

(117)

Obraz wzrokowych potencjałów wywołanych w cukrzycy typu 2.

The picture of visual evoked potentials in type 2 diabetes mellitus

Dariusz A. Szabela¹, Jerzy Loba², Dorota Pałenga-Pydyn³, Krzysztof Tybor⁴, Jan Ruxer², Wojciech Split⁵

¹Z Zakładu Medycyny Fizykalnej Katedry Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Kuliński

²Z Kliniki Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Loba

³Z Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Omulecki

⁴Z Katedry i Kliniki Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Zawirski

⁵Z Zakładu Neurologii i Zaburzeń Czynnnościowych Narządu Żucia Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Split

Z Pracowni Neurofizjologii Kliniki Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Zawirski

Summary: The aim of this study was to assess frequency of abnormal visual evoked potentials in type 2 diabetic patients and the correlation between patients' age, duration of the disease, metabolic control and coexisting clinical complications on the abnormal recordings.

41 diabetic patients, aged 35 to 62 years were examined. The VEP recordings were performed four times, each time using a pattern made up of elements of another size (18, 36, 72 and 144 angular minutes).

With this method the abnormal VEP were recorded in 22% of the cases. The abnormal VEP recordings with a single size pattern were in 8% to 14% of the cases. The P_{100} latency increased in 33% of the pathological recordings and in about 66% of the cases there was a significant difference between the latencies from both eyes. There was no statistically significant correlation between the age, duration of the disease, coexisting clinical complications or metabolic compensation and the abnormal recordings.

Słowa kluczowe: wzrokowe potencjały wywołane, cukrzyca typu 2.

Key words: visual evoked potentials, type 2 diabetes mellitus.

Wstęp

Wzrokowe potencjały wywołane (VEP) powstają w wyniku zadziałania bodźca wzrokowego na siatkówkę i są rejestrowane jako zmiana napięcia elektrycznego w okolicy potylicznej. W 1983 roku po raz pierwszy zastosowano je w ocenie czynności drogi wzrokowej w cukrzycy (12). Do tej pory VEP jedynie sporadycznie były badane w cukrzycy typu 2. (11,13). Pozostali badacze, jeśli zajmowali się VEP w cukrzycy typu 2., to niestety rozpatrywali je łącznie z wynikami chorych na cukrzycę typu 1. (1,2,3,4,6,7,8,9,16).

Celem niniejszej pracy jest ocena częstości występowania patologicznych wyników VEP u chorych na cukrzycę typu 2. oraz zbadanie zależności występowania wyników patologicznych od czasu trwania choroby, współistniejących powikłań oraz poziomu wyrównania metabolicznego, a także określenie zależności czasu latencji załamka P_{100} od wieku w cukrzycy typu 2.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w populacji chorych na cukrzycę będących pacjentami Poradni Diabetologicznej Kliniki Diabetologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Z badań wykluczono osoby z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, z ostrością wzroku (po ewentualnej korekcji) mniejszą niż 0,8 Dsph oraz z retinopatią proliferacyjną i zaawansowaną retinopatią nieproliferacyjną, a także z innymi schorzeniami okulistycznymi mogącymi wpływać na wynik VEP.

Do badań zakwalifikowano 41 chorych na cukrzycę typu 2. (16 kobiet i 25 mężczyzn) w wieku od 35 do 62 lat ($M = 49,1$ roku; $SD = 8,0$ lat).

Grupę porównawczą stanowiło 45 osób zdrowych (20 kobiet i 25 mężczyzn) w wieku 35 do 62 lat ($M = 48,5$ $SD = 19,1$) i była ona skorelowana co do wieku i płci z grupą chorych na cukrzycę typu 2.

W grupie chorych na podstawie badań podmiotowego i przedmiotowego poszerzonego o badanie okulistyczne wraz z fluoroangiografią, a także badania neurologiczne oraz laboratoryjne określające ilościowo albuminurię i hemoglobinę glikowaną oceniono stopień wyrównania metabolicznego, wyróżniono chorych, u których stwierdzano obecność początkowej retinopatii nieproliferacyjnej, neuropatii cukrzycowej, nefropatii, utrat przytomności z powo-

du niedocukrzenia (neuroglikopenii), objawy makroangiopatii pod postacią choroby niedokrwiennej serca lub tętnic obwodowych oraz nadciśnienie tętnicze.

