

Anna Sokołowska-Oracz

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz

„Ocena częstości występowania zmian w narządzie wzroku u osób ze stanem przedcukrzycowym”

STRESZCZENIE

Wstęp

Stan przedcukrzycowy, definiowany jako nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG – impaired fasting glucose) i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT – impaired glucose tolerance), jest - podobnie jak cukrzyca - zaburzeniem o stale wzrastającej częstości występowania, zarówno w Polsce, jak i na świecie.

Stan przedcukrzycowy jest jednym z głównych czynników ryzyka cukrzycy typu 2. Szacuje się, że u 5-10% osób z IFG i/lub IGT rozwinię się w ciągu roku cukrzyca typu 2. Stan przedcukrzycowy stanowi również samodzielny czynnik ryzyka rozwoju typowych dla cukrzycy powikłań. U chorych obserwuje się większą częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również zmian o charakterze mikroangiopatii: retinopatii, nefropatii i neuropatii. Biorąc pod uwagę zbieżne mechanizmy patofizjologiczne stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2, można spodziewać się też podobieństw w zakresie innych powikłań, w tym zaburzeń okulistycznych.

Powikłania okulistyczne cukrzycy są przedmiotem wielu badań. Ich rodzaj, częstość występowania i patomechanizm zostały w dużej mierze poznane. Zaburzenia mogą dotyczyć wszystkich struktur anatomicznych w układzie wzrokowym. Powikłania cukrzycy w narządzie wzroku, zwłaszcza retinopatia cukrzycowa, są obecnie główną przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych u osób czynnych zawodowo.

W literaturze światowej można znaleźć doniesienia dotyczące częstości występowania retinopatii u osób w stanie przedcukrzycowym, ale pojawiają się również dane na temat obecności innych zmian w zakresie narządu wzroku u osób z IFG i/lub IGT. Dane na temat częstości ich występowania są jednak ograniczone.

Celem badania była ocena zmian w narządzie wzroku u osób w stanie przedcukrzycowym.

Materialy i metody

Badaniem objęto 60 osób (40 kobiet, 20 mężczyzn) z IFG i/lub IGT, w wieku 37-78 lat (średnia wieku 58,1 lat), będących pod opieką Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób (20 kobiet, 10 mężczyzn) w wieku 39-75 lat (średnia wieku 54 lata) z prawidłową glikemią na czczo oraz prawidłową glikemią w 120. minucie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT).

W obu badanych grupach zebrano dokładny wywiad internistyczny i okulistyczny oraz wykonano pełne badanie internistyczne, uwzględniające: pomiar masy ciała i wzrostu, wyliczenie wskaźnika BMI, pomiar obwodu talii i bioder, wyliczenie wskaźnika talia –biodro (waist - hip ratio, WHR) oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Oznaczono parametry biochemiczne, w tym: stężenie glukozy na czczo, OGTT, HbA1c, insulinę na czczo, wskaźnik HOMA (Homeostasis Model Assessment) oraz lipidogram. W zakres badania okulistycznego wchodziły: ocena ostrości wzroku do dali i bliży, bez korekcji i z korekcją, ocena aparatu ochronnego, przedniego odcinka oka i przezierności soczewki w lampie szczelinowej, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą aplanacyjną, badanie siatkówki metodą oftalmoskopii pośredniej po rozszerzeniu źrenic 1% roztworem tropicamidu, fotografia barwna dna oczu, optyczna koherentna tomografia płamki (Optical Coherence Tomography, OCT), badanie widzenia barwnego za pomocą tablic Ishihary i testu Lanthony'ego D-15 oraz badanie wrażliwości na kontrast (test Mars Perceptrix).

W grupie osób w stanie przedcukrzycowym wszystkie badania były wykonywane dwukrotnie: na pierwszej wizycie (W1) i na wizycie po 9 miesiącach (W2).

Podczas pierwszej wizyty wszyscy pacjenci w stanie przedcukrzycowym otrzymali zalecenia modyfikacji stylu życia (wdrożenie diety niskokalorycznej, zwiększenie codziennej aktywności fizycznej). U części chorych zalecono dodatkowo leczenie metforminą.

