

Otrzymano:
25.01.2023

Zaakceptowano:
06.07.2023

Opublikowano:
29.02.2024

Ocena zmian hemodynamicznych metodą ultrasonografii dopplerowskiej w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez retinopatii i z retinopatią nieproliferacyjną łagodną

Doppler ultrasound-based evaluation of hemodynamic changes in the ophthalmic artery and central retinal artery in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy and with mild non-proliferative retinopathy

Magdalena Pauk-Domańska¹, Agnieszka Wilczewska²,
Dominika Jaguś³, Bartosz Kaczyński⁴, Wiesław Jakubowski⁵

¹ Poradnia Laserowa, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Warszawa, Polska

² Poradnia Diabetologiczna, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Warszawa, Polska

³ Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej i Mammografii, Mazowiecki Szpital Bródnowski, Warszawa, Polska

⁴ Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵ Zakład Diagnostyki Ultrasonograficznej i Mammografii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Autor do korespondencji: Magdalena Pauk-Domańska; e-mail: magpauk@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2024.0009

Słowa kluczowe

cukrzyca;
retinopatia cukrzycowa;
kolorowe obrazowanie
dopplerowskie;
prędkość przepływu krwi

Keywords

diabetes mellitus;
diabetic retinopathy;
color Doppler imaging;
blood flow velocities

Abstract

Aim: Determination of blood flow parameters in the ophthalmic artery and central retinal artery using Doppler ultrasound in patients with type 1 diabetes mellitus without fundus signs of diabetic retinopathy and with mild non-proliferative retinopathy. **Material and methods:** To eliminate the impact of other systemic factors on vascular flow, the study enrolled a total of 80 patients with type 1 diabetes mellitus, aged between 18 and 45 years. The study participants did not have any diabetic complications or other systemic or ocular comorbidities. The control group comprised 81 healthy individuals within a similar age range. Color Doppler ultrasound examinations of the ophthalmic artery and central retinal artery were performed to evaluate selected blood flow parameters including peak systolic velocity, end-diastolic velocity, and resistance index. **Results:** Patients with type 1 diabetes mellitus exhibited statistically significant decrease in both systolic and end-diastolic velocities in the central retinal artery, accompanied by an elevation in resistance index, compared to the control group. The study revealed differences in blood flow parameters between the patients without fundus changes and those exhibiting mild non-proliferative retinopathy. Specifically, patients with retinopathy showed a significant decrease in both systolic velocity and end-diastolic velocity in the central retinal artery. No differences were observed for the same parameters in the ophthalmic artery. When analyzing the patients' blood flow parameters in relation to the degree of diabetes control, as determined by glycated hemoglobin levels, a statistically significant reduction in systolic velocity was identified in both the ophthalmic and central retinal arteries in the group with poorly controlled diabetes. **Conclusions:** Examination of the orbital vessels using Doppler ultrasound in patients with type 1 diabetes mellitus holds promise as an effective method for early detection of vascular abnormalities.

Wstęp

Stale rosnąca liczba zachorowań na cukrzycę skłania do poszukiwania nowych metod diagnostycznych będących markerami wczesnych zmian cukrzycowych. Retinopatia cukrzycowa jest głównym mikronaczyniowym i neurodegeneracyjnym powikłaniem cukrzycy. Jednocześnie jest głównym powikłaniem cukrzycy w narządzie wzroku i najczęstszą przyczyną ślepoty u osób między 20. a 74. rokiem życia⁽¹⁾. Równoległe ze wzrostem zachorowań na cukrzycę rośnie częstość występowania przewlekłych powikłań mikronaczyniowych. Po 20 latach retinopatia cukrzycowa rozwija się u prawie wszystkich chorych z cukrzycą typu 1 i u 60% z cukrzycą typu 2^(2,3). Kluczową rolę odgrywa przewlekła hiperglikemia, prowadząca do zaburzeń mikrokrążenia. Dodatkowy wpływ mają: czas trwania choroby, towarzyszące nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie tytoniu, ciąża. Mimo powszechnie znanych czynników ryzyka dokładna patogeneza retinopatii cukrzycowej nie została do końca poznana, a mechanizmy prowadzące do uszkodzenia naczyń są wielokierunkowe, o wystąpieniu choroby decydują m.in. uwarunkowania genetyczne, metaboliczne, naczyniowe.

Ocena przepływu naczyniowego w siatkówce oraz naczyniach doprowadzających metodą dopplera kolorowego może być pomocna w uzupełnieniu wiedzy dotyczącej rozwoju retinopatii cukrzycowej.

Obrazowanie metodą ultrasonografii dopplerowskiej w okulistyce jest nieinwazyjnym badaniem oceniającym zmiany hemodynamiczne w naczyniach oczodołowych.

Najczęściej badanym naczyniem jest tętnica oczna (*ophthalmic artery*, OA), tętnica środkowa siatkówki (*central retinal artery*, CRA) oraz tętnice rzęskowe skroniowe tylne (*temporal posterior ciliary artery*, TPCA), a badanymi parametrami: szczytowa prędkość skurczowa (*peak systolic velocity*, PSV), końcowa prędkość rozkurczowa (*end diastolic velocity*, EDV), wskaźnik oporu (*resistance index*, RI) będący miarą oporności naczyń obwodowych. W badanych naczyniach oceniana jest prędkość krwi, przy czym nie można ocenić bezpośrednio średnicy naczyń ze względu na ich mały rozmiar. Pomimo tego ograniczenia prędkość krwi uważana jest za dobry wskaźnik przepływu krwi^(4,5).