Badanie VEP wykonywano, stymulując każde oko wysokokontrastowym wzorcem zmieniających się pól szachownicy wyświetlanych na ekranie telewizyjnego monitora. Pole stymulacji wynosiło 13,2 x 16,8 stopni kątowych, a natężenie oświetlenia w miejscu, gdzie siedział badany – 53-55 luksów. Pola szachownicy przesuwały się z częstotliwością 1 Hz. U każdego pacjenta wykonano cztery badania VEP, stymulując je wzorami pól szachownicy o wielkości kątowej 18°, 36°, 72° i 144°. Przerwa w stymulowaniu tego

samego oka wzorcami kolejnej wielkości wynosiła 5 minut. Rejestracji sygnałów odpowiedzi dokonywano w odprowadzeniu Oz-Cz.

Przyjęta metodologia badań wzrokowych potencjałów wywołanych jest generalnie zgodna zarówno ze standardami International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) z 2004 roku (10), jak i International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) z 1994 i 1999 roku (5,14). Od tych pierwszych odróżnia się głównie użyciem czterech wielkości wzorca. ICEV sugeruje bowiem wykonanie badania za pomocą dwóch wielkości wzorca (15° i 60°). Standardy IFCN zalecają zaś użycie co najmniej trzech wielkości wzorców, ale proponują inną elektrodę (Fpz) odniesienia niż

Rodzaj badania VEP Type of VEP	Grupa porównawcza Control subgroup	Cukrzyca typu II Type II diabetic patients			Statystyka χ^2 χ^2 test $\chi^2_{0,05} = 3,841$
		>P ₁₀₀	> Δ L P ₁₀₀	Σ	
VEP 18	2	2	1	3	$\chi^2=0,012$ p>0,05
VEP 36	0	1	1	2	$\chi^2=0,613$ p<0,05
VEP 72	0	1	1	2	$\chi^2=0,002$ p<0,05
VEP 144	0	0	3	3	$\chi^2=1,584$ p>0,05

Tab. I. Porównanie częstości patologicznych wyników stwierdzanych w poszczególnych badaniach VEP w grupie chorych na cukrzycę typu 2. i w grupie porównawczej (Δ L P₁₀₀ – różnica międzyoczną latencji).

Tab. I. The number of abnormal recordings in each of the consecutive VEPs tests carried out in the group of type 2 diabetic patients and the control subgroup (Δ L P₁₀₀ – difference in P₁₀₀ latencies recorded from both eyes).

Wielokrotność występowania patologicznego wyniku VEP u jednego pacjenta The number of abnormal VEPs recordings in one patient	Grupa porównawcza Control subgroup n=45	Cukrzyca typu 1. Type 1 diabetic patients n=41	Statystyka χ^2 χ^2 test $\chi^2_{0,05} = 3,841$
tylko jeden wynik pat. one abnormal VEPs recording	2	8 (6)	$\chi^2=2,273$ p>0,05
więcej niż jeden wynik pat. more than one abnormal VEPs recording	0	1	$\chi^2=0,002$ p<0,05
co najmniej jeden wynik pat. at least one abnormal VEPs recording	2	9 (6)	$\chi^2=3,030$ p<0,05

Tab. II. Porównanie częstości występowania patologicznego wyniku VEP w grupie cukrzycy typu 2. i grupie porównawczej w przypadku łącznego rozpatrzenia czterech badań VEP. W nawiasie liczba nieprawidłowych wyników określona jedynie za pomocą oceny różnicy międzyoczonej latencji.

Tab. II. Common analysis of four VEPs tests done in the type 2 diabetic patients and control group. The number of subjects with abnormal recordings.

Rodzaj badania VEP Type of VEP	Badane oko Tested eye	Cukrzyca typu 2. Type 2 diabetic patients	Grupa porównawcza Control subgroup
VEP 18	OP	r=0,538, p=0,0003	r=0,206, p=0,174
	OL	r=0,553, p=0,0002	r=0,268, p=0,076
VEP 36	OP	r=0,674, p=0,00000	r=0,438, p=0,003
	OL	r=0,752, p=0,00000	r=0,488, p=0,0008
VEP 72	OP	r=0,576, p=0,00008	r=0,435, p=0,0028
	OL	r=0,603, p=0,00003	r=0,494, p=0,00057
VEP 144	OP	r=0,346, p=0,0265	r=0,348, p=0,019
	OL	r=0,413, p=0,0073	r=0,408, p=0,00057

Tab. III. Wartość współczynnika korelacji „r Pearsona” związku między wiekiem i czasem latencji P₁₀₀ w grupie chorych na cukrzycę typu 2. i w grupie porównawczej.