Grupę badaną porównano z grupą kontrolną pod względem różnic w zakresie wyników badań zarówno okulistycznych, jak i internistycznych. Ponadto w grupie badanej porównano wyniki z dwóch kolejnych wizyt (W1 vs W2). Odchylenia w wynikach badań okulistycznych przeanalizowano pod kątem korelacji z wiekiem, płcią oraz danymi z badań internistycznych, w tym z: nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, chorobą niedokrwienną serca (ChNS), paleniem papierosów, nadwagą i otyłością, stężeniem HbA1c oraz stosowaniem leków przeciwkrzepliwych.

Wyniki poddano analizie statystycznej. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Spośród 60 pacjentów w stanie przedcukrzycowym u 32 osób (53,3%) występowała nieprawidłowa glikemia na czczo, u 8 osób (13,3%) nieprawidłowa tolerancja glukozy, natomiast u 20 uczestników badania (33,3%) współwystępowały oba zaburzenia.

Grupa osób w stanie przedcukrzycowym różniła się od grupy kontrolnej częstością występowania nadciśnienia tętniczego (70% vs 40%; $p < 0,05$), a także szeregiem parametrów biochemicznych. Różnice istotne statystycznie stwierdzono w wartościach średniego stężenia glukozy na czczo (106,9 vs 88,57 mg/dl; $p < 0,05$) oraz OGGT (133,45 vs 98,26 mg/dl; $p < 0,05$), stężenia insuliny na czczo (13,13 vs 9,02 μ lU/ml; $p < 0,05$), wskaźnika HOMA (3,30 vs 1,94; $p < 0,05$) i HbA1c (5,80 vs 5,56%; $p < 0,05$).

Chorzy w stanie przedcukrzycowym statystycznie częściej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej przyjmowali leki hipotensyjne (65% vs 36,7%; $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości stosowania leków hipolipemizujących (35% vs 20%; NS) oraz przeciwkrzepliowych (25% vs 20%; NS).

Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupą osób w stanie przedcukrzycowym a grupą kontrolną występowała również w wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (138,27 vs 125,59 mmHg; $p < 0,05$).

W badaniu okulistycznym stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie zaćmy u osób w stanie przedcukrzycowym w porównaniu z grupą kontrolną (31,67% vs 6,67%; $p < 0,05$). U chorych w stanie przedcukrzycowym częściej rozpoznawano również zaburzenia powierzchni rogówki o charakterze punktowej epiteliopatii, podsuchania i innych zaburzeń filmu łzowego (21,67% vs 3,33%; $p < 0,05$), natomiast objawy subiektywne oraz rozpoznanie zespołu suchego oka (ZSO) występowały z porównywalną częstością w badanych grupach.

U chorych w stanie przedcukrzycowym znamienne częściej w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano zwężenie tętnic siatkówki (81,67% vs 63,33%; $p < 0,05$) i cechy angiopatii nadciśnieniowej (70% vs 36,67%; $p < 0,05$). Ponadto u większego odsetka pacjentów w stanie przedcukrzycowym rozpoznawano bardziej zaawansowane stadia angiopatii nadciśnieniowej (stopień II) niż w grupie kontrolnej (54,76% vs 27,27%; $p < 0,05$).

W badaniu OCT u osób w stanie przedcukrzycowym częściej obserwowano całkowite lub niecałkowite tylne odłączenie ciała szklistego (Posterior Vitreous Detachment, PVD) (76,67% vs 55%; $p < 0,05$). W 8 oczach w tej grupie stwierdzono obecność błony nasiatkówkowej w plamce żółtej, podczas gdy w grupie kontrolnej występowała ona w 2 oczach (odpowiednio 6,67% vs 3,33%; NS).

Porównując badane grupy, u chorych w stanie przedcukrzycowym zaobserwowano skłonność do częstszego występowania retinopatii, którą rozpoznano u 5 pacjentów z tej grupy i u 1 osoby z grupy kontrolnej (8,33% vs 3,33%; NS). Obserwowano głównie objawy łagodnej retinopatii nieproliferacyjnej.

U pacjentów w stanie przedcukrzycowym stwierdzono również tendencję do częstszego niż w grupie kontrolnej występowania zaburzeń widzenia barw w teście Lanthony'ego. Istotne odchylenia w zakresie widzenia barwnego stwierdzono u 5 osób z grupy badanej, nie występowały one natomiast u osób z grupy kontrolnej (8,33% vs 0%, NS).