W literaturze istnieje niewielka liczba badań dotyczących oceny przepływów krwi w naczyniach oczodołowych u pacjentów z cukrzycą. Pomiary wykonywane są w większości w małych, niejednorodnych grupach pacjentów, co zmniejsza wartość diagnostyczną badania, a w wielu doniesieniach istnieją rozbieżności w wynikach. W dostępnych publikacjach opisano, że obserwowano u pacjentów z cukrzycą zmniejszenie parametrów PSV, EDV, RI w naczyniach pozagałkowych, podczas gdy inni autorzy przedstawiali wartości przeciwnie⁽⁶⁻¹²⁾. Odmienność wyników może być następstwem różnic w kwalifikacji pacjentów i w grupach niejednorodnych pod względem typu cukrzycy, wieku chorych, czasu trwania, wyrównania parametrów metabolicznych, stadium retinopatii, leczenia.

Za cel pracy przyjęto: ocenę parametrów przepływu w naczyniach oczodołowych w OA i CRA u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zmian na dnie oka i z retinopatią nieproliferacyjną łagodną, porównanie parametrów z grupą kontrolną zdrowych osób, a także zbadanie zależności pomiędzy wartościami przepływów w naczyniach oczodołowych a długością trwania cukrzycy i wyrównaniem metabolicznym cukrzycy mierzonym poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

Material i metody

W badaniach wzięło udział 161 osób, w tym 80 chorych w wieku 18–45 lat z rozpoznaną cukrzycą typu 1, oraz 81 zdrowych osób w podobnym przedziale wiekowym, stanowiących grupę kontrolną. Kryterium wyłączenia stanowiły choroby współistniejące, ogólnoustrojowe powikłania cukrzycowe, otyłość, palenie tytoniu, leki poza insuliną, wady wzroku do $\pm 3,0$ dioptrii (D), aktualne oraz przebyte choroby oczu mogące wpływać na przepływ naczyniowy w gałce ocznej, urazy oczu, zabiegi okulistyczne.

Osoby badane wyraziły świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu, na które Komisja Bioetyczna wydała akceptację nr KB/217/2016.

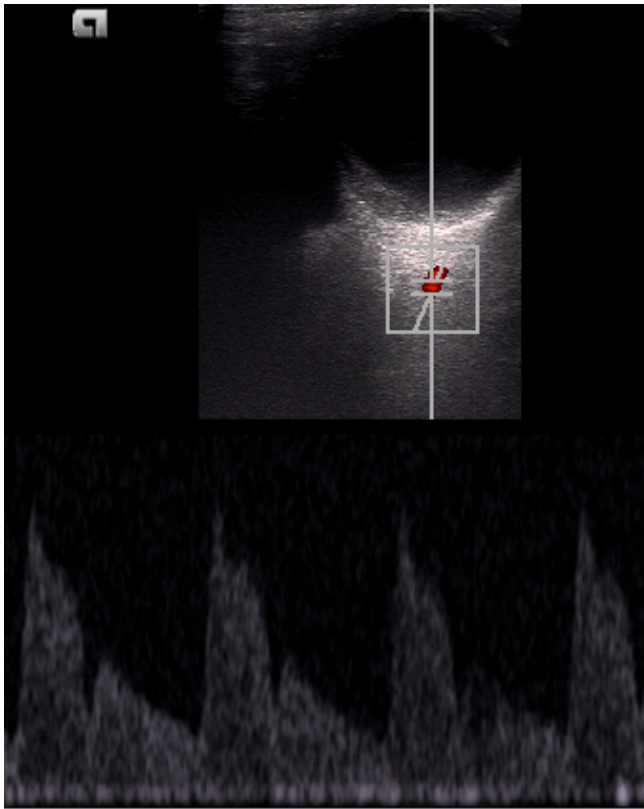
Do badań włączono pacjentów w wieku 18–45 lat z rozpoznaną i leczoną cukrzycą typu 1 trwającą od roku do 25 lat. Pacjentów podzielono na grupy na podstawie obecności lub braku zmian cukrzycowych na dnie oka, drugi podział uwzględniał stopień wyrównania cukrzycy, którego wykładnikiem był poziom HbA_{1c}: grupa HbA_{1c} 5,0–7,0%, grupa HbA_{1c} 7,1–13,0%. Trzecim kryterium był czas trwania cukrzycy w sekwencji co 5 lat.

Wszyscy uczestnicy badania zostali poddani badaniom internistycznym, laboratoryjnym, których parametry – w tym wydolności nerek oraz profil lipidowy – mieściły się w granicach normy. Przeprowadzono pełne badanie okulistyczne z rozszerzeniem źrenic i zastosowaniem oftalmoskopii pośredniej przy użyciu soczewki skupiającej Volk +90D w świetle białym oraz bezczerwienym. Wykonano kolorowe i bezczerwienne zdjęcia dna oka przy użyciu funduskamery Topcon TRC-NW7SF Mark II w zakresie 30° i 45°. U pacjentów wykonano badania optycznej koherentnej tomografii (*optical coherence tomography*, OCT) oraz angiografię fluoresceinową (*fluorescein angiography*, FA) u osób, które wyraziły zgodę na badanie z kontrastem. Ocenę zmian cukrzycowych przeprowadzono w oparciu o skalę ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). W zależności od obrazu dna oka chorych na cukrzycę przydzielono do grupy bez retinopatii lub z retinopatią nieproliferacyjną łagodną.