Tab. III. The Pearson correlation coefficient (r) between the latency time and age in the type 2 diabetic patients and control subgroup.

wybrana przez nas i preferowana w standardach ISCEV (Cz). Wyżej wymienione standardy zastrzegają jednak, że ich preferencje nie powinny ograniczać badań naukowych.

Ponieważ nie odrzucono hipotezy o zgodności obserwowanego czasu latencji w grupie kontrolnej z rozkładem normalnym, to w celu wyznaczenia patologicznych wyników VEP określono wartości krańcowe dla danej płci poprzez dodanie do wartości średniej z poszczególnych badań dla danej płci 2,5-krotnej wartości odchylenia standardowego (15). Wśród chorych na cukrzycę wynik uznawano również za patologiczny, jeżeli międzyoczną różnicą latencji była większa niż największa taka różnica notowana w grupie kontrolnej.

W niniejszym opracowaniu statystycznym przyjęto za obowiązujący poziom ufności wynoszący 95%, wszystkie zaś hipotezy statystyczne testowano na poziomie istotności $p = 0,05$. Zgodność struktur wieku i płci w badanych grupach oceniono za pomocą testu niezależności χ^2 . Wartości średnie czasu latencji kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej porównano statystycznie, stosując test t-Studenta. Za pomocą metody najmniejszych kwadratów wyliczono parametry prostych regresji czasu latencji względem wieku badanych. W celu określenia siły związku pomiędzy czasem latencji względem wieku posłużono się współczynnikiem korelacji Pearsona, obliczając jednocześnie prawdopodobieństwo dopasowania przyjętego modelu liniowego.

Po wyróżnieniu grupy pacjentów z patologicznym wynikiem VEP porównano za pomocą testu t-Studenta ich średnią wieku ze średnią wieku pacjentów z wynikiem prawidłowym. W celu porównania rozkładów czasu trwania choroby pacjentów z wynikiem patologicznym i bez wyniku patologicznego stosowano test Wilcoxon-Manna-Whitneya. By zbadać wpływ współwystępujących powikłań oraz stanu wyrównania cukrzycy na występowanie wyników patologicznych, wykonano test niezależności χ^2 (z poprawką Yatesa stosowaną dla liczb równych 6 lub mniejszych).

Wyniki

Poza jednym wyjątkiem stwierdzono istotność różnic średnich czasów latencji załamka P_{100} kobiet i mężczyzn z grupy kontrolnej odpowiednio dla oka prawego i lewego w VEP 18 $p = 0,034$, $p = 0,010$; w VEP 36 $p = 0,0005$, $p = 0,0004$; w VEP 72 $p = 0,008$ $p = 0,0002$ i w VEP144 $p = 0,120$, $p = 0,033$. Pozostałe wyniki przedstawiają tabele I-IV.

Omówienie

Odsetek wyników patologicznych w zależności od wielkości wzorca stymulacji wahał się w cukrzycy typu 2. od 5% do 7%, łączne zaś rozpatrzenie wyników pozwoliło na wykrycie 22% wyników patologicznych (tab. I, II). Split i Sinczuk (13), stymulując wzorcem o wielkości 60', znaleźli 5% wyników patologicznych w cukrzycy typu 2., Pozessere zaś i wsp. (11) stwierdzili 21% wyników patologicznych, stymulując wzorcem o wielkości 45'. W badanej grupie nieprawidłowości VEP dotyczyły w większości (66,6%) wydłużenia różnicy międzyoczną latencji, a tylko 33,4% nieprawidłowości stanowiło wydłużenie latencji załamka P_{100} . Zmiany w więcej niż jednym teście odnotowano w cukrzycy typu 2. jedynie u jednej osoby. W grupie porównawczej stwierdzono dwa wyniki patologiczne jedynie w badaniu VEP 18. Stwierdzone wyniki patologiczne w pojedynczym teście VEP u zdrowych, preselekcjonowanych do badań osób pozostały klinicznie nieme i niewyjaśnione. Osoby z grupy porównawczej, u których stwierdziliśmy patologiczny wynik VEP, nie prezentowały żadnych niepokojących objawów klinicznych