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową istotnych statystycznie różnic w wynikach badania okulistycznego pod względem dodatkowych parametrów (wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, BMI, ChNS, nikotynizm), mogących wpływać na częstość występowania zmian ocznych u chorych w stanie przedcukrzycowym. U pacjentów ze zwężeniem tętnic siatkówki częściej występowało nadciśnienie tętnicze (79,6% vs 27,3%; $p<0,05$). Chorzy ci różnili się również wiekiem od osób bez zwężeń tętnic (62,9 vs 53,5 lat; $p<0,05$). Podobne różnice stwierdzono w grupie z angiopatią nadciśnieniową – częściej występowało nadciśnienie tętnicze (97,6% vs 5,6%; $p<0,05$) oraz starszy wiek (63,8 vs 55,1 lat; $p<0,05$). Na częstsze występowanie PVD miały natomiast wpływ otyłość i nadwaga (95,8% vs 66,7%; $p<0,05$). W grupie chorych z zaćmą stwierdzono przewagę kobiet (89,5% vs 56,1%; $p<0,05$) oraz różnicę w wieku w porównaniu z grupą bez zaćmy (65,8 vs 54,7 lat; $p<0,05$).

Wyniki badań okulistycznych i internistycznych pacjentów w stanie przedcukrzycowym uzyskane podczas pierwszej wizyty porównano do wyników z drugiej wizyty, która odbyła się po około 9 miesiącach (średnio 8,6 miesiąca). Analizując wizytę 1. w porównaniu do wizyty 2. stwierdzono znamienne statystycznie różnice w wartościach stężenia glukozy na czczo (106,9 vs 104,1 mg%; $p<0,05$) oraz HbA1c (5,80 vs 5,99%; $p<0,05$). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie zmian okulistycznych w badaniu na wizycie 2. w porównaniu z pierwszym badaniem, aczkolwiek zaznaczyła się tendencja do wzrostu częstości występowania retinopatii, która po upływie 9 miesięcy występowała u 12,73% osób w stanie przedcukrzycowym.

Wnioski

1. U osób w stanie przedcukrzycowym zmiany w narządzie wzroku występują częściej niż u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Dotyczą różnych struktur oka i należą do nich przede wszystkim: zaćma, zaburzenia powierzchni rogówki oraz PVD. Występuje

również tendencja do częstszego występowania innych zaburzeń okulistycznych, wśród których wyróżnić należy retinopatię.

2. Na etapie stanu przedcukrzycowego rzadko dochodzi do typowych dla cukrzycy nieprawidłowości w strukturze plamki żółtej, częstsze są natomiast w porównaniu ze zdrową populacją zmiany na pograniczu szkliskowo-plamkowym, zwłaszcza PVD.

3. Istnieje tendencja do częstszego występowania zmian w narządzie wzroku w bardziej zaawansowanych stadiach zaburzeń tolerancji glukozy. Dotyczy ona przede wszystkim zaburzeń widzenia barw, a także zmian zwyrodnieniowych w plamce.

4. W stanie przedcukrzycowym częściej niż u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej występuje nadciśnienie tętnicze, a w badaniu dna oka cechy angiopatii nadciśnieniowej, która niejednokrotnie jest bardziej zaawansowana w tej grupie chorych.

5. Wdrożenie profilaktycznych badań okulistycznych wydaje się istotne już na tak wczesnym etapie zaburzeń metabolicznych jak stan przedcukrzycowy. Dzięki nim możliwe byłoby wczesne wykrycie powikłań ocznych, jak też wyodrębnienie grupy osób o podwyższonym ryzyku rozwoju innych powikłań cukrzycowych.

6. Pełne badanie okulistyczne (w wybranych przypadkach poszerzone o badanie OCT) powinno znaleźć się w standardzie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego już na etapie stanu przedcukrzycowego.

SUMMARY

Introduction

The prediabetes, defined as impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT), is a disorder that, like diabetes, is characterized by a constantly increasing prevalence, both in Poland and in the world.