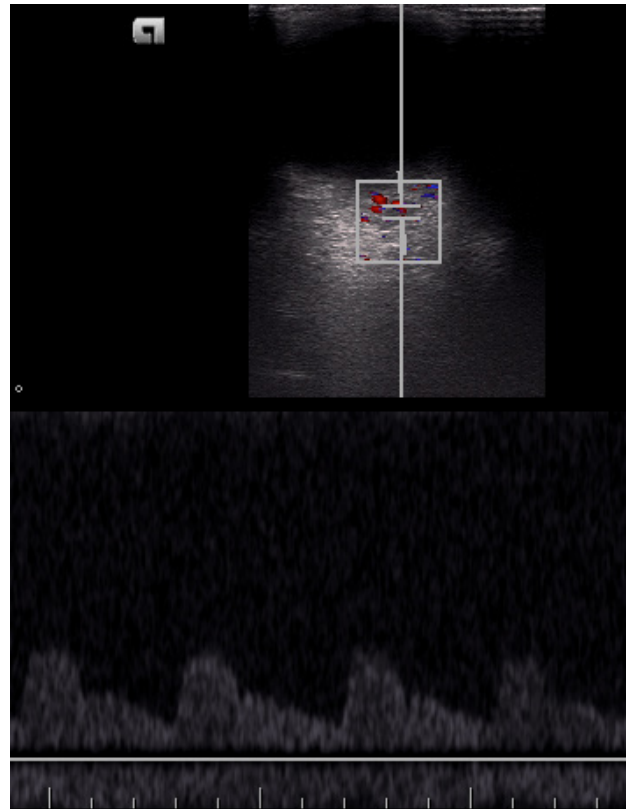
Badania metodą ultrasonografii dopplerowskiej z oceną przepływów w naczyniach oczodołowych wykonano aparatem ultrasonograficznym Siemens Acuson X300 z użyciem głowicy liniowej VF10-5. Przepływ krwi oceniano w OA oraz CRA. Pacjenta w pozycji leżącej na plecach, z zamkniętymi powiekami, badano sondą liniową z zastosowaniem żelu ultrasonograficznego, nie wywierając ucisku na gałkę oczną. Uzyskując obraz gałki ocznej w prezentacji B, lokalizowano nerw wzrokowy, który stawał się punktem odniesienia dla naczyń pozagałkowych. Tętnice oczną i środkową siatkówki uwidoczniano najczęściej przy ustawieniu gałki ocznej w kierunku na wprost: OA odnajdywano zwykle nosowo od nerwu wzrokowego, po przejściu tętnicy na przyśrodkową część nerwu wzrokowego, zaś CRA przebiegała z towarzyszącą jednoimienną żyłą w świetle nerwu wzrokowego, a pomiarów dokonywano przed jej przejściem przez blaszkę sitową. Uwzględniając odpowiednią głębokość skanu, ustawiano wąską bramkę próbującą (1,5 mm) w świetle naczynia z zachowaniem korekcji kąta 0–30° i uzyskiwano zapis widma prędkości przepływu dla OA (Ryc. 1) oraz CRA (Ryc. 2).

Analizie poddano następujące parametry przepływu krwi:

- szczytową prędkość skurczową (PSV, m/s), czyli maksymalną prędkość przepływu krwi podczas skurczu serca;



Ryc. 1. Spektrum prędkości przepływu w tętnicy ocznej



Ryc. 2. Spektrum prędkości przepływu w tętnicy środkowej siatkówki

- końcowo-rozkurczową prędkość przepływu (EDV, m/s), czyli minimalną prędkość w fazie rozkurczowej przed rozpoczęciem skurczu serca;
- indeks oporu naczyniowego (RI), tzw. indeks Pourcelota, będący ilorazem różnicy prędkości skurczowej i rozkurczowej do prędkości skurczowej przepływu krwi.

Metodyka statystyczna

Wstępna analiza zmiennych wykazała, że występują istotne różnice w stosunku do rozkładu normalnego, co zadecydowało o stosowaniu metod nieparametrycznych. Podstawowe statystyki opisowe używane w pracy to: mediana, średnia, odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD), przedział ufności dla średniej (95% CI), rozstęp kwartyłowy (25P–75P) oraz wartość minimalna i maksymalna. Główną porównywaną miarą była mediana wraz z rozstępem kwartyłowym.

Przyjęto poziom istotny statystycznie $\alpha = 0,05$, który był porównywany z testowymi wartościami prawdopodobieństwa „*p*” otrzymanego z testów i analizy korelacji – co decydowało o przyjęciu hipotezy o istnieniu różnic albo o braku różnicy lub korelacji. Analizy zostały wykonane za pomocą programu Statistica (wersja 13.1PL).

Wyniki

Charakterystyka grup

Badaniami objęto grupę 161osób. Grupę chorych na cukrzycę typu 1 stanowiło 80 osób, w tym 34 kobiety i 46 mężczyzn w przedziale

wiekowym 18–45 lat (średnia wieku 28,85 roku). Zdrowi ochotnicy stanowili grupę kontrolną składającą się z 81 osób w wieku 20–39 lat (średnia wieku 26,53 roku), w tym 53 kobiety, 28 mężczyzn.

