy środkowej siatkówki są znacznie niższe w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą bez zmian cukrzycowych. Stwierdzili także korelację pomiędzy zaawansowaniem zmian a obniżeniem powyższych parametrów. Pomiarów RI u pacjentów z cukrzycą, jako pierwszy dokonał Mulhern i współautorzy [95] dzięki udoskonaleniu techniki badania. MacKinnon i współautorzy [96] zmierzili szybkość strumienia krwi w 3 grupach pacjentów (nieproliferacyjnej, proliferacyjnej i kontrolnej). W badaniu tym stwierdzili obniżenie PSV i EDV w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej. Udowodnili również, że wraz z zaawansowaniem retinopatii ulegają one dalszemu zmniejszeniu. Nie znaleźli natomiast żadnych znaczących różnic dla RI w tętnicy środkowej siatkówki. Nie odnotowali także znaczących różnic w szybkości przepływu krwi w tętnicy ocznej między analizowanymi grupami. Zaobserwowali natomiast znaczący wzrost w RI w tętnicy ocznej w obu grupach chorych z cukrzycą w porównaniu do tegoż parametru dla osób zdrowych. Wyniki te tłumaczyli możliwością cukrzycowego uszkodzenia unaczynienia siatkówkowego i naczyniówkowego.

Pomiar szybkości przepływu krwi w tętnicy ocznej prawdopodobnie reprezentuje zmiany w strumieniu przepływającej krwi przez naczyniówkę. Evans i współautorzy [96] także użyli ultrasonografii dopplerowskiej, by zbadać pozagałkową naczyniową reaktywność we wczesnych stadiach retinopatii cukrzycowej. Pomiarzy wykonali w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki, a grupa badana składała się z 11 pacjentów we wczesnym stadium retinopatii cukrzycowej. Porównali je z 11 osobami z grupy kontrolnej. Stwierdzili, że pod wpływem hiperoksji i izokapni w grupie pacjentów z cukrzycą RI uległo znaczącemu obniżeniu zarówno w tętnicy ocznej, jak i środkowej siatkówki w porównaniu do grupy kontrolnej. Niedotlenienie spowodowało także wzrost EDV w tętnicy środkowej siatkówki i obniżenie PSV w tętnicy ocznej. Mendivil i Cuartero [98] zbadali przepływy krwi w naczyniach pozagałkowych u pacjentów z retinopatią cukrzycową zakwalifikowanych do laseroterapii siatkówki. Fotokoagulacja siat-

kówki wywołała redukcję PSV w tętnicy ocznej w porównaniu do wartości sprzed laseroterapii. Wyniki te utrzymywały się jeszcze 6 miesięcy po zabiegu i nie zmieniły się przez 2 lata obserwacji. Arai i współautorzy [99] zaobserwowali wzrost RI zarówno w tętnicy ocznej jak i w tętnicy środkowej siatkówki oraz obniżenie EDV i PSV w tętnicy środkowej siatkówki, a także obniżenie EDV w tętnicy ocznej w grupie pacjentów z retinopatią cukrzycową w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez zmian na dnie oka. Gil i współautorzy [100] stwierdzili również, iż u pacjentów wraz ze wzrostem retinopatii cukrzycowej dochodzi do wprost proporcjonalnego obniżania się PSV i EDV w tętnicy środkowej siatkówki oraz wzrost RI w tętnicy ocznej w grupie z retinopatią proliferacyjną. Gracner [101] odnotował znaczący spadek EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną w porównaniu do osób zdrowych. Stwierdził również znaczący spadek RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną i proliferacyjną w porównaniu do grupy z retinopatią prostą, jak i do grupy kontrolnej. Stwierdzili, że oszacowanie RI jest szczególnie wartościowe w prognozowaniu progresji zmian naczyniowych w cukrzycy, ze względu na jego większą specyficzność pomiaru i fakt, iż jego wartość nie jest zależna od kierunku przepływającej krwi.

Zmiany histopatologiczne w cukrzycy dotyczą okluzji naczyń naczyniówki i w konsekwencji obszarów braku perfuzji. Bayder i współautorzy [102] stwierdzili znaczące różnice w przepływach krwi w naczyniach pozagałkowych pomiędzy grupą kontrolną a grupą z retinopatią prostą i przedproliferacyjną. Spostrzegli także, iż PSV w tętnicy środkowej siatkówki było znacząco niższe u pacjentów z cukrzycą niż u osób zdrowych. Nie wykazali też żadnej znaczącej różnicy w wartościach PSV w tętnicy środkowej siatkówki między grupami z różnym stopniem retinopatii cukrzycowej, chociaż stopień zaawansowania retinopatii powiększył się, to wartości PSV w tętnicy środkowej siatkówki nie zmieniały się w istotny statystycznie sposób. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy ci donoszą, że tętnica środkowa siatkówki uważana jest za główne naczynie siatkówki. PSV jest uznawane za parametr o największej swoistości dla zmian hemodynamicznych, tak więc spadek PSV w tętnicy środkowej siatkówki może być uznawany za wskaźnik naczyniowej zmienności w zakresie ukrwienia siatkówki. PSV pokazuje dokładnie perfuzję tkankową

przez cały cykl pracy serca i dlatego też jego analiza jest korzystniejszy niż analiza wartości EDV. Stwierdzili również znaczący spadek RI w tętnicy środkowej siatkówki w grupie pacjentów z cukrzycą. Tłumaczyli to faktem wczesnej odpowiedzi kompensacyjnej ze wzrostem oporu naczyniowego i zmniejszeniem perfuzji w obrębie tętnicy środkowej siatkówki we wczesnym etapie tworzenia się retinopatii cukrzycowej. Z drugiej strony, wysokie RI w tętnicy środkowej siatkówki pojawiające się w grupie z retinopatią przedproliferacyjną może być przejawem zmniejszania się ilości dopływającej krwi i co za tym idzie zmniejszającej się perfuzji. Zaobserwowali także, iż w tętnicy ocznej RI zmieniało się znacząco zarówno w grupie z retinopatią prostą, jak i przedproliferacyjną. Wiązali tę zależność ze spadkami strumienia przepływającej krwi przez naczyniówkę w zależności od zaawansowania zmian cukrzycowych na dnie oka wynikających z powiększania się naczyniowego oporu i zmniejszania ciśnienia perfuzji. Dimitrova i współautorzy [103] w swoim badaniu również zaobserwowali znaczące statystycznie obniżenie PSV i EDV w tętnicy środkowej siatkówki w zależności od zaawansowania retinopatii cukrzycowej.