Prediabetes is one of the main risk factors for type 2 diabetes. It is estimated that 5–10% of people with IFG and/or IGT will develop type 2 diabetes within a year. Prediabetes is also an independent risk factor for development of typical diabetes complications. Patients with prediabetes have a higher incidence of cardiovascular disease and microangiopathy: retinopathy, nephropathy and neuropathy. Considering the convergent pathophysiological mechanisms of prediabetes and type 2 diabetes, it can be expected that other complications, including ocular disorders, would also be similar.

Ocular complications of diabetes are the subject of many studies. Their type, incidence and pathomechanism have been largely known. Disorders can affect all anatomical structures

in the visual system. Ocular complications of diabetes, especially diabetic retinopathy, are currently the leading cause of blindness among professionally active individuals in developed countries.

Literature reports are available on the prevalence of retinopathy in prediabetic patients, but studies indicate that other ocular abnormalities can develop during the stage of prediabetes. However, data on the occurrence of other ocular changes are limited.

The aim of our study was to evaluate ocular changes in prediabetic individuals.

Material and methods

The study included 60 patients (40 women, 20 men) with IFG and/or IGT aged 37–78 (mean age 58,1 years), treated in the Department of Internal Diseases, Diabetology and Endocrinology, Warsaw Medical University. The control group consisted of 30 volunteers (20 women, 10 men) aged 39–75 years (mean age 54 years) with normal fasting glucose and normal glucose level at 120 min post oral glucose load.

In both analyzed groups, a thorough history of internal and ophthalmic diseases was collected and a full physical examination was performed, including weight and height measurements, calculation of body mass index (BMI), waist and hips measurements, calculation of waist to hip ratio (WHR) and blood pressure measurement. Additionally, biochemical parameters were determined, including: fasting blood glucose, oral glucose tolerance test (OGTT), glycated haemoglobin (HbA1c), fasting insulin, Homeostasis Model Assessment (HOMA) and lipidogram.

The ophthalmic examination included: assessment of near and distance visual acuity, without and with correction, assessment of the protective apparatus, the anterior segment of the eye and translucency of the lens, intraocular pressure measurement by the aplanation method, indirect ophthalmoscopy after pupillary dilation with 1% tropicamide, colour fundus photography, optical coherence tomography (OCT), assessment of colour vision with Ishihara plates and Lanthony desaturated D-15 panel test and contrast sensitivity test (Mars Perceptrix). In the prediabetic group, all tests were performed twice: during the first visit (V1) and then during the second visit after 9 months (V2).

On the first visit, lifestyle modification recommendations were given to all patients with prediabetes.

The prediabetes group was compared with the control group for differences in the results of both ophthalmic and general medical examinations. Moreover, the results from two consecutive visits were compared (V1 vs. V2). Abnormal results of ophthalmic examinations were analyzed for correlation with age, sex and results of general medical examination

including hypertension, hypercholesterolaemia, ischaemic heart disease (IHD), smoking, overweight and obesity, HbA1c levels and the use of anticoagulants.

Statistical analysis of the data was performed. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$.

Results

Of the 60 prediabetic patients included in the study, 32 (53.3%) patients were diagnosed with IFG; 8 (13.3%) with IGT and in 20 (33.3%) patients both disorders were present.

The prediabetic group differed from the control group in terms of the prevalence of hypertension (70% vs. 40%; $p < 0.05$) and a number of biochemical parameters. Significant differences were observed in mean fasting glucose values (106.9 vs. 88.57 mg/dL; $p < 0.05$), OGTT (133.45 vs. 98.26 mg/dL, $p < 0.05$), fasting insulin (13.13 vs. 9.02 μ U/mL; $p < 0.05$), HOMA (3.30 vs. 1.94; $p < 0.05$) and HbA1c (5.80 vs. 5.56%; $p < 0.05$).

There were also statistically significant differences between the prediabetic and control groups in systolic blood pressure (138.27 vs. 125.59 mm Hg; $p < 0.05$).

Prediabetic patients were significantly more likely to take antihypertensive medication (65% vs. 36.7%; $p < 0.05$) compared with control subjects. There was no statistically significant difference between the groups in the frequency of the use of lipid-lowering drugs (35% vs. 20%, NS) and anti-coagulants (25% vs. 20%, NS).