W grupie badanej czas trwania cukrzycy wynosił od roku do 33 lat (średnia 10,4 roku). Wyrównanie cukrzycy było oceniane w oparciu o poziom HbA_{1c} i wynosiło od 5,4 do 13,0% (średnia 7,58%). Spośród chorych leczonych insuliną 60 stosowało peny, a 20 osobistą pompę insulinową. U wszystkich pacjentów odnotowano prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. Parametry biochemiczne pod względem profilu lipidowego, nerkowego, hormonalnego były w normie, nie stwierdzono ogólnych powikłań cukrzycowych. Badani nie przyjmowali poza insuliną dodatkowych leków, nie palili papierosów.

Ocena wyników

Badania przeprowadzono w zakresie oczu prawego i lewego. Do oceny i analizy wyników wybrano oko prawe. Jeżeli oko prawe spełniło warunki wykluczenia, wybrano oko lewe.

Wszystkie osoby zdrowe oraz chore uzyskały pełną ostrość wzroku do dali i bliży, prawidłowe ciśnienie śródgałkowe. Dla osób z wadą wzroku zastosowano odpowiednią korekcję. W grupie kontrolnej odcinek przedni oraz dno oka nie wykazywały odchyłań od stanu prawidłowego.

Osoby z cukrzycą typu 1 zostały sklasyfikowane na podstawie badania dna oka i fotografii cyfrowej w oparciu o skalę ETDRS. Utworzono grupę bez klinicznych zmian na dnie oka oraz grupę z retinopatią

Tab. 1. Szczegółowe statystyki opisowe dotyczące wartości przepływów: PSV, EDV, RI w OA i CRA dla grupy kontrolnej

Zmienna	N	Min.	Maks.	Mediana	25–75 P
OA PSV	80	20,1	54,3	34,4	od 29,05 do 40,10
OA EDV	79	4,3	15,1	8,6	od 6,65 do 10,10
OA RI	80	0,6	0,83	0,75	od 0,73 do 0,77
CRA PSV	80	8,7	14,5	11,1	od 10,30 do 12,00
CRA EDV	80	1,9	5,7	3,8	od 3,30 do 4,35
CRA RI	80	0,52	0,75	0,65	od 0,62 do 0,68

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartyłowy

Tab. 2. Szczegółowe statystyki opisowe dotyczące wartości przepływów: PSV, EDV, RI w CRA w grupie z cukrzycą typu 1

Zmienna	N	Min.	Maks.	Mediana	25–75 P
CRA PSV	80	6	14,7	10,5	od 8,70 do 11,90
CRAEDV	80	1,5	5,3	3	od 2,40 do 3,70
CRA RI	80	0,55	0,82	0,7	od 0,65 do 0,74

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartyłowy

Tab. 3. Statystyki opisowe parametrów przepływu w OA w grupie z cukrzycą typu 1

Zmienna	N	Min.	Maks.	Mediana	25–75 P
OA PSV	80	17,9	73,9	33,9	od 28,95 do 39,95
OA EDV	79	3,2	27,7	7,3	od 5,90 do 10,67
OA RI	79	0,55	0,9	0,78	od 0,71 do 0,81

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartyłowy

Tab. 4. Zależność statystyczna parametrów przepływu w OA i CRA pomiędzy grupą kontrolną a grupą z cukrzycą typu 1

Zmienna	Grupa badana			Grupa kontrolna			<i>p</i>
	<i>n</i>	mediana	25–75 P	<i>n</i>	mediana	25–75 P	
OA PSV	80	33,9	od 28,950 do 39,950	80	34,4	od 29,05 do 40,10	0,985
OA EDV	79	7,3	od 5,900 do 10,675	79	8,6	od 6,65 do 10,10	0,1376
OA RI	79	0,78	od 0,712 do 0,810	80	0,75	od 0,73 do 0,77	0,0805
CRA PSV	80	10,5	od 8,700 do 11,900	80	11,1	od 10,30 do 12,00	0,0064
CRA EDV	80	3	od 2,400 do 3,700	80	3,8	od 3,30 do 4,35	<0,0001
CRA RI	80	0,7	od 0,650 do 0,740	80	0,65	od 0,62 do 0,68	<0,0001

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartyłowy, *p* – testowa wartość podobieństwa

nieproliferacyjną łagodną, w której występowały zmiany w postaci niewielkiej ilości mikroaneurysmatów, wybroczyn, pojedynczych wysięków twardych, bez towarzyszącego obrzęku płamki.

Parametry hemodynamiczne

W przeprowadzonych badaniach ustalono wartości parametrów przepływów PSV, EDV, RI dla tętnicy ocznej i środkowej siatkówki w grupie zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Szczegółowe statystyki opisowe dotyczące wartości przepływów: PSV, EDV, RI w CRA i OA dla grupy kontrolnej przedstawiono w Tab. 1.

Szczegółowe statystyki opisowe dotyczące wartości przepływów: PSV, EDV, RI w CRA dla grupy badanej przedstawiono w Tab. 2.

Szczegółowe statystyki opisowe dotyczące wartości przepływów: PSV, EDV, RI w OA dla grupy kontrolnej i badanej przedstawiono w Tab. 3.