Otrzymane w niniejszej dysertacji wyniki w dużej mierze pokrywają się z wnioskami cytowanych wyżej autorów [91-94, 95, 98, 99-103]. Badania własne potwierdzają, bowiem fakt zmniejszania się parametrów przepływu krwi wraz z zaawansowaniem siatkówkowych zmian cukrzycowych. W prezentowanych w niniejszej pracy badaniach wykazano istotne obniżanie się PSV w tętnicy środkowej siatkówki wraz z postępowaniem retinopatii. Potwierdzono także istotność pomiarów RI, szczególnie w tętnicy środkowej siatkówki, bowiem zaobserwowano wzrost tegoż parametru u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną i raptowny spadek w stopniu proliferacyjnym. Wynik ten można uważać za istotny wykładnik oceny progresji zmian niedokrwiennych w siatkówce, powodujących kaskadę zmian angiopatycznych. Wzrost RI w głównym naczyniu odżywczym siatkówki u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną może być wykładnikiem powstawania wczesnych zmian w śródsiatkówkowym krążeniu, takich jak chociażby tworzenie się nowych patologicznych naczyń wtórnie do zmniejszającego się przepływu krwi. Na tej podstawie można mniemać, iż zmiana w obrębie tegoż parametru wyprzedza kliniczną manifestację niedokrwienia siatkówki w mechanizmie śródsiatkówkowej kompen-

sacji. Raptowne obniżenie się RI w tętnicy środkowej siatkówki w grupie pacjentów z retinopatią proliferacyjną można tłumaczyć bądź to powstaniem zmianami hemodynamicznymi wtórnie do laseroterapii siatkówki lub znacznym rozplemem nowych patologicznych naczyń włosowatych o nieprawidłowym i nieszczelnym śródbłonku. Zgodnie z wnioskami Bydera [102] wydaje się iż parametry przepływu w tętnicy środkowej siatkówki są najbardziej swoiste dla zmian hemodynamicznych siatkówki.

Podsumowując, kolorowa ultrasonografia dopplerowska może stać się wartościową metodą dla badania oczodołowego strumienia przepływu krwi w retinopatii cukrzycowej. Technika ta może zostać użyta zwłaszcza w sytuacjach, gdy inne podstawowe procedury badania, takie jak ocena dna oka albo angiografia fluoresceinowa są niemożliwe do wykonania z powodu nieprzeziernych ośrodków optycznych lub krwotoku do ciała szklistego. Wyniki własne przedstawione w niniejszej dysertacji wykazują, że badaniem tym można udokumentować istotne zmiany w szybkości przepływającego strumienia krwi w tętnicy ocznej, tętnicy środkowej siatkówki, jak i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich, u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Specyficzne zmiany parametrów przepływu krwi w badanych naczyniach mogą świadczyć o progresji retinopatii cukrzycowej, a kolorowa ultrasonografia dopplerowska może być przydatną techniką badawczą w monitorowaniu postępu zmian siatkówkowych u chorych na cukrzycę. Badanie to może również stać się istotnym narzędziem podczas współpracy okulisty i diabetologa w ustalaniu modyfikacji terapii u chorych na cukrzycę.

Wnioski

1. U pacjentów z cukrzycą typu 1 kolorowa ultrasonografia dopplerowska może stać się wartościową metodą dla badania oczodołowego strumienia przepływu krwi w retinopatii cukrzycowej. Uzyskane wyniki wykazują, że badaniem tym można udokumentować istotne zmiany w szybkości przepływającego strumienia krwi w tętnicy ocznej, tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u pacjentów z retinopatią cukrzycową w porównaniu do norm populacyjnych.
2. U pacjentów z cukrzycą typu 1 występują zależności pomiędzy zmianami parametrów przepływu w naczyniach pozagałkowych a stopniem zaawansowania zmian na dnie oka. Korelacje występują w zakresie PSV i EDV w tętnicy ocznej u chorych z retinopatią przedproliferacyjną a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną oraz w zakresie PSV, EDV i RI w tętnicy środkowej siatkówki pomiędzy retinopatią prostą a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną. Wydaje się zatem, że tętnica środkowa siatkówki i oznaczane w niej parametry przepływu jest naczyniem najczulszym dla wykazywania zmian hemodynamicznych charakterystycznych dla stopnia zaawansowania cukrzycy.
3. Zaobserwowano wpływ wieku pacjentów na zmiany parametrów maksymalnej prędkości skurczowej (PSV) w tętnicy ocznej oraz w tętnicy środkowej siatkówki. Wykazano istotnie wyższe wartości PSV, w grupie pacjentów młodszych, w wieku od 19-39 lat niż w grupie starszych chorych w wieku 40-56 lat. Stwierdzono również, że płeć nie ma wpływu na zmiany w parametrach przepływu w obrębie naczyń oczodołu. Nie wykazano, bowiem żadnych istotnych różnic parametrów przepływu w wybranych do badań naczyniach.
4. Krótkowzroczność u pacjentów z cukrzycą typu 1 może być czynnikiem protekcyjnym przed szybkim rozwojem retinopatii proliferacyjnej. U osób z cukrzycą typu 1 z współistniejącą krótkowzrocznością zaobserwowano wyższe wartości przepływu krwi (zarówno maksymalnej prędkości skurczowej, jak i minimalnej prędkości końcowo-rozkurczowej) tak w tętnicy ocznej jak i środkowej siatkówki.

