

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

WYDZIAŁ LEKARSKI

mgr Magdalena Kołodziej

Zakład Położnictwa Praktycznego

II Katedry Ginekologii i Położnictwa

**„Ocena zmian w siatkówce w oparciu o badanie optycznej  
koherentnej tomografii (OCT) jako poszukiwanie  
potencjalnych wykładników fazy przedklinicznej  
retinopatii u pacjentów z dłuższą trwającą  
cukrzycą typu 1”**

*Rozprawa doktorska*

Promotor pracy: dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Zmysłowska  
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu  
Medycznego w Łodzi

Promotor pomocniczy: dr n. med. Arleta Waszczykowska  
Klinika Okulistyki i Rehabilitacji Wzroku Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi

Łódź, 2019

# 1. Streszczenie

Powikłania związane z cukrzycą mogą dotyczyć wszystkich struktur anatomicznych w układzie wzrokowym, jednak najczęściej występującą i najcięższą, bo zagrażającą utratą wzroku jest retinopatia cukrzycowa i związany z nią cukrzycowy obrzęk plamki, uznawane obecnie za wysoce specyficzne neuronaczyniowe powikłanie cukrzycy typu 1 (T1D). Częstość występowania retinopatii wzrasta wraz z długością czasu trwania cukrzycy a nieleczona może uszkadzać siatkówkę, prowadzić do pogorszenia widzenia, a w konsekwencji często także do jego utraty. Na rozwój i progresję retinopatii wpływają: stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy, czas trwania cukrzycy, obecność dyslipidemii, białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, ciąża i predyspozycja genetyczna. U podstaw rozwoju retinopatii cukrzycowej leży wiele czynników, które uruchamiają kaskadę dalszych zaburzeń i nieprawidłowości.

Klasyczny model rozwoju retinopatii cukrzycowej przedstawiał dotychczas to schorzenie jako pierwotną waskulopatię. Aktualnie można zaobserwować ewolucję w poglądach na temat patogenezy DR. Nie uważa się już, że jest to powikłanie czysto mikronaczyniowe, lecz coraz więcej argumentów przemawia za jego podłożem neuronaczyniowym. Współcześni badacze uważają, że neurodegeneracja w obrębie siatkówki może nawet poprzedzać zmiany mikronaczyniowe typowe dla tego powikłania. Warto zwrócić uwagę na znaczenie neurodegeneracji, która towarzyszy już bardzo wczesnym stadiom retinopatii cukrzycowej. Uszkodzenie komórek neuronalnych wykrywane jest już wtedy, gdy uszkodzenia mikronaczyniowe są jeszcze niewidoczne podczas obserwacji dna oka. Obserwuje się wówczas zmiany w warstwie włókien nerwowych, gęstości komórek

zwojowych, nieprawidłowości fotoreceptorów, zmiany grubości siatkówki oraz ilościowej oceny zewnątrzkomórkowej przestrzeni siatkówki. Obecnie uważa się, że cukrzyca może powodować oba zaburzenia, zarówno zmiany naczyniowe, jak i neuropatię. Nasuwa się jednak pytanie, czy mikrowaskulopatia poprzedza neuropatię, czy jej towarzyszy. Teoretycznie można rozważać obie możliwości, ale bezpośredni dowód na potwierdzenie którejś z powyższych tez nie został jeszcze znaleziony.

Obecnie złotym standardem w rozpoznawaniu klinicznie jawnej retinopatii cukrzycowej pozostaje wykonanie 7-polowej, stereoskopowej angiografii fluoresceinowej dna oka. Z uwagi na inwazyjność tego badania nie można zapominać o optycznej koherentnej tomografii (OCT) w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z cukrzycą i podejrzeniem retinopatii. Badanie OCT jest nowoczesną i nieinwazyjną metodą badania. Pozwala ono obrazować struktury oka poprzez przekrój poprzeczny obiektów w czasie rzeczywistym.

Dostępne badania prognozują, iż u większości pacjentów z cukrzycą typu 1 dojdzie do rozwoju retinopatii cukrzycowej na przestrzeni kilku lat od postawienia diagnozy klinicznie jawnej cukrzycy. Retinopatia cukrzycowa nadal stanowi na świecie główną przyczynę pogorszenia i utraty widzenia u pacjentów. Dzieje się tak pomimo stosowania profilaktyki oraz dostępności różnych sposobów leczenia, nawet już tych wcześniej wykrytych zmian siatkówkowych. Nieskuteczność stosowanych dotychczas metod zapobiegania i leczenia retinopatii cukrzycowej oraz dostępność nowych technologii diagnostycznych skłania więc do poszukiwania wczesnych wykładników jej fazy przedklinicznej.