Zależność statystyczną parametrów przepływu w OA i CRA pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną przedstawiono w Tab. 4.

Tętnica środkowa siatkówki

U pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartościach parametrów przepływu dla tętnicy środkowej siatkówki w postaci obniżenia prędkości PSV, EDV i zwiększenia wskaźnika oporu RI w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Mediana prędkości PSV w CRA wynosiła 10,5 (8,7–11,9) w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej wartości były istotnie większe: 11,1 (10,3–12,0; $p < 0,006$). Także mediana prędkości EDV w CRA była znacząco wyższa i wynosiła 3,8 (3,3–4,4) w grupie badanej, zaś w grupie kontrolnej 3 (2,4–3,7; $p < 0,0001$). Wskaźnik oporu w CRA w grupie badanej był istotnie większy – wyniósł 0,70 (0,65–0,74), niż w grupie kontrolnej, gdzie mediana wynosiła 0,65 (0,63–0,68; $p < 0,0001$) (Tab. 4).

Tab. 5. Porównanie statystyczne parametrów przepływu w OA i CRA w grupie z cukrzycą typu 1 w zależności od obecności retinopatii nieproliferacyjnej łagodnej

Zmienna	Brak retinopatii			Retinopatia			p
	n	mediana	25–75 P	n	mediana	25–75 P	
OA PSV	65	34,2	od 29,42 do 40,00	15	33,9	od 25,82 do 37,17	0,321
OA EDV	64	7,4	od 5,85 do 10,50	15	7,2	od 6,30 do 11,20	0,822
OA RI	64	0,78	od 0,72 do 0,82	15	0,75	od 0,69 do 0,79	0,220
CRA PSV	65	10,7	od 9,22 do 12,00	15	8	od 6,92 do 10,87	0,016
CRA EDV	65	3,2	od 2,50 do 3,72	15	2,7	od 2,20 do 2,97	0,024
CRA RI	65	0,7	od 0,64 do 0,74	15	0,7	od 0,65 do 0,72	0,917

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartylowy, *p* – testowa wartość podobieństwa

Tab. 6. Porównanie statystyczne parametrów przepływu w OA i CRA w grupie z cukrzycą typ 1 w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy (HbA_{1c})

Zmienna	>7%			<7%			p
	n	mediana	25–75 P	n	mediana	25–75 P	
OA PSV	46	31,3	od 26,50 do 36,30	34	37,8	od 32,90 do 43,40	0,0024
OA EDV	46	6,8	od 5,80 do 9,20	33	9	od 6,25 do 11,82	0,0514
OA RI	46	0,78	od 0,70 do 0,82	33	0,76	od 0,72 do 0,81	0,7959
CRA PSV	46	9,7	od 8,10 do 11,10	34	11,45	od 9,50 do 12,00	0,0382
CRA EDV	46	2,8	od 2,30 do 3,60	34	3,25	od 2,70 do 3,70	0,0679
CRA RI	46	0,695	od 0,64 do 0,74	34	0,7	od 0,65 do 0,73	0,9418

n – liczba pacjentów; (25P–75P) – rozstęp kwartylowy, *p* – testowa wartość podobieństwa

Wykazano różnice w parametrach przepływu między grupą bez zmian na dzień oka a grupą z retinopatią nieproliferacyjną łagodną w postaci istotnego obniżenia prędkości PSV i EDV u pacjentów z retinopatią. W przypadku wystąpienia retinopatii nieproliferacyjnej łagodnej wartości mediany przepływu maksymalnego i minimalnego tętnicy środkowej siatkówki były znacząco mniejsze, odpowiednio: 8,0 (6,9–10,8) vs 10,7 (9,2–12,0; $p < 0,016$) dla PSV i 2,7 (2,2–2,9; $p < 0,024$), dla EDV niż w przypadku braku retinopatii (Tab. 5).

Analizując parametry przepływu w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy określone poziomem HbA_{1c}, stwierdzono istotne statystycznie obniżenie prędkości przepływów PSV w tętnicy środkowej siatkówki w grupie ze źle kontrolowaną cukrzycą, gdzie PSV ($p = 0,038$), w podgrupie o podwyższonym poziomie HbA_{1c} mediana wynosiła 9,7 (8,1–11,1), natomiast w grupie unormowanej HbA_{1c} mediana była na poziomie 11,5 (9,5–12,0). Prędkość rozkurczowa przepływów (EDV) miała wartości bliskie poziomowi istotności ($p = 0,07$) (Tab. 6).

Ponadto w grupie ze źle kontrolowaną cukrzycą zaobserwowano dodatkowy wpływ retinopatii na parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki w postaci obniżenia prędkości zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej. W grupie z długoletnią cukrzycą (powyżej 20 lat) oraz niestabilizowaną glikemią stwierdzono istotne obniżenie prędkości PSV w tętnicy środkowej siatkówki. Nie odnotowano zależności pomiędzy sposobami podawania insuliny (peny, osobista pompa insulinowa) na parametry przepływów w badanych tętnicach.