6. Piśmiennictwo

1. Bernas M, Czech A, Tatoń J. Diabetologia Kliniczna. Wydawnictwo PZWL 2008
2. Singerist H. Early Greek, Hindu and Persian medicine. History of medicine, Oxford University Press, New York 1951
3. Brzeziński T. Historia medycyny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2001
4. Papaspyros N. The history of diabetes melitus, Robert Stockwael London 1964
5. Hansen B. Paul Langerhans (1847-1888), Diabetologia 2005;V, 48-50
6. Bliss M. The discovery of insulin, The University of Chicago Press, Chicago 1989
7. Bliss M. Banting. A biography, Toronto University Press, Toronto 1984
8. F. Fischer. Diabetes its medical and cultural history. Wydawnictwo Springer-Verlag, Berlin 1989; 363-369
9. Tatoń J. Patofizjologia retinopatii cukrzycowej”. Przew Lek 2003;6,4: 117-130
10. Mirkiewicz-Sieradzka B. Czy jest postęp w leczeniu retinopatii cukrzycowej. Diabetologia Praktyczna 2007; tom 8,1,28-34
11. Greenfield D, Heggerick P, Hedges T . Color Doppler Imaging of normal orbital vasculature. Ophthalmology 1995;102:1598-1605
12. Erickson S, Hendrix L, Massaro B, Harris G, Lewandowski M, Foley W, Lawson T. Color Doppler flow imaging of the Normal and Abnormal Orbit; Radiology 1989;173:511-516
13. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne; Wydawnictwo Medycyny Praktycznej 2005/2006
14. Janeczko-Sosnowska E. Przewodnik Lekarza Praktyka Diabetologia Cukrzyca typu 1; Wydawnictwo Czelaj Sp.Z o.o., Lublin 2008
15. Strojka K. Diabetologia-praktyczny przewodnik; Wydawnictwo medyczne Termedia, Poznań 2009
16. Dodson P. Diabetic retinopathy: screening to treatment; Oxford University Press Inc, New York 2008
17. Jousen M, Gardner T.W, Kirchhof B, Ryan S. Retinal Vascular Disease; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York,2007
18. Szaflik J, Kański J.J. Okulistyka kliniczna; Wydawnictwo: Urban & Partner, Wrocław 2009
19. Luźniak P. Analiza epidemiologiczna powikłań naczyniowych u leczonych ambulatoryjnie pacjentów z cukrzycą; Praca doktorska; AM Warszawa 1998

20. Aubert RE, Ballard DJ, Barrett-Connor E. Diabetes In America; 2nd Washington, DC National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995.(NIH publication no.95-1468)
21. Shaya F, Aljawadi M. Diabetic retinopathy; *Clinical Ophthalmology* 2007;3:1259-265
22. Niżankowska MH. Okulistyka podstawy kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007
23. Wilczyński M, Omuleck W. Zarys patogenezy retinopatii cukrzycowej; Wydawnictwo Oftal Warszawa 2007
24. Garner A. Histopathology of diabetic retinopathy In men; *Eye*1993;7: 250-253
25. Chakrabarti S, Cukiernik M, Hileeto D. Role of vasoactive factors In the pathogenesis of elary changes in diabetic retinopathy; *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2000;16:393-407
26. Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghorne P. Managment of Diabetic Retinopathy; BMJ Publishing Group 1996
27. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka – podręcznik dla studentów i lekarzy; Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich; Warszawa 1997
28. Krzanowski M, Plichta A. Podstawy Ultrasonografii Naczyń; Wydawnictwo MP, Warszawa 2000
29. Williamson TH, Harris A. Color Doppler Ultrasound Imaging of the Eye and Orbit; *Surv Ophthalmol* 1996;40:255-267
30. Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the Eye and Orbit; *Arch Ophthalmol* 1991;109,527-531
31. Muzyka-Woźnica M, Jamrozy-Witkowska A, Misiuk-Hojło M. Terapia laserowa w retinopatii cukrzycowej; Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2007
32. Mirkiewicz-Sieradzka B. Postępy w diagnostyce i leczeniu retinopatii cukrzycowej; *Diabetologia Praktyczna* 2006;7,1,30-36
33. Lubiński W. Metody leczenia retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej; *Okulistyka* 2009;4: XII
34. Marszał E. Siatkówka i ciało szkliste; Wydawnictwo Urban&Partner Warszawa 2007
35. Leung H, Jin Wang J, Rochtchina E. Relationship between Age, Blood Pressure and Retinal Lessel Diameters In an Older Population Invest *Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2900-2904
36. Ravalico G, Toffoli G. Age-Related Ocular Blood Flow Changes Invest *Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:2645-2650
37. Sparud-Lundin C, Ohrn I, Danielson E, Forsander F. Glycaemic control and diabetes care utilization in young adults with type 1 diabetes *Diabetic Medicine* 2008;25:968-973

38. Williamson T, Lowe G , Baxter G. Influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *BrJ of Ophthalmol* 1995;79:17-22
39. Gillies W, Brooks A, Scott M, Ryan L. Comparison of colour Doppler imaging of orbital vessels in elderly compared with young adult patients. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 1999;27:173-175
40. Lam A, Chan S, Chan H, Chan B. The Effect of Age on Ocular Blood Supply Determined by Pulsatile Ocular Blood Flow and Color Doppler Ultrasonography. *Optometry and Vision Science* 2003;80:305-311
41. Lim LS, Lamoureux E, Saw SM, Tay WT, Mitchell P, Wong TY. Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? *Ophthalmology*.2010;118:324-330
42. Cheung N, Mitchell P, Wong Y. Myopia and diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;117:10,2040
43. Quigley M. Myopia and diabetic retinopathy *Ophthalmology*. 2010;117(3):524-530
44. Moczko J, Bręborowicz B.H. Nie samą biostatystyką... Ośrodek Wydawnictw Naukowych ICB PAN Poznań 2010
45. Klein R, Klein BE. Vision disorders in diabetes. In National Diabetes Group. *Diabetes in America 2nd ed.* Bethesda, National Institutes of Health 1995:293-338.
46. Prevent Blindness America. *Vision Problems in the U.S.: A Report on Blindness and Vision Impairment in Adults Age 40 and Older.* Schaumburg, IL: Prevent Blindness America;1995
47. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-1070
48. Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS, Trautmann JC, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1989;9:334-342
49. Lloyd CE, Klein R, Maser RE. The progression of retinopathy over 2 year: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication (EDS) Study J *Diabetes Complications* 1995;9:140-148
50. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-1228
51. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch. Ophthalmol* 1997;115:351-356
52. Klein R, Lee K, Gangnon R, Klein B. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmol* 2010;117:63-70
53. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII *Ophthalmol* 1998;105:1801-1815