Cukrzyca typu 2. Type 2 diabetic patients	Poziom istotności Statystyka χ^2 Level of significance χ^2 test $\chi^2_{0,05} = 3,841$
średnia wieku mean age	$p = 0,069$
czas trwania choroby duration of the disease	$p = 0,962$
neuropatia neuropathy	$\chi^2 = 0,026$ $p > 0,05$
retinopatia retinopathy	$\chi^2 = 0,072$ $p > 0,05$
neuroglikopenia neuroglycopenia	$\chi^2 = 0,231$ $p > 0,05$
makroangiopatia macroangiopathy	$\chi^2 = 0,012$ $p > 0,05$
nadciśnienie hypertension	$\chi^2 = 3,473$ $p > 0,05$
nefropatia nephropathy	$\chi^2 = 0,011$ $p > 0,05$
poziom wyrównania metabolicznego metabolic control	$\chi^2 = 0,392$ $p > 0,05$

Tab. IV. Porównanie średnich wieku, czasu trwania choroby, obecności powikłań i stanu wyrównania metabolicznego między chorymi z wynikami patologicznymi i prawidłowymi w przypadku łącznego rozpatrywania czterech badań VEP w grupie cukrzycy typu 2.

Tab. IV. Common analysis of four VEPs tests done in the type 2 diabetic patients. The mean age of the patients, duration of the disease, clinical complications and metabolic control in the patients with abnormal recordings compared to those with normal VEPs.

sugerujących konieczność wykonania innych badań diagnostycznych. Zarejestrowanie wyniku patologicznego VEP u osoby zdrowej powinno zawsze skutkować wykonaniem po określonym czasie badania kontrolnego. Założenie, że w grupie kontrolnej nie występują wyniki patologiczne, jest wysoce nierealistyczne, aczkolwiek rozpowszechnione. Wyniki patologiczne w grupie kontrolnej oprócz wyżej wymienionych konsekwencji, które można określić mianem wzmoczenia czujności klinicznej, pokazują również ograniczenia stosowanej metody badawczej. Użyteczność kliniczną metody z jednej strony określa bowiem jej czułość w wykrywaniu wyników patologicznych, a z drugiej jej wartość jest tym większa, im mniej wyników patologicznych stwierdza się u osób zdrowych (15). W tym kontekście warto zauważyć, że wyników patologicznych w grupie kontrolnej nie stwierdzano w badaniach VEP 36, VEP 72 i VEP 144.

W cukrzycy typu 2. stwierdzono statystycznie istotne zależności czasu latencji od wieku dla wszystkich wielkości wzorca (tab. III). Najwyraźniej jest ona zaznaczona dla wzorów o wielkości 36 i 72 minut kątowych. Zależności jakościowe są analogiczne do tych w grupie porównawczej, ale dla wzorców 18' i 36' tempo wydłużania się czasu latencji wraz z wiekiem jest wyraźnie większe w grupie chorych na cukrzycę (tab. III). W związku z powyższym można wysunąć hipotezę, że w badaniach z użyciem tych wzorców byłoby więcej wyników patologicznych u osób starszych z cukrzycą typu 2. Z przyczyn natury biologicznej zbadanie VEP

u odpowiednio dużej grupy osób z cukrzycą typu 2. w podeszłym wieku i porównanie wyników z analogiczną co do wieku i płci grupą kontrolną nie jest zadaniem łatwym. Można się obawiać jakości wykonania tych badań ze względu na wymogi metody VEP, a mianowicie spełnienie warunku koncentracji wzroku na ekranie monitora w czasie czterech badań VEP (12). Pozostaje więc sprawą otwartą, również ze względu na uwarunkowaną wieloma czynnikami rozpiętość norm VEP, czy postawiona hipoteza znalazłaby potwierdzenie.

Dane z tabeli III dostarczają bardziej zróżnicowanego obrazu zależności czasu latencji od wieku niż proste stwierdzenie o jego występowaniu lub braku. Wynika z nich, że zależności czasu latencji od wieku stają się istotne statystycznie po ograniczeniu do węższych zakresów wieku, zwłaszcza w populacji osób starszych. U chorych z cukrzycą typu 2. nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między występowaniem wyników patologicznych a wiekiem chorych, czasem trwania choroby, współistniejącymi powikłaniami czy też stanem wyrównania metabolicznego (tab. IV).

Ze względu na istotność statystyczną wpływu płci i wieku na czas latencji załamka P_{100} odstąpiono od rozpatrywania wpływu czasu trwania choroby i powikłań oraz stanu wyrównania metabolicznego na VEP na czas latencji P_{100} za pomocą analizy regresji. Tę problematykę przeanalizowano w kontekście wpływu wyżej wymienionych czynników na występowanie u pacjentów wyników patologicznych. I tak u chorych z cukrzycą typu 2. nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między występowaniem wyników patologicznych a wiekiem chorych, czasem trwania choroby, współistniejącymi powikłaniami czy też stanem wyrównania metabolicznego (tab. IV).