Tętnica oczna

Tętnica oczna cechowała się zmiennością parametrów przepływu w zależności od wyrównania poziomu cukrzycy w postaci istotnego obniżenia prędkości PSV w grupie ze źle kontrolowaną

glikemią, określoną poziomem HbA_{1c}. Stwierdzono istotne statystycznie obniżenie prędkości przepływów PSV w OA, gdzie wartości PSV ($p < 0,01$) wynosiły 31,3 (26,5–36,3 dla grupy powyżej 7% HbA_{1c}) vs 37,8 (32,9–43,4 w grupie do 7% HbA_{1c}). Prędkość rozkurczowa przepływów wykazywała wartości bliskie poziomowi istotności ($p = 0,051$).

Dyskusja

Ocenę parametrów przepływów w naczyniach oczodołowych przeprowadzono w grupie młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, bez towarzyszących innych chorób, u których jeszcze nie rozwinęły się zmiany cukrzycowe na dzień oka lub były to zmiany początkowe w postaci retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej łagodnej. Wybór tej grupy pacjentów pozwolił na wyeliminowanie potencjalnych czynników wpływających na zmiany parametrów przepływu krwi w naczyniach oczodołowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz określenie, czy w tej grupie chorych można zaobserwować zmiany w parametrach przepływów w CRA i OA pomimo braku zmian na dzień oka lub w zmianach początkowych.

Badania dotyczyły pacjentów z cukrzycą typu 1, u których stwierdzono zmiany parametrów przepływu krwi w porównaniu z grupą kontrolną w postaci istotnie statystycznie obniżonej prędkości przepływu krwi w tętnicy środkowej siatkówki dla PSV i EDV oraz podwyższenie wskaźnika oporu RI w porównaniu z grupą kontrolną.

Stwierdzono zależność parametrów przepływu od stopnia zaawansowania zmian na dzień oka. Zmiany parametrów przepływów wystąpiły już u osób, które nie miały zmian cukrzycowych na dzień oka, jednak retinopatia dodatkowo obniżyła prędkość przepływu w tętnicy środkowej siatkówki dla PSV i EDV w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie obserwowano zmian w siatkówce. Uzyskane wyniki mogą świadczyć

o wczesnym występowaniu zmian hemodynamicznych w CRA, przed pojawieniem się klinicznych zmian na dnie oka.

W zależności od poziomu hemoglobiny HbA_{1c} , która jest wskaźnikiem wyrównania cukrzycy, uzyskano zmiany wartości przepływu w OA i CRA. W grupie osób chorych z niewyrównaną cukrzycą uległa istotnemu obniżeniu zarówno prędkość przepływu w OA dla PSV, jak i w CRA dla PSV.

Czas trwania cukrzycy miał wpływ na zmiany parametrów przepływu krwi w CRA u osób, które chorowały dłużej niż 20 lat na cukrzycę w postaci obniżenia prędkości PSV. W tej grupie zaobserwowano istotną różnicę pomiędzy osobami z ustabilizowaną glikemią w porównaniu z osobami z podwyższonymi wartościami HbA_{1c} .

Tętnica oczna cechowała się zmiennością parametrów przepływu w zależności od wyrównania poziomu cukrzycy w postaci istotnego obniżenia prędkości PSV w grupie ze źle kontrolowaną glikemią.

Przewlekła hiperglikemia zaburza mechanizmy autoregulacyjne, prowadząc do rozwoju retinopatii cukrzycowej poprzez zmianę średnicy naczyń krwionośnych, obniżenie ciśnienia perfuzyjnego oraz zmiany oporu obwodowego^(13,14). Badania autorów wskazują, że zmiany w przepływie krwi w naczyniach oczodołowych zachodzą u chorych zarówno bez retinopatii, jak i z retinopatią. W tętnicy środkowej siatkówki pojawiają się istotne zaburzenia w parametrach przepływu krwi w zależności od stopnia zaawansowania zmian na dnie oka, wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz czasu trwania choroby w postaci istotnego obniżenia parametrów przepływu PSV i EDV. Z kolei OA wykazywała zmienność parametrów przepływu w zależności od wyrównania cukrzycy, uzyskując obniżenie PSV dla podwyższonych wartości HbA_{1c} . Zmiany hemodynamiczne w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zmian na dnie oka i z retinopatią nieproliferacyjną łagodną mogą zatem odzwierciedlać wczesne zmiany naczyniowe, a szczególnie tętnica środkowa siatkówki może być ważnym naczyniem do oceny tych zmian. Jako gałąź tętnicy ocznej tętnica środkowa siatkówki jest naczyniem anatomicznie końcowym i w przeprowadzonych badaniach w sposób istotny wykazano zmiany w parametrach przepływu w tym naczyniu.

Przepływ krwi w naczyniach jest uzależniony zarówno od ciśnienia perfuzji, jak i od oporu naczyniowego, na które mają wpływ uzależnione od hiperglikemii czynniki miejscowe, takie jak budowa i średnica naczyń, przeszkody na drodze przepływu, czynniki neurogenne, angiogenne oraz reologiczne krwi^(15,16).

Wyniki otrzymane przez autorów tej pracy, w postaci obniżonych parametrów przepływów PSV i EDV w CRA w porównaniu z grupą zdrową, mogą sugerować, że niedokrwienie i niewystarczająca perfuzja są obecne przed wystąpieniem klinicznych objawów retinopatii, a zwiększenie RI w CRA może być efektem pojawienia się zwiększonej oporności naczyń obwodowych.