54. Leese G. Longitudinal study examining the risk factors for proliferative retinopathy and maculopathy in type I diabetes: The Royal College of Physician of Edinburgh Diabetes Register Group Eye 2004;14:814-820
55. DCCT/EDIC Study Research Group Prolong effect of intensive therapy on the risc of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus 10 year after the diabetes control and complications trial Arch Ophthalmol 2008;126:1707-1715
56. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006 Diabetes Care 2006;29:4-42
57. DCCT Research Group Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial The Journal of Pediatrics 1994;125:177-188
58. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. Arch Ophtalmol 2003;121(4):547-57
59. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prenent Elary diabetic retinopathy via Tnf-alpha suppression. FASEB J 2002; 16(3):438-440
60. Williamson TH, Baxter G, Paul R, Dutton GN. Colour Doppler ultrasounds in the management of a case of cranial arteritis B J Ophthalmol 1992;76:690-691
61. Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Colour Doppler velocimetry of the arterial vasculature of the optic nerve head and orbit Eye 1993;7: 74-79
62. Williamson TH, Baxter GM, Dutton GN. Color Doppler velocimetry of the optic nerve head in arterial occlusion Ophthalmology 1993;100: 312-317
63. Lieb WE, Flatery PM, Sergott RC, Medlock RD, Brown GC, Bosley T, Savino PJ. Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease Ophthalmology 1991;98: 548-552
64. Ho AC, Lieb WE, Flaharty PM, Sergott RC, Brown GC, Bosley TN, Savino PJ. Color Doppler imaging of the ocular ischaemic syndrome Ophthalmology 1992;99:1453-1462
65. Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion a new diagnostic technique? Radiology 1993;187:847-850
66. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing and arteriovenous nicking In a population. Arch Ophthalmol. 1994;112:92-98
67. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older person without diabetes and its relationship to hypertension. Arch Ophthalmol 1998;116:83-89

68. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:263-270
69. Harris A, Harri M, Biller J, Garzosi H. Aging Affects the Retrobulbar Circulation Differently In Women and Men. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1076-1080
70. King GL, Bansckota NK. Mechanism of diabetic microvascular complications. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th edn. Lea&Fabiger, Philadelphia, 1994;631-647
71. KrolewskiAJ, Warram JH, Freire MBS. Epidemiology of late diabetic comlications: a basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin Noryh Am* 1996;25:217-222
72. Baydar S, Adapinar B, Kebapci N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler oltrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy; *Australian Radiology*,2007;51:230-235
73. Ovali GY, Ersoy B, Tuncyurek O, Urk V, Ozkol M, Ozhan B, Baser E, Pabuscan Y. Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation In type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;79:243-248
74. Aliello LM, Cavallerrano JD. Ocular complications of diabetes melitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th edn. Lea&Fabiger, Philadelphia 1994; 771-793
75. Chen MS, Kao CS, Chang CJ, Wu TJ, Fu CC, Chen CJ. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among noninsulin-dependent diabetic subject. *Am J Ophthalmol* 1992;114:723-730
76. Konno S, Feke G, Yoshida A, Fujio N, Goger D, Buzney S. Retinal blond flow changes in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37: 1140-1148
77. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ. UKPDS Group. UKPDS 50: RSC factors for incidence and progression of retinopathy In type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologica* 2001;44:156-163
78. Grange JD, Leynaud JL. Diabetic retinopathy and severe myopia. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1984;84:205-208
79. D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3974-3979
80. Shen Lin L, Lamoureux E, Saw S, Ting Tay W, Mitchell P, Yin Wong T. Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 2010;117:524-530
81. Cuna-Vaz JG, Fonseca JR, Lima JJ. Studies on retinal blond flow. II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1978;96:809-811
82. Dujic M, Misailovic K, Nikolic Lj, Ignjacev M. Occurrence of chan ges In the eye In diabetic retinopathy with significant myopia. *Srp Arh Celok Lek.* 1998;126:457-460

83. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Postgens H. Retinal microcirculation In patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoal capillary network. *Br. J Ophtalmol* 1991; 75: 514-518
84. Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J. Retinal blood flow In diabetic retinopathy. *Br Med J* 1992; 305:678-683
85. Sinclair SH. Macular retinal capillary hemodynamics In diabetic patients *Ophthalmology* 1991;98:1580-1586
86. Fake GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujil N, Goger DG. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35: 2968-2975
87. Aburn NS, Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging *Eye* 1993;7:639-647
88. Baxter Gm, Williamson TH. Colour Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995;14:91-96
89. Grunwald JE, Riva CE, Baine J, Brucker AJ. Total Retinal Volumetric Blood Flow Rate In Diabetic Patients With Poor Glycemic Control. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:356-363
90. Mendevil A, Cuartero V, Mendevil M. Ocular blood flow velocities In patient with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *British Journal of Ophthalmology* 1995;79:413-416
91. Fujikoa S, Karashima K, Nikishikawa N, Saito Y. Correlation between higher blood flow velocity In the central retinal vein than In the central retinal artery and severity of nonproliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:312-317
92. Fujiok S, Karashima K, Saito Y. Evaluation of non-proliferate diabetic retinopathy with subgroups classified by orbital color Doppler imaging. *Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae* 2009;113(2):95-100
93. Modrzejewska M, Pieńkowska-Machoy E, Wilhelm G, Karczewicz D, Wilk G. Predictive value of color Doppler imaging In an evaluatino of retrobulbar blood flow perturbation In young type 1 diabetic patients with regard to dyslipidemia. *Med. Sci Monit* 2008;14:47-52
94. Goebel W, Lieb W, Ho A, Sergott R, Farhounmad R, Grehn F. Color Doppler Imaging: A new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1995;36:864-870
95. Mulhern M, Hulsmans F, Geussen HC. Resistivity indices In CDI of okular vessels. *Ophthalmology* 1996;103:1333-1334
96. MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, Swa K, Butt Z. CDI of the okular circulation In diabetic retinopathy *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:386-389
97. Ewans DW, Harris A, Arend O, Martin BJ. Altered retrobulbar vascular reactivity in elary diabetic retinopathy *Br J ophthalmol* 1997;81:279-282
98. Mendivil A, Cuartero V. Ocular blood flow velocities In patients with proliferative diabetic retinopathy after scatter photocoagulation *Retina* 1996;16:222-227