Wnioski

1. Wyniki patologiczne u cukrzycy typu 2. rejestrowano w pojedynczych badaniach VEP z częstością od 5% do 7%, a w przypadku łącznego rozpatrywania czterech badań VEP z częstością 22%.
2. Wyniki patologiczne u cukrzycy typu 2. rejestrowano częściej za pomocą oceny różnicy międzyocnej latencji załamka P_{100} niż wartość bezwzględnej latencji załamka P_{100} .
3. W cukrzycy typu 2. nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między występowaniem wyników patologicznych a wiekiem, czasem trwania choroby, współistniejącymi powikłaniami czy też stanem wyrównania metabolicznego.
4. W cukrzycy typu 2. stwierdza się statystyczną istotność zależności czasu latencji od wieku dla wszystkich wielkości wzorca, najwyraźniej zaznaczoną dla wzorców o wielkości 36 i 72 minut kątowych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Aguggia M., Baruchello M., Dimanico U., Filippi P. Gilli M., Riccio A.: *Studio corelato potenziali evocati visivi-polineuropatia in pazienti diabetici non retinopatici*. Minerva Med., 1993, 84, 227-231.

2. Algan M., Ziegler O., Gehin P., Got I., Raspiller A., Weber M., Genton P., Saudax E., Drouin P.: *Visual evoked potentials in diabetic patients*. Diabetes Care, 1989, 12, 227-229.
3. Bartek L., Gatkowa A., Rybka J., Kalita Z., Smecka Z.: *Visual evoked potentials in diabetics*. Cesk. Oftalmol., 1989, 45, 192-196.
4. Bergamaschi R., Versino M., Callieco R., Maurelli M., Marchioni E., Bosone D., Zandrini, C., Cosi V.: *Multimodal evoked potentials in diabetics*. Acta Neurol. Napoli., 1991, 13, 228-235.
5. Celesia G. G., Brigell M. G.: *Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl., 1999, 52, 53-67.
6. Contocostas C., Stamboulis E., Siafakas A., Papachristou D., Papageorgiou C.: *Changes of the blink reflex and visual evoked potentials in patients with diabetes mellitus*. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 1986, 26, 597-603.
7. Lanting P., Strijers R. L., Bos J. E., Faes T. J., Heimans J. J.: *The cause of increased pupillary light reflex latencies in diabetic patients: the relationship between pupillary light reflex and visual evoked potential latencies*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1991, 78 (2), 111-115.
8. Mariani E., Moreo G., Colucci G. B.: *Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlation with clinical findings and polyneuropathy*. Acta Neurol. Scand., 1990, 81, 337-440.
9. Millingen K. S., Yeo P. T., Kamaldeen S.: *Visual evoked responses in diabetes*. Clin. Exp. Neurol., 1987, 24, 153-158.
10. Odom J. V., Bach M., Barber C., Brigell M., Marmor M. F., Tormene A. P., Holder G., Vegan: *Visual evoked potentials standard (2004)*. Doc. Ophthalmol., 2004, 108, 115-123.
11. Pozzessere G., Rizzo P. A., Valle E., Mollica M. A., Sanarelli L., Morano S., Pietravalle P., Di-Mario U., Morocutti C.: *A longitudinal study of multimodal evoked potentials in diabetes mellitus*. Diabetes Res., 1989, 10, 17-20.
12. Puvanendran, K., Devathasan G., Wong P. K.: *Visual evoked responses in diabetes*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1983, 46, 643-647.
13. Split W., Sińczuk-Walczak H.: *Visual evoked potentials in diabetes mellitus*. (W:) Wójcikowski C., edit., Diabetes mellitus, Normex, Gdańsk, 1992, 284-294.
14. Szabela D. A.: *Wzrokowe potencjały wywołane*. (W:) Szabela D. A., Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej, Łódzkie Towarzystwo Naukowe, Łódź, 1999, 155-162.
15. Wulff H. R.: *Racjonalna diagnoza i leczenie*. PZWL, Warszawa, 1991.
16. Yalrkaya K., Balkan S., Baysal A. I.: *Visual evoked potentials in diabetes mellitus*. Acta Neurol. Scand., 1988, 77, 239-241.

Praca wpłynęła do Redakcji 18.05.2004 r. (605).

Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Dariusz A. Szabela
ul. POW 36/38 m 2
90-123 Łódź