## **Cele**

1. Ocena grubości siatkówki z uwzględnieniem grubości jej poszczególnych warstw przy użyciu badania HD-OCT u pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z dłużej trwającą cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Analiza parametrów przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 u dzieci i młodych dorosłych w odniesieniu do wyników badania HD-OCT.

## **Grupa badana**

Badaniami objęto grupę 111 pacjentów (K-61/M-50) w wieku od 5,6 do 50,8 lat (Me 14.47 lat; IQR 10.74 – 20.62) ze średnio 6-letnim przebiegiem klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 w tym 82 dzieci i młodzieży z Kliniki Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz 29 młodych dorosłych – pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

U wszystkich pacjentów rozpoznano cukrzycę według kryteriów WHO. Obecność autoprzeciwciał charakterystycznych dla T1D i obniżone stężenie peptydu C w osoczu obserwowano u wszystkich pacjentów w momencie wystąpienia T1D.

Grupę kontrolną stanowiła 36 zdrowych dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych (K-23/M-13) bez zaburzeń tolerancji glukozy, dobranych pod względem płci ( $p = 0,3466$ ) i wieku ( $p = 0,1688$ ).

Kryteria wyłączenia z grupy badanej i kontrolnej stanowiły: wiek poniżej 5 roku życia, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, klinicznie jawna retinopatia cukrzycowa, choroby nowotworowe, zmiany w zakresie morfologii gałki ocznej, cukrzycowa choroba nerek, zabiegi prowadzone w obrębie gałki ocznej, każda poważna choroba oczu, w tym krótkowzroczność i nadwzroczność powyżej 3 dioptrii, przewlekłe stosowanie dogałkowych leków miejscowych.

## **Metody**

U pacjentów z grupy badanej i kontrolnej przeprowadzono badanie HD-OCT, uwzględniające ocenę: parametrów tarczy nerwu wzrokowego ONH, wskaźnika RNFL wraz z jego kwadrantami, średniej grubości siatkówki, centralnej grubości siatkówki, całkowitej objętości siatkówki, grubości warstwy komórek zwojowych plamki z wewnętrzną warstwą splotową oraz grubości warstwy naczyniowej siatkówki.

U wszystkich pacjentów z grupy badanej przeprowadzona została autorska ankieta uwzględniająca parametry przebiegu klinicznego cukrzycy i stopień jej wyrównania metabolicznego. Dane uzyskane od pacjentów weryfikowano w oparciu o dokumentację medyczną tj. karty informacyjne leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego. Na tej podstawie dokonano kwalifikacji pacjentów do grupy badanej.

Następnie, dokonano analizy opisanych parametrów badania HD-OCT w odniesieniu do wybranych wykładników osobniczych oraz markerów przebiegu klinicznego oraz wyrównania metabolicznego cukrzycy.

BMI Z-score obliczano przy użyciu dostępnych online kalkulatorów dostosowanych do wieku pacjentów. Wartość HbA1c określano za pomocą metody HPLC.

## **Wyniki**

Stwierdzono znamienne niższą wartość powierzchni tarczy n. II w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ( $p = 0,0214$ ). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w wielkości pierścienia nerwowo-siatkówkowego ( $p = 0.2553$ ), stosunku zagłębienia na tarczy nerwu wzrokowego do powierzchni tarczy nerwu wzrokowego c/d ( $p = 0.6356$ ) oraz objętości zagłębienia na tarczy nerwu wzrokowego ( $p = 0.4646$ ) pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic zarówno w całkowitej grubości RNFL ( $p = 0.4640$ ), jak i w grubości górnego kwadrantu RNFL ( $p = 0.6884$ ), dolnego kwadrantu RNFL ( $p = 0.5841$ ), skroniowego kwadrantu RNFL ( $p = 0.8605$ ) oraz nosowego kwadrantu RNFL ( $p = 0.6686$ ) pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic porównując średnią grubość siatkówki ( $p = 0.4401$ ), centralną grubość siatkówki ( $p = 0.6661$ ) oraz całkowitą objętość siatkówki ( $p = 0.3400$ ) pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Podobnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic porównując średnią grubość GCLIPL ( $p = 0.6005$ ), minimalną grubość GCLIPL ( $p = 0.7340$ ), grubość górnej warstwy GCLIPL ( $p = 0.2140$ ), górnej nosowej GCLIPL ( $p = 0.1240$ ), dolnej nosowej GCLIPL ( $p = 0.1551$ ), dolnej GCLIPL ( $p = 0.7551$ ), dolnej skroniowej GCLIPL ( $p = 0.3227$ ) oraz górnej skroniowej GCLIPL ( $p = 0.2982$ ) pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poddołkowej grubości naczyniówki ( $p = 0.3528$ ), nosowej grubości naczyniówki ( $p = 0.8965$ ) oraz skroniowej grubości naczyniówki ( $p = 0.3070$ ) pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Następnie, w grupie badanej analizowano korelacje między wynikami badania HD-OCT a parametrami przebiegu klinicznego cukrzycy u pacjentów.

Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy powierzchnią pierścienia nerwowo-siatkówkowego a wiekiem pacjentów w czasie badania ( $R = -0,28$ ,  $p = 0,0007$ ). Ponadto, stosunek zagłębienia na tarczy n. II do powierzchni tarczy n. II korelował dodatnio z wiekiem pacjentów w czasie badania ( $R = 0,17$ ,  $p = 0,0449$ ).

W grupie badanej stwierdzono również ujemną korelację pomiędzy grubością górnego kwadrantu RNFL a czasem trwania cukrzycy ( $R = -0,20$ ,  $p = 0,0336$ ). Stwierdzono również ujemną korelację między grubością dolnego kwadrantu RNFL a średnim stężeniem HbA1c obliczonym z roku poprzedzającego badanie ( $R = -0,20$ ,  $p = 0,0364$ ).

Odnotowano również dodatnią korelację między centralną grubością siatkówki a odchyleniem standardowym dla średniej glikemii ( $R = 0,30$ ,  $p = 0,0071$ ).

Zaobserwowano również, że skroniowa grubość naczyniówki korelowała dodatnio z wiekiem pacjentów w czasie badania ( $R = 0,21$ ,  $p = 0,0127$ ). Stwierdzono ponadto, iż skroniowa grubość naczyniówki korelowała dodatnio również z wiekiem w momencie rozpoznania cukrzycy ( $R = 0,22$ ,  $p = 0,0255$ ). Stwierdzono również dodatnią

korelację między poddołkową grubością naczyńki a wiekiem w momencie rozpoznania cukrzycy ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,0189$ ).

Zaobserwowano również tendencję do ujemnych korelacji między wielkością pierścienia nerwowo-siatkówkowego a wiekiem pacjentów w momencie klinicznego wystąpienia T1D ( $R = -0,19$ ,  $p = 0,0517$ ) oraz tarczą nerwu wzrokowego a wartością HbA1c ( $R = -0,17$ ,  $p = 0,0843$ ). Wiek pacjentów w czasie badania wykazywał tendencję do ujemnych korelacji zarówno ze średnią grubością GCIPL ( $R = -0,15$ ,  $p = 0,0706$ ), jak i grubością dolnej warstwy GCIPL ( $R = -0,15$ ,  $p = 0,0759$ ). Stwierdzono także tendencję do ujemnej korelacji między grubością dolnego kwadrantu RNFL a HbA1c ( $R = -0,18$ ,  $p = 0,0696$ ). Zaobserwowano również tendencję do dodatniej korelacji między grubością naczyńki poddołkowo a wiekiem pacjentów w chwili badania ( $R = 0,16$ ,  $p = 0,0596$ ).

Pozostałe parametry przebiegu klinicznego cukrzycy typu 1 nie korelowały z parametrami badania HD-OCT ( $p > 0,1$ ).

### **Podsumowanie**

- Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego u pacjentów z kilkuletnim przebiegiem cukrzycy typu 1 jest znamiennej niższa w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych.
- Wiek pacjentów z cukrzycą typu 1 podczas badania HD-OCT, czas trwania cukrzycy, przewlekła hiperglikemia oraz wahania glikemii najsilniej korelują z grubością parametrów tarczy nerwu wzrokowego, górnego i dolnego kwadrantu RNFL, centralną grubością plamki oraz poddołkową i skroniową częścią naczyńki.



- Uzyskane wyniki wskazują na przydatność badania HD-OCT jako cennego narzędzia diagnostycznego w przedklinicznej fazie retinopatii cukrzycowej i potwierdzają potrzebę przeprowadzenia tego badania u pacjentów z kilkuletnim przebiegiem klinicznym cukrzycy typu 1.