99. Arai T, Numato K, Tanaka K, Kiba T, Kawasaki S. Ocular Arterial Flow Hemodynamics In Patients with Diabetes Melitus J Ultrasound Med. 1998;17:675-681
100. Gil H, Reyes A, Quintero M, Ayala E. Ecografia Doppler en diabetes tipo 1: primeros resultados. Arch Soc Esp Oftalmol 2001;76:175-180
101. Gracner T. Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging In diabetic retinopathy Ophthalmologica 2004;218:237-242
102. Baydar S, Adapinar B, Kebapci N, Bal C, Topbas S. Color Doppler Ultrasound Evaluation of Orbital Vessels In Diabetic Retinopathy Australasian Radiology 2007;51:230-235
103. Dimitrova G, Kato S, Fukushima H, Yamashita H. Circulatory parameters In the retrobulbar central retinal artery and vein of patients with diabetes and medical treated systemic hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:53-58

8.1. Streszczenie

SŁOWA KLUCZOWE: retinopatia cukrzycowa, cukrzyca typu 1, USG Dopplerowskie naczyń pozagałkowych

TYTUŁ: Zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach pozagałkowych obrazowane przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej u pacjentów z cukrzycą typu I.

CELE: 1. próba oznaczenia wartości średnich dla przepływów krwi w wybranych naczyniach gałki ocznej i oczodołu metodą ultrasonografii dopplerowskiej u chorych na cukrzycę typu 1, 2. znalezienie zależności pomiędzy zmianami w parametrach przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu ocenianych przy użyciu ultrasonografii dopplerowskiej a stopniem zaawansowania retinopatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 1, 3. określenie zależności pomiędzy wiekiem badanych pacjentów i ich płcią a parametrami przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu mierzonych metodą ultrasonografii dopplerowskiej, 4. ocena ultrasonograficzna zmian parametrów przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu u badanych cukrzyków z krótkowzrocznością.

MATERIAŁ I METODY: Do badania zakwalifikowano 120 osób (240 oczu). Populację objętą badaniem stanowiło 60 kobiet i 60 mężczyzn ze średnią wieku 40 lat, chorujących na cukrzycę typu 1 przynajmniej od 5 lat i leczonych według schematu intensywnej insulinoterapii. Dokonano podziałów badanej populacji w zależności od: 1) stopnia zaawansowania zmian na dnie oka (wg. klasyfikacji zaawansowania retinopatii cukrzycowej WHO); 2) wieku badanych; 3) płci; 4) występowania krótkowzroczności. U wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie okulistyczne, poszerzone o angiografię fluoresceinową. Zbadano przepływ krwi (PSV, EDV, RI) w naczyniach pozagałkowych (tętnicy ocznej, tętnicy środkowej siatkówki i tętnicach rzęskowych tylnych krótkich) przy użyciu kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej.

WYNIKI: U pacjentów z retinopatią prostą obniżeniu ulegają tylko PSV i RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. W retinopatii przedproliferacyjnej parametry te ulegają dalszemu obniżeniu i dołącza się także obniżenie PSV w tętnicy ocznej a RI w tętnicy środkowej siatkówki istotnie podwyższa się. Zmiany w zakresie tych parametrów można traktować, jako cechy powstawania obszarów siatkówkowego niedokrwienia i jako sygnał możliwości rychłego rozwoju zmian proliferacyjnych. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną obniżeniu ulegają zarówno PSV i RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich jak i w tętnicy środkowej siatkówki a także PSV w tętnicy ocznej. Korelacje występują w zakresie PSV i EDV w tętnicy ocznej pomiędzy retinopatią prostą a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną a także w zakresie PSV, EDV i RI w tętnicy środkowej siatkówki pomiędzy retinopatią prostą a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną. Wydaje się, że tętnica środkowa siatkówki i jej parametry przepływu jest naczyniem najczulszym w zmianach hemodynamicznych siatkówki w przebiegu cukrzycy. Po 40 roku życia PSV obniża się zarówno w tętnicy ocznej, jak i środkowej siatkówki. U mężczyzn średnie wartości RI w tętnicach rzęsko-

wych są niższe niż u kobiet, jednakże pozostają w granicach normy populacyjnej. Wraz z czasem trwania cukrzycy obniżeniu ulegają RI w tętnicy środkowej siatkówki oraz PSV i EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich. Przy źle wyrównanej cukrzycy istotnie obniża się PSV w tętnicy środkowej siatkówki i RI w tętnicy ocznej. U osób z cukrzycą typu 1 bez współwystępującej wady krótkowzrocznej obniżeniu ulega zarówno PSV jak i EDV w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki.

WNIOSKI:

1. U pacjentów z cukrzycą typu 1 kolorowa ultrasonografia dopplerowska może stać się wartościową metodą dla badania oczodołowego strumienia przepływu krwi w retinopatii cukrzycowej. Uzyskane wyniki wykazują, że badaniem tym można udokumentować istotne zmiany w szybkości przepływającego strumienia krwi w tętnicy ocznej, tętnicy środkowej siatkówki i w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich u pacjentów z retinopatią cukrzycową w porównaniu do norm populacyjnych.
2. U pacjentów z cukrzycą typu 1 występują zależności pomiędzy zmianami parametrów przepływu w naczyniach pozagałkowych a stopniem zaawansowania zmian na dnie oka. Korelacje występują w zakresie PSV i EDV w tętnicy ocznej u chorych z retinopatią przedproliferacyjną a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną oraz w zakresie PSV, EDV i RI w tętnicy środkowej siatkówki pomiędzy retinopatią prostą a proliferacyjną oraz przedproliferacyjną a proliferacyjną. Wydaje się zatem, że tętnica środkowa siatkówki i oznaczane w niej parametry przepływu jest naczyniem najczulszym dla wykazywania zmian hemodynamicznych charakterystycznych dla stopnia zaawansowania cukrzycy.
3. Zaobserwowano wpływ wieku pacjentów na zmiany parametrów maksymalnej prędkości skurczowej (PSV) w tętnicy ocznej oraz w tętnicy środkowej siatkówki. Wykazano istotnie wyższe wartości PSV, w grupie cukrzyków młodszych, w wieku od 19-39 lat niż w grupie starszych chorych w wieku 40 – 56 lat. Stwierdzono również, że płeć nie ma wpływu na zmiany w parametrach przepływu w obrębie naczyń oczodołu. Nie wykazano, bowiem żadnych istotnych różnic parametrów przepływu w wybranych do badań naczyniach.
4. Krótkowzroczność u pacjentów z cukrzycą typu 1 może być czynnikiem protekcyjnym przed szybkim rozwojem retinopatii proliferacyjnej. U osób z cukrzycą typu 1 bez współwystępującej wady krótkowzroczności zaobserwowano niższe wartości przepływu krwi (zarówno maksymalnej prędkości skurczowej, jak i minimalnej prędkości końcowo-rozkurczowej) tak w tętnicy ocznej jak i środkowej siatkówki.