W publikacjach opisujących zastosowanie ultrasonografii dopplerowskiej w ocenie przepływu w naczyniach oczodołowych u pacjentów z cukrzycą istnieją rozbieżności w wynikach badań. Niezgodność może być spowodowana brakiem jednolitych kryteriów kwalifikacji badanych grup, m.in. niejednorodną grupą wiekową^(7-9,17), typem cukrzycy – w większości publikacji opisywane są zależności dla cukrzycy typu 2 lub typu łączone^(18,19). Porównywane grupy różnią się także czasem trwania choroby i stadium zaawansowanych zmian na dnie

oka. Najczęściej opisywane parametry hemodynamiczne naczyń oczodołowych to: PSV, EDV, RI. Wielu autorów podaje zmniejszenie prędkości przepływu w naczyniach oczodołowych w przebiegu cukrzycy, według innych przepływ wzrasta. Wskaźnik oporu naczyniowego także jest różny według poszczególnych badaczy^(6,12,13,20).

W dostępnej literaturze niewiele jest publikacji opisujących zmiany hemodynamiczne w naczyniach oczodołowych u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, u których nie wystąpiły zmiany cukrzycowe na dnie oka lub są one początkowe. Wykazana w badaniach własnych obecność istotnych statystycznie zaburzeń przepływu w CRA u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zmian na dnie oka i z początkowymi objawami retinopatii wydaje się istotną obserwacją, zgodną z niewielką liczbą doniesień w literaturze, a także z pracami autorów z zastosowaniem innych technik pomiarowych dla CRA⁽²¹⁾ lub w badaniach na modelach zwierzęcych⁽²²⁾, gdzie zaobserwowano obniżenia przepływu w CRA przed wystąpieniem zmian na dnie oka.

Wyniki własne są zgodne z metaanalizą 13 publikacji, jakiej dokonali Meng i wsp.⁽¹⁹⁾ u pacjentów bez retinopatii i z retinopatią cukrzycową, w której oceniano przepływ krwi przy zastosowaniu techniki dopplera kolorowego. Tylko 2 spośród 13 poddanych analizie publikacji dotyczyły chorych z cukrzycą typu 1, w pozostałych grupach badaną byli pacjenci z cukrzycą typu 2 lub były to grupy mieszane, co wynika z nielicznych doniesień w literaturze na temat zmian hemodynamicznych w cukrzycy typu 1. Odniesienie się do badań u pacjentów z cukrzycą typu 2 może prowadzić do niewłaściwej oceny zmian hemodynamicznych, gdyż pacjenci zazwyczaj reprezentują inną grupę wiekową, obciążoną powikłaniami ogólnymi, w tym zmianami naczyniowymi, stąd w omówieniu pominięto tę grupę pacjentów, jak również grupę osób z cukrzycą typu 1 i zaawansowanymi zmianami na dnie oka. W literaturze u pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzono u części badaczy, zgodnie z wynikami autorów tej pracy, zwiększenie RI w OA i CRA jako przejaw prawdopodobnego wzrostu oporu obwodowego naczyń oraz znaczące zmniejszenie PSV i EDV w CRA, związanego z prawdopodobnym niedokrwieniem i zaburzoną perfuzją przed wystąpieniem klinicznych oznak retinopatii cukrzycowej. Kawagishi i wsp.⁽⁶⁾ oceniali parametry przepływu w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez retinopatii i porównywali z grupą kontrolną. Podobnie do badań autorów tej pracy uzyskali istotnie niższe wartości prędkości PSV i EDV w CRA oraz zwiększenie wskaźnika RI w CRA, wskazując, że zmiany hemodynamiczne w naczyniach siatkówki pojawiają się przed wystąpieniem objawów klinicznych retinopatii cukrzycowej. Zróżnicowane wyniki dla CRA i OA uzyskali Ovali i wsp.⁽²⁰⁾ u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 bez retinopatii, z prezentowaną dużą rozpiętością wiekową w badanej grupie (2–20 lat), w postaci podwyższonych wartości EDV w OA w porównaniu z grupą kontrolną i obniżenia RI w OA w cukrzycy powyżej 5 lat. Dla CRA wskaźnik RI wzrastał, jeżeli cukrzycy towarzyszyła mikroalbuminuria. Modrzejewska i wsp.⁽²³⁾ oceniali parametry przepływu w tętnicach pozagałkowych w grupie młodych chorych z cukrzycą typu 1 bez zmian na dnie oka oraz w grupie kontrolnej w odniesieniu do stężenia lipidów w surowicy krwi. Wyniki badań wskazały na zmniejszenie PSV w CRA w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżenie RI. Podobną zależność uzyskano dla OA i TPCA. Zaburzenia lipidogramu były związane z fluktuacją oporu naczyniowego, głównie w OA. Autorzy wnioskują, że spadki RI w CRA i TPCA oraz PI w TPCA mogą być związane z wczesnym wystąpieniem poszerzenia tętniczek siatkówki i naczyń przedwłó-

śniczkowych, które wynikają z dysregulacji naczyń. Badania autorów wykazały zmniejszenie parametrów przepływu w OA w postaci istotnego obniżenia PSV jedynie u pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, u których $HbA_{1c} > 7$, zmniejszyła się także EDV (poziom na granicy istotności). Podobne zależności uzyskali Ozates i wsp.⁽²⁴⁾ w postaci zmniejszonych wartości PSV i EDV oraz podwyższonego PI w OA u chorych na cukrzycę typu 1 bez retinopatii cukrzycowej na dnie oczu, z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1, gdzie zmniejszona prędkość krwi i zwiększona wartość PI mogły być związane ze zmianami naczyniowymi i wzrostem oporu naczyniowego.