## **Abstract**

Diabetic complications may affect all anatomical structures in the visual system, however, the most common and severe, because threatening vision loss, is diabetic retinopathy (DR) and associated macular edema, now recognized as a highly specific neurovascular complication of type 1 diabetes (T1D). The incidence of retinopathy increases with with the duration of diabetes and untreated, it can damage the retina and lead to poor vision and, as a consequence, often to loss of vision. The development and progression of retinopathy are affected by: the degree of metabolic control of diabetes, duration of diabetes, the presence of dyslipidemia, proteinuria, hypertension, pregnancy and genetic predisposition. Underlying the development of diabetic retinopathy are many factors that trigger a cascade of further disorders and abnormalities.

A classic model for the development of diabetic retinopathy presented this disease as primary vasculopathy. Currently, looking at the the pathogenesis of DR, an evolution can be observed. It is no longer considered as a pure microvascular complication but more and more arguments speak for its neurovascular background. Many researchers believe that neurodegeneration of the retina may even precede microvascular changes typical for this complication. It is worth noted that neurodegeneration can be present at very early stages of diabetic retinopathy. Neuronal cell damage is already detected when microvascular damage is still invisible during the fundus examination. Changes in the nerve fiber layer, ganglion cell density, photoreceptor abnormalities, changes in retinal thickness, and quantitative evaluation of the extracellular space of the retina are then observed.

It is currently believed that diabetes can cause both disorders, both vascular lesions and neuropathy. However, the question is: does microvascular sclerosis precede neuropathy or does it accompany it? Theoretically, we should consider both options but direct evidence to confirm one of the above theses has not yet been found.

Currently, the gold standard in the diagnosis of clinically overt diabetic retinopathy is 7-field stereoscopic fundus fluorescein angiography. Due to the invasiveness of this study, it is impossible not to mention optical coherent tomography (OCT) in the diagnosis and monitoring of the treatment of patients with diabetes and suspected retinopathy. OCT is a modern and non-invasive test method. It allows to visualize eye structures through the cross-section of objects in real time.

Available studies forecast that most patients with type 1 diabetes will develop diabetic retinopathy within a few years of clinically overt diabetes. Diabetic retinopathy is still the main cause of deterioration and loss of vision in patients worldwide. This is despite the use of prophylaxis and the availability of various treatments, even those early detected retinal changes. Ineffectiveness of the methods used so far to prevent and treat diabetic retinopathy and the availability of new diagnostic technologies makes it necessary to search for early markers of its preclinical phase.

## **Objectives**

1. Retinal thickness assessment including thickness of individual layers using HD-OCT study in pediatric patients and young adults with longer-lasting type 1 diabetes as compared to the control group.

2. Analysis of clinical course parameters and the degree of metabolic control of type 1 diabetes in children and young adults in relation to the results of the HD-OCT study.

### **Study group**

The study included a group of 111 patients (K-61 / M-50) aged 5.6 to 50.8 years (Me 14.47 years; IQR 10.74 – 20.62) with an average of 6 years of clinically overt T1D, including 82 children and adolescents from the Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology of the Medical University of Lodz and 29 young adults – patients of the Department of Internal Diseases and Nephrodiabetology of the Medical University of Lodz.

All patients were diagnosed with diabetes according to WHO criteria. The presence of T1D-specific autoantibodies and reduced plasma C-peptide levels were observed in all patients at the time of T1D diagnosis.

The control group consisted of 36 healthy (F-23/M-13) gender- (p = 0.3466) and age-matched (p = 0.1688) individuals with no glucose tolerance disturbances.

Patients under 5 years of age with diagnosed arterial hypertension, clinically manifest diabetic retinopathy, diabetic kidney disease and previous ocular surgery, any eye disease, myopia and hyperopia above 3 diopters, chronic use of topical medications were excluded from the study and control groups.

## **Methods**

The HD-OCT examination was performed in the patients from the study and control groups, including the assessment of such parameters as: the ONH (optic nerve head) parameters, RNFL with its quadrants, average retinal thickness, central retinal thickness, total retinal volume, thickness of the ganglion cell layer with the internal plexus layer and the thickness of the choroidal thickness.

All patients from the study group were subjected to the original survey regarding clinical parameters of diabetes and the degree of its metabolic control. Data obtained from the patients were verified based on medical documentation, i.e. information cards for hospital and outpatient treatment. On this basis, patients were qualified for the study group.

Then, the HD-OCT parameters described were analyzed in relation to the selected individual parameters and markers of clinical course as well as metabolic control of diabetes.

The BMI Z-score was calculated using the online available calculators in relation to the age of the patients. The HbA1c value was determined by high performance liquid chromatography.