8.2. Summary

KEY WORDS: diabetic retinopathy, diabetes mellitus type1, Doppler ultrasound on retrobulbar vessels

TITLE: Changes in the blood flow parameters in retrobulbar vessels measured by Doppler ultrasound in patients with type 1 diabetes.

AIMS: 1) To estimate the mean blood flow in the orbital and fundus vessels with Doppler ultrasound in patients with type 1 diabetes; 2) To find correlation between parameters of the blood flow in the orbital and fundus vessels measured by Doppler ultrasound and the degree of diabetic retinopathy progression in patients with type 1 diabetes; 3) To determine the relation between age, gender, diabetes duration and the degree of blood glucose control as well as the blood flow parameters in the orbital and fundus vessels measured by Doppler ultrasound and 4) To perform ultrasound evaluation of the parameters of the blood flow in the orbital and fundus vessels in diabetic patients with myopia.

MATERIALS AND METHODS: A total of 120 people (240 eyes) have been included in the study; 60 men and 60 women of mean age 40 who had suffered from type 1 diabetes for at least 5 years, treated in accordance with intensive insulin therapy scheme. The examined population has been grouped based on: 1) the degree of fundus changes progression (according to diabetic retinopathy progression classification by WHO); 2) age; 3) gender and 4) the occurrence of myopia. All patients underwent a thorough ophthalmological examination, including fluorescent angiography. Also, the blood flow (PSV, EDV, RI) was measured in retrobulbar vessels (ocular artery, central retinal artery, short posterior ciliary arteries) with color Doppler ultrasound.

RESULTS: All patients with non-proliferative retinopathy show decreased levels of PSV and RI in short posterior ciliary arteries. In case of pre-proliferative retinopathy these parameters, as well as PSV in ocular artery are lower whereas RI in central retinal artery is substantially increased. Changes of these parameters might be perceived as the development of retinal ischemia and as a sign of possible development of proliferative changes. Patients with proliferative retinopathy show decreased levels of PSV and RI in short posterior ciliary arteries and in central retinal artery as well as lower PSV in ocular artery. Correlations are present within PSV and EDV in ocular artery between non-proliferative and proliferative retinopathy as well as pre-proliferative and proliferative ones and within PSV, EDV and RI in central retinal artery between non-proliferative and proliferative retinopathy as well as pre-proliferative and proliferative ones. Central retinal artery (and its blood flow parameters) appears to be the most sensitive vessel in hemodynamic changes of the retina in the course of diabetes. Patients over 40 years of age appear to have lower PSV both in ocular artery and central retinal artery. Men are more likely to have lower levels of RI in ciliary arteries than women, yet they remain within population norm. Patients with type 1

diabetes without myopia appear to have lower levels of PSV and EDV in ocular and central retinal arteries.

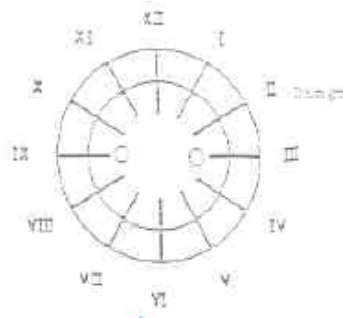
CONCLUSIONS:

- 1) In patients with type 1 diabetes some mean values of the blood flow in the retrobulbar vessels significantly differ when compared to population norms.
- 2) In patients with type 1 diabetes there is a correlation between changes of parameters of retrobulbar blood flow and the degree of fundus changes progression.
- 3) Both age and gender of the patients have a significant influence on the changes of the blood flow in retrobulbar vessels.
- 4) Myopia in patients with type 1 diabetes may be a protective factor from the rapid development of proliferating.

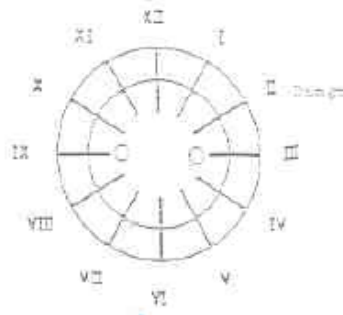
- OL
- soczewka:.....
 - spojówka:.....
 - twardówka:.....
 - rogówka:.....
 - tęczówka:.....
 - neowaskularyzacja.....
 - transiluminacja.....
 - komora przednia:.....
 - ciecz wodnista.....
 - źrenica:.....
 - reakcja na światło:.....
 - soczewka:.....

D) Odcinek tylny (schemat)

OP



OL



Zmiany na dnie oka:	OP	OL
a) obrzęk płamki		
-wysiękowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-niedokrwienny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-ograniczony	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- rozlany	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) mikrotętniaki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) wysięki twarde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) kłębki waty	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) proliferacje naczyniowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) rozdzęcie naczyń	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) PVD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) krwotoczki śródsiatkóvkowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) krwotok do ciała szklanego	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Badania dodatkowe:

A) USG Doppler	OP	OL
-t.oczna:		
PSV	/	/
EDV	/	/
RI	/	/
- tt. rzęskowa tylne krótkie:		
PSV	/	/
EDV	/	/
RI	/	/
- t. środkowa siatkówki:		
PSV	/	/
EDV	/	/
RI	/	/
B) Test Amslera	/	/
C) Pachymetria	/	/
D) Foto kolor dna oka		
E) Pole widzenia		
F) VEP-y		
G) ERG		
H) Widzenie barw- anomaloskop	/	/
I) OCT		

J) Angiografia fluoresceinowa

K) USG

Rodzaj włączonej terapii okulistycznej:

A) obserwacje:

.....
.....
.....

B) zachowawcza(farmakologiczna):

.....
.....

C) laseroterapia:

.....
.....
.....

D) iniekcja doszklistkowa:

.....
.....

E) witrektomia:

.....
.....
.....

F) terapia systemowa:

.....
.....