Wnioski

Reasumując, przeprowadzone badania mogą wskazywać na to, że zmiany w parametrach przepływu w tętnicy środkowej siatkówki odzwierciedlają dysfunkcje naczyniowe przed pojawieniem się widocznych oznak retinopatii. Mogą stanowić czuły wskaźnik zaburzeń hemodynamicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez zmian na dnie oka i są silniej wyrażone u osób z cechami retinopatii. Niewyrównana cukrzyca mierzona poziomem HbA_{1c} dodatkowo wpływa na obniżenie prędkości przepływu naczyniowego zarówno w CRA, jak i w OA. Powszechnie uważane za najistotniejsze

czynniki ryzyka rozwoju mikroangiopatii – czas trwania cukrzycy oraz wyrównanie glikemii – w przeprowadzonych badaniach również znalazły odzwierciedlenie w zmianach hemodynamicznych naczyń oczodołowych. Bardziej istotny wydaje się jednak fakt, że zmiany parametrów przepływów zostały zaobserwowane już we wczesnych etapach cukrzycy, w tym także przed pojawieniem się retinopatii – co podkreśla wartość tej metody badawczej i uzasadnia prowadzenie dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: MPD. Napisanie artykułu: MPD, BK. Analiza i interpretacja danych: MPD, AW, BK. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: MPD, WJ. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: MPD, AW, DJ. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: MPD, WJ.

Piśmiennictwo

- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blakenship G, Cavallerano JD et al.: Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 84–87. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s84.
- Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK: The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 63–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al.: Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–64. doi: 10.2337/dc11-1909.
- Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand 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.
- Taylor GA, Short B, Walker L, Traystman R: Intracranial blood flow: quantification with duplex Doppler and color Doppler flow US. *Radiology* 1990; 176: 231–236. doi: 10.1148/radiology.176.1.2112768.
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Emoto M, Konishi T, Maekawa K, Hagiwara S et al.: Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinical manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1995; 18: 1544–1549. doi: 10.2337/diacare.18.12.1544.
- Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP: Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 413–416. doi: 10.1136/bjo.79.5.413.
- Arai T, Numata K, Tanaka K, Kiba T, Kawasaki S, Saito T et al.: Ocular arterial flow hemodynamics in patients with diabetes mellitus. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 675–681. doi: 10.7863/jum.1998.17.11.675.
- Ino-ue M, Azumi A, Yamamoto M: Ophthalmic artery blood flow velocity changes in diabetic patients as a manifestation of macroangiopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 173–176. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078002173.x.
- Gracner T: Ocular blood flow velocity determined by color Doppler imaging in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2004; 218: 237–242. doi: 10.1159/000078613.
- Pauk-Domańska M, Walasik-Szemplinska D: Color Doppler imaging of the retinobulbar vessels in diabetic retinopathy. *J Ultrason* 2014; 14: 28–35. doi: 10.15557/jou.2014.0003.
- MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, Swa K, Butt Z, Nelson P: Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 386–389. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078004386.x.
- Modrzejewska M: Zjawiska hemodynamiczne w naczyniach krwionośnych gałki ocznej [Hemodynamic phenomena in retinobulbar and eyeball vessels]. *Klin Oczna* 2011; 113: 180–182.
- Candido R, Allen TJ: Haemodynamics in microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 286–304. doi: 10.1002/dmrr.313.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653–2658. doi: 10.2337/diacare.26.9.2653.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540–2542. doi: 10.2337/diacare.27.10.2540.
- Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, Khaksar K, Kaviani A: Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2012; 9: 104–111. doi: 10.1900/rds.2012.9.104.
- Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, Tamaki Y, Nagahara M, Fukushima H et al.: Relation between retinobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 622–625. doi: 10.1136/bjo.87.5.622.
- Meng N, Liu J, Zhang Y, Ma J, Li H, Qu Y: Color Doppler imaging analysis of retinobulbar blood flow velocities in diabetic patients without or with retinopathy: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 1381–1389. doi: 10.7863/ultra.33.8.1381.
- Ovali GY, Ersoy B, Tuncyurek O, Urk V, Ozkol M, Ozhan B et al.: Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retinobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 243–248. doi: 10.1016/j.diabres.2007.09.001.
- Clermont AC, Bursell SE: Retinal blood flow in diabetes. *Microcirculation* 2007; 14: 49–61. doi: 10.1080/10739680601072164.
- Muir ER, Renteria RC, Duong TQ: Reduced ocular blood flow as an early indicator of diabetic retinopathy in a mouse model of diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6488–6494. doi: 10.1167/iovs.12-9758.
- Modrzejewska M, Pięnkowska-Machoy E, Grzesiak W, Karczewicz D, Wilk G: Predictive value of color Doppler imaging in an evaluation of retinobulbar blood flow perturbation in young type-1 diabetic patients with regard to dyslipidemia. *Med Sci Monit* 2008; 14: MT47–MT52.
- Ozates S, Derinkuyu BE, Elgin U, Keskin M, Sahin NM, Aycan Z: Early ophthalmic artery blood flow parameter changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Beyoglu Eye J* 2020; 5: 17–21. doi: 10.14744/bej.2020.15238.