## **Results**

A significantly lower disc area value was found in the study group compared to the control group ( $p = 0.0214$ ). No statistically significant differences were observed in the rim area ( $p = 0.2553$ ), the c/d area ratio ( $p = 0.6356$ ) and the cup volume on the optic disc ( $p = 0.4646$ ) between the group examined and control.

No statistically significant differences were observed in both the total RNFL thickness ( $p = 0.4640$ ) and the thickness of the superior RNFL quadrant ( $p = 0.6884$ ), the inferior RNFL quadrant ( $p = 0.5841$ ), the temporal RNFL quadrant ( $p = 0.8605$ ) and the nasal RNFL quadrant ( $p = 0.6686$ ) between the study and control groups.

There were no statistically significant differences comparing average retinal thickness ( $p = 0.4401$ ), central retinal thickness ( $p = 0.6661$ ) and total retinal volume ( $p = 0.3400$ ) between the study and control groups. Similarly, no statistically significant differences were noted when comparing average GCIPL thickness ( $p = 0.6005$ ), minimum GCIPL thickness ( $p = 0.7340$ ), superior GCIPL thickness ( $p = 0.2140$ ), superior-nasal GCIPL ( $p = 0.1240$ ), and inferior-nasal GCIPL ( $p = 0.1551$ ), inferior GCIPL ( $p = 0.7551$ ), inferior-temporal GCIPL ( $p = 0.3227$ ) and superior-temporal GCIPL ( $p = 0.2982$ ) between the study and control groups.

No statistically significant differences were observed in choroidal thickness ( $p = 0.3528$ ), nasal choroidal thickness ( $p = 0.8965$ ) and temporal choroidal thickness ( $p = 0.3070$ ) between the study and control groups.

Then, in the study group, the correlations between the HD-OCT results and clinical parameters of diabetes in T1D patients were analyzed.

A negative correlation was found between the rim area and the age of patients at the study ( $R = -0.28$ ,  $p = 0.0007$ ). In addition, c/d ratio positively correlated with the age of patients at the study ( $R = 0.17$ ,  $p = 0.0449$ ).

A negative correlation between the thickness of the superior RNFL thickness and the duration of diabetes was also found in the study group ( $R = -0.20$ ,  $p = 0.0336$ ). A negative correlation was also found between the thickness of the inferior RNFL quadrant and the average HbA1c concentration calculated from the year preceding the study ( $R = -0.20$ ,  $p = 0.0364$ ).

There was also a positive correlation between central retinal thickness and standard deviation for mean blood glucose ( $R = 0.30$ ,  $p = 0.0071$ ). It was also observed that temporal choroidal thickness correlated positively with the age of patients at the study ( $R = 0.21$ ,  $p = 0.0127$ ). It was also found that the temporal choroidal thickness also positively correlated with age at the time of diabetes diagnosis ( $R = 0.22$ ,  $p = 0.0255$ ). A positive correlation was also found between foveal choroidal thickness and age at diagnosis of diabetes ( $R = 0.23$ ,  $p = 0.0189$ ). There was also a tendency to negative correlations between rim area and the age of patients at the time of clinical T1D ( $R = -0.19$ ,  $p = 0.0517$ ) and the disc area and HbA1c ( $R = -0.17$ ,  $p = 0.0843$ ). A tendency towards the negative correlations between patients' age at the study and both the average GCIPL thickness ( $R = -0.15$ ,  $p = 0.0706$ ) and the thickness of the lower GCIPL layer ( $R = -0.15$ ,  $p = 0.0759$ ) was noted. There was also a tendency towards a negative correlation between the thickness of the inferior RNFL quadrant and HbA1c ( $R = -0.18$ ,  $p = 0.0696$ ). A positive correlation was also observed between the choroidal thickness and the age of the patients at the time of the study ( $R = 0.16$ ,  $p = 0.0596$ ).

Other clinical parameters of type 1 diabetes did not correlate with the parameters of the HD-OCT study ( $p > 0.1$ ).

## **Summary**

- In patients with several years of type 1 diabetes duration the disc area is significantly lower than in the control group of healthy subjects.
- The age of the patients with type 1 diabetes during the HD-OCT study, duration of diabetes, chronic hyperglycemia and glycemia fluctuations correlate most strongly with the size of optic nerve disc parameters, thickness of superior and inferior RNFL quadrants, center macular thickness and subfoveal and temporal choroidal thickness.
- The obtained results indicate the usefulness of HD-OCT as a valuable diagnostic tool in the preclinical phase of diabetic retinopathy and confirm the need for this study in patients with several-year clinical course of type 1 diabetes.