Ocena parametrów laboratoryjnych:

A) Morfologia

.....
.....
.....

B) Poziomy lab. gospodarki lipidowej:

.....
.....
.....

C) TSH, FT3, FT4

.....
.....

D) Mocznik, kreatynina:

.....
.....

9.2. Wzór karty informacyjnej dla pacjenta i formularza zgody na badanie

ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM	
Tytuł badania: Zmiany wartości przepływów krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, obrazowane przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej u pacjentów z cukrzycą typu 1 , jako czynnik prognostyczny progresji retinopatii cukrzycowej.	
Ja niżej podpisany (a)oświadczam, że przeczytałem(a) i zrozumiałem(a) informacje dotyczące opisanego badania klinicznego oraz otrzymałem(a) wyczerpujące, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam zgodę na udział w tym badaniu klinicznym i jestem świadomy (a) faktu, że w każdej chwili mogę wycofać zgodę na udział w dalszej części badania klinicznego bez podania przyczyny. Otrzymałem (otrzymałam) kopię niniejszego formularza opatrzoną podpisem i datą.	
Wyrażam zgodę, aby dla kontroli poprawności wykonania badania klinicznego, krajowe instytucje nadzorujące badanie, miały wgląd w moje dane osobowe oraz dokumentację medyczną (dane dotyczące mego stanu zdrowia) pod warunkiem, że są one związane z badaniem. Zostałem (am) poinformowany (a), że administratorem danych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym prowadzone jest badanie. Podpisując ten dokument oświadczam, że swoje dane udostępniam dobrowolnie. Potwierdzam, że zostałem(am) poinformowany(a) o sposobie przetwarzania danych, o prawie wglądu do nich, złożenia wniosku o ich sprostowanie, weryfikowanie ich z moją dokumentacją medyczną oraz, że dane te są zbierane jedynie w celu naukowej analizy badania.	
Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Zgadzam się na przekazanie moich anonimowych danych do innych krajów, zarówno w obrębie Europy, jak i poza nią, przy czym dane analizowane przez odnośne władze, reprezentantów Ministerstwa Zdrowia i inne organizacje rządowe oraz komisje bioetyczne dostępne będą jedynie w postaci anonimowej. Zostałem (am) poinformowany(a), że w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.	
Pacjent	
..... Imię i nazwisko (drukowanymi literami)	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
	Podpis i data złożenie podpisu (ręką pacjenta)
Oświadczam, że omówiłam przedstawione badanie z pacjentem (pacjentką) używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłam wyjaśnień dotyczących istoty i znaczenia badania.	
Osoba uzyskująca zgodę na badanie	
..... Imię i nazwisko (drukowanymi literami)	<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
	Podpis i data złożenia podpisu

Szanowna Pani, Szanowny Panie!

Serdecznie witamy Panią / Pana w Klinice Okulistyki w Szpitalu Klinicznym im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu.

Dołożymy wszelkich starań, aby pobyt i leczenie w naszym oddziale były dla Pani / Pana jak najmniej stresujące, a opieka medyczna i kontakt z naszym personelem pozostawił po sobie wrażenie profesjonalizmu i życzliwości.

Nasz oddział stale prowadzi badania naukowe mające na celu stałe udoskonalanie postępowania diagnostycznego i leczniczego u naszych Pacjentów.

W związku z tym, chciałabym zaproponować Pani/Panu udział w projekcie badawczym, który pozwoli nam na podstawie oceny przepływów naczyniowych w naczyniach gałki ocznej i oczodołu oraz na podstawie obrazu dna oka, opracować czynniki progresji retinopatii cukrzycowej.

Całe badanie będzie składało się z 4 spotkań (1-sze badanie kwalifikujące, 2-gie kontrola po 3 miesiącach, 3-cie kontrola po 6 miesiącach i ewentualnie 4-te po roku).

Będziemy wykonywać rozszerzone badanie okulistyczne, w skład którego wchodzi: badanie ostrości wzroku do dali i bliży, pomiar wady refrakcji, pomiar ciśnienia śródgałkowego, ocena odcinka przedniego i dna oka, widzenie barw, test Amslera, badanie pola widzenia, kolorowe zdjęcie dna oka, badanie OCT (optyczna koherentna tomografia), badanie naczyń gałki ocznej i oczodołu przy użyciu ultrasonografii dopplerowskiej oraz angiografia fluoresceinowa. Jedynym inwazyjnym badaniem jest angiografia fluoresceinowa, ponieważ przez założoną do naczynia igłę podawany jest kontrast, który przez wypełnienie naczyń umożliwia właściwe ich uwidocznienie jak i zobrazowanie powstałych w przebiegu choroby zmian oraz ich sfotografowanie. (Informacja o tym badaniu i zgoda na nie na następnej stronie)

Jeżeli ma Pani / Pan jakieś pytania dotyczące udziału w tym badaniu naukowym bądź związane z pobytym i leczeniem w naszym szpitalu, z przyjemnością na nie odpowiem i wyjaśnię wątpliwości.

Żywię nadzieję, iż Pani/Pana udział w badaniach umożliwi nam ulepszenie dotychczas stosowanych metod diagnostycznych, przez co będziemy w stanie pomóc zarówno Państwu, jak i naszym przyszłym pacjentom.

Z góry dziękuję za pomoc.

Z życzeniami miłego pobytu i szybkiego powrotu do zdrowia,

lek. Magdalena Gaca-Wysocka

Zgadzam się na wykorzystanie danych medycznych uzyskanych z mojej dokumentacji szpitalnej w celach badania naukowego. Dane te wykorzystane będą anonimowo.

Wyrażam zgodę na wykonanie u mnie rozszerzonych badań okulistycznych, USG dopplerowskiego naczyń gałki ocznej i oczodołu oraz angiografii fluoresceinowej dla potrzeb badania naukowego.

Zostałam przez lekarza poinformowana (y) na czym polega badanie oraz jakie mogą być jego niepożądane skutki, zrozumiałam(em) tę informację oraz wyrażam świadomą zgodę na udział w badaniach.

Zostałam(em) poinformowana(y), iż z badania mogę wycofać się w każdej chwili, bez żadnych konsekwencji.

.....
Czytelny podpis pacjentki/pacjenta

Poznań, dn.