In the ophthalmic examination, statistically significantly more cataracts were observed in prediabetic patients compared to controls (31.67% vs. 6.67%; $p < 0.05$). In patients with prediabetes, corneal surface disorders such as punctate epitheliopathy, tear film instability and other tear film disorders (21.67% vs. 3.33%; $p < 0.05$) were also more frequently diagnosed, while subjective symptoms and diagnosis of dry eye syndrome (DES) had a comparable frequency in the study groups.

Patients with prediabetes were significantly more likely (compared to control subjects) to have retinal artery narrowing (81.67% vs. 63.33%; $p < 0.05$) and hypertensive angiopathy (70% vs. 36.67%; $p < 0.05$). In addition, a higher proportion of patients with prediabetes were diagnosed with more advanced stages of hypertensive angiopathy (grade II) (54.76% vs. 27.27%; $p < 0.05$).

Complete or partial posterior vitreous detachment (PVD) (76.67% vs. 55%; $p < 0.05$) was more frequently revealed by OCT examination in prediabetic patients.

The presence of epiretinal membrane (ERM) in the macula was observed in 8 eyes in prediabetic group, while in the control group it was present in 2 eyes (6.67% vs. 3.33%, respectively; NS).

When compared the study groups, the prevalence of retinopathy was higher in patients with prediabetes. It was diagnosed in 5 patients in prediabetic group and in 1 patient in control group (8.33% vs. 3.33%; NS). We mainly recognized symptoms of mild non-proliferative retinopathy.

Patients with prediabetes were also more likely to have colour vision disorders in the Lanthony desaturated D-15 panel test. Significant abnormalities in colour perception were observed in 5 subjects in the control group, but in none in the control group (8.33% vs. 0%, NS).

A multivariate analysis was performed of statistically significant differences in the results of ophthalmic screening in relation to additional parameters (age, gender, hypertension, lipid disorders, BMI, IHD, smoking) that may influence the incidence of ocular changes in patients with prediabetes. Patients with retinal artery narrowing were more likely to have hypertension (79.6% vs. 27.3%; $p < 0.05$). These patients were also older compared to those without retinal artery narrowing (62.9 vs. 53.5 years; $p < 0.05$). Similar differences were observed in the hypertensive angiopathy group — higher proportion of patients with hypertension (97.6% vs. 5.6%, $p < 0.05$) and older age (63.8 vs. 55.1 years). The prevalence of PVD was influenced by obesity and overweight (95.8% vs. 66.7%; $p < 0.05$). Patients with cataract were predominantly female (89.5% vs 56.1%; $p < 0.05$) and were older (65.8 vs 54.7 years; $p < 0.05$) compared with those without cataract.

The results of the ophthalmic and general medical examinations in prediabetic patients obtained during the first visit were compared with the results of the examinations performed during the second visit that took place around 9 months later (8.6 months on average). When comparing data obtained during V1 and V2, there were statistically significant differences in fasting glucose (106.9 vs. 104.1 mg/dL; $p < 0.05$) and HbA1c (5.80% vs. 5.99%; $p < 0.05$). There were no statistically significant differences in ocular changes between V1 and V2; however, nine months after the first visit prevalence of retinopathy was 12.73%, indicating a trend toward an increase in the incidence of this complication.

Conclusions

1. Prediabetic subjects present increased prevalence of ocular disorders as compared to those without glucose metabolism disturbances. Various structures of the eye can be affected; possible ocular changes include: cataract, corneal surface disorders and PVD. Prediabetic patients are also more likely to develop other ocular disorders, especially retinopathy.
2. Typical diabetic pathologies of macula occurs uncommonly at prediabetic stage, but patients with prediabetes are more likely to have vitreoretinal disorders, especially PVD.

3. Ophthalmic disorders are more likely detected in more advanced stages of glucose tolerance disorders. It refers especially to colour vision disorders and macular degenerations.
4. The prevalence of arterial hypertension is higher in prediabetic subjects as compared to individuals with normal glucose tolerance; in ophthalmic examination more advanced stages of hypertensive angiopathy are diagnosed in patients with prediabetes.
5. Regular ophthalmic monitoring seems to be essential at the stage of prediabetes in order to detect ocular abnormalities and identify individuals at risk of other diabetic complications.
6. Complete ophthalmic examination (expanded by OCT in some cases) should be implemented in prediabetic population as a prevention and screening program.