9.3. Zgoda uczelnianej komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1025/08

Na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996r. o zawodzie lekarza i lekarza dentyisty (t.j. Dz.U.z 2002r. Nr 21, poz.204 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47, poz.480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U. Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 3 stycznia 2007r. w sprawie wzoru wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego produktu leczniczego oraz o wydanie przez komisję bioetyczną opinii o badaniu klinicznym produktu leczniczego, kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 16 października 2008 r.

rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:

dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

w sprawie prowadzenia badań w

Katedrze Okulistyki i Klinice Okulistycznej UM w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Magdalena Gaca

Temat

badania: "Zmiany wartości przepływów krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, obrazowane przy pomocy ultrasonografii dopplerowskiej, u pacjentów z cukrzycą typu 1 jako czynnik prognostyczny progresji retinopatii cukrzycowej".

Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski

10. Spis rycin i tabel

Rycina 1. Zobrazowanie stopni z klasyfikacji retinopatii cukrzycowej wg WHO (zdjęcia z materiałów własnych)

Rycina 2. Schemat etiopatogenezy zmian w retinopatii cukrzycowej (za Dodson [16])

Rycina 3. Liczne mikroaneuryzmaty (z: www.missinglink.ucsf.edu)

Rycina 4. Wygląd typowych zmian na dnie oka w przebiegu różnych stadiów zaawansowania retinopatii cukrzycowej – opis w tekście (wg. Brian Bucca, OD, FAAO Instructor of Pediatrics and Ophthalmology; z www.uchsc.edu/misc/diabetes/clineye.htm)

Rycina 5. Zdjęcie kolorowe prawidłowego dna oka. (z materiałów własnych)

Rycina 6. Faza tętniczo-żylna angiografii fluoresceinowej prawidłowego dna oka oraz oka ze zmianami cukrzycowymi (z materiałów własnych)

Rycina 7. Prawidłowy obraz OCT – skan przez plamkę

Rycina 8. Unaczynienie tętnicze i żylnie oczodołu (z: Atlas of Human Anatomy wg. F.H.Neterr ICON Learning System; USA2003)

Rycina 9. Obraz gałki ocznej i oczodołu w projekcji z B (z materiałów własnych)

Rycina 10. Uwidocznienie naczyń w kodowaniu kolorem (z materiałów własnych)

Rycina 11A. Anatomia przebiegu naczyń dostępnych w badaniu dopplerowskim (wg. Williamson i Harris [29])

Rycina 11B. Prawidłowe spektra przyływu krwi w wybranych naczyniach. OA- tętnica oczna; CRA+CRV- tętnica i żyła środkowa siatkówki; PCA- tętnice rzęskowe tylne krótkie; SOV- żyła oczna górna(wg. Williamson i Harris [29])

Rycina 12. Prawidłowe spektrum prędkości przepływu w tętnicy ocznej (Dichrotic notch – wcięcie dichrotyczne wynikające z zamknięcia zastawki aortalnej wg. Williamson i Harris [29])

Rycina 13. Ogniska po laseroterapii (z materiałów własnych)

Rycina 14. Dno oka po pan fotokoagulacji (z materiałów własnych)

Rycina 15. Iniekcja doszklistkowa(za w www.myvisiontest.com)

Rycina 16. Jeden z etapów witrektomii obrzęku plamki (za www.allaboutvision.com)

Rycina 17. Test Amslera (prawidłowy i charakterystyczny dla patologii plamki)

Rycina 18. Badanie odcinka przedniego w lampie szczelinowej (z www.eielson.af.mi)

Rycina 19. Ultrasonograficzny obraz przepływu krwi w badanych naczyniach

Rycina 20. Graficzne przedstawienie częstości występowania krótkowzroczności w badanej populacji

Rycina 21. Graficzne przedstawienie częstości występowania krótkowzroczności w badanej populacji po podziale na trzy grupy zaawansowania retinopatii

Rycina 22. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 23. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 24. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicy ocznej porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 25. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 26. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 27. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 28. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla PSV w tętnicy środkowej siatkówki porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 29. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla EDV w tętnicy środkowej siatkówki porównywane pomiędzy trzema grupami wyróżnionymi w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 30. Wartości średnie, odchylenie standardowe i graniczny poziom istotności dla RI w tętnicy środkowej siatkówki porównywany w trzech badanych grupach wyróżnionych w zależności od stopnia zaawansowania cukrzycy

Rycina 31. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy ocznej w zależności od wieku pacjentów

Rycina 32. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki w zależności od wieku pacjentów

Rycina 33. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w zależności od wieku pacjentów

Rycina 34. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy ocznej w zależności od płci

Rycina 35. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki w zależności od płci

Rycina 36. Wartości średnie dla parametrów przepływu w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w zależności od płci

Rycina 37. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicy ocznej w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE)

Rycina 38. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE)

Rycina 39. Średnie wartości dla parametrów przepływu krwi w tętnicach rzęskowych tylnych krótkich w podgrupie z krótkowzrocznością (TAK) i bez krótkowzroczności (NIE)

Tabela I. Stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej wg klasyfikacji ETDRS i EURODIAB

Tabela II. Liczba pacjentów i odpowiadający jej procent po podziale populacji badanej na trzy podgrupy względem zaawansowania retinopatii cukrzycowej

Tabela III. Średnie wartości wieku, czasu trwania cukrzycy, stopnia wyrównania cukrzycy i płeć pacjentów, w trzech badanych grupach zaawansowania retinopatii

Tabela IV. Wartości średnie wraz z odchyleniami standardowymi dla PSV, EDV i RI w tętnicy ocznej (TO), tętnicy środkowej siatkówki (TSS), tętnicach rzęskowych tylnych krótkich (TRZ) w trzech grupach badanych podzielonych ze względu na stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej. Jako wartości prawidłowe zacytowano podane przez Williamsona i Harrisa [29]

Tabela V. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią prostą (Grupa 1) w porównaniu z wartościami prawidłowymi podanymi przez Williamsona i Harrisa [29]

Tabela VI. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią przedproliferacyjną (Grupa 2) w porównaniu z wartościami podanymi jako prawidłowe przez Williamsona i Harrisa [29]

Tabela VII. Średnie wartości parametrów przepływu stwierdzonych u pacjentów z retinopatią proliferacyjną (Grupa 3) w porównaniu z wartościami podanymi jako prawidłowe przez Williamsona i Harrisa [29]