



Analiza stanu narządu wzroku u pacjentów po jednoczesnym przeszczepie nerki i trzustki z powodu powikłań cukrzycy typu 1 oraz pacjentów z cukrzycą typu 1 kwalifikowanych do jednoczesnego przeszczepu nerki i trzustki

Agnieszka Shein¹, Marek Durlik², Grażyna Malukiewicz³

¹Oddział Okulistyki, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

²Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

³Katedra i Klinika Chorób Oczu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

STRESZCZENIE

Cel pracy: Analiza stanu narządu wzroku u pacjentów po jednoczesnym przeszczepie nerki i trzustki (*simultaneous pancreas kidney transplantation* – SPK) operowanych z powodu powikłań cukrzycy typu 1 i u pacjentów kwalifikowanych do jednoczesnego przeszczepu nerki i trzustki z powodu powikłań cukrzycy typu 1. **Materiał i metody:** Przeprowadzono analizę stanu narządu wzroku u 37 pacjentów po SPK i 49 pacjentów kwalifikowanych do SPK w Centralnym Klinicznym Szpitalu MSWiA w Warszawie, od stycznia 2016 r. do marca 2020 r. Badanie okulistyczne obejmowało ocenę ostrości wzroku do dali i bliży, ocenę przedniego i tylnego odcinka oka, zdjęcie dna oka i OCT.

Wyniki: U pacjentów po SPK stwierdzono statystycznie znaczącą zależność pomiędzy występowaniem zaników w linii połączeń zewnętrznych/wewnętrznych segmentów fotoreceptorów w badaniu OCT płamek po przeszczepie a poziomem HbA1c w badaniu przed przeszczepem. W grupie pacjentów badanych

przed i w ciągu 1 roku po SPK obserwowano uaktywnienie retinopatii cukrzycowej w 66,7% badanych oczu. W grupie pacjentów kwalifikowanych do SPK w badaniu OCT stwierdzono zaniki w linii IS/OS w 47% oczu.

Wnioski: Zmiany w siatkówce wynikające ze złej kontroli cukrzycy przed przeszczepem determinują ostrość wzroku, którą można osiągnąć nawet po uzyskaniu długotrwałej normalizacji glikemii po jednoczesnym przeszczepie nerki i trzustki (SPK). Pacjenci po SPK w pierwszym roku po przeszczepie wymagają częściej i kompleksowej oceny okulistycznej ze względu na ryzyko progresji retinopatii. Mimo ograniczeń wynikających ze stanu wyjściowego, ponad połowa pacjentów po SPK (51%) ma ostrość wzroku > 0,6, choć w jednym oku, umożliwiającą samodzielne funkcjonowanie. 47% pacjentów kwalifikowanych do SPK ma widoczne zaniki w linii IS/OS.

SŁOWA KLUCZOWE: retinopatia cukrzycowa, jednoczesny przeszczep nerki i trzustki, SPK, cukrzyca, OCT.

WPROWADZENIE

Liczba chorych na cukrzycę i cierpiących na jej powikłania stale wzrasta. W 2019 roku około 422 mln osób na świecie chorowało na cukrzycę [1], z czego w wieku produkcyjnym (20–64 lata) było około 351,7 mln [2]. W Polsce zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia i Głównego Urzędu Statystycznego w 2018 roku 2,9 mln dorosłych osób miało rozpoznaną cukrzycę, co odpowiada 9,1% populacji dorosłych [3]. Z tej liczby około 5–10% pacjentów ma typ 1 cukrzycy [4]. Odnotowuje się stały wzrost liczby chorych na cukrzycę typu 1 i wynosi on około 2–5% rocz-

nie [5]. Cukrzyca typu 1 spowodowana jest zniszczeniem komórek β trzustki przez proces autoimmunologiczny zapoczątkowany działaniem czynników wyzwalających (środotwiskowych) u osób z predyspozycją genetyczną [6]. Ze względu na młody wiek w momencie rozpoznania i długi czas trwania choroby, przeważająca większość pacjentów z cukrzycą typu 1 rozwija powikłania. Powikłania przelekł dzielimy na makroangiopatie, do których zaliczamy chorobę niedokrwienną serca, miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych i udary, oraz mikroangiopatie – retinopatię, nefropatię i neuropatię.

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Agnieszka Shein, Oddział Okulistyki, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: agnieszka.shein@cskmswia.gov.pl

Cukrzycowa choroba oczu to przede wszystkim retinopatia cukrzycowa i cukrzycowy obrzęk płamki, ale również zaćma, jaskra, podwójne widzenie i problemy z ostrością obrazu związane ze zmianą stopnia uwodnienia soczewki w zależności od poziomu glikemii. W badaniu *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), przeprowadzonym w latach 80. XX wieku, po 20 latach od rozpoznania choroby stwierdzono retinopatię cukrzycową proliferacyjną u około 50% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i u około 25% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 [7, 8]. Mimo upływu ponad 30 lat, znacznemu udoskonaleniu metod kontroli glikemii, jak i diagnostyki okulistycznej oraz wprowadzenia nowych form terapii zarówno w diabetologii, jak i okulistyce, w większości krajów retinopatia cukrzycowa pozostaje najczęstszą przyczyną ślepoty w populacji w wieku produkcyjnym [9].

Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa, *diabetic kidney disease* – DKD) charakteryzuje się początkowym pogrubieniem błony podstawnej włóściwek kłębuszków nerkowych i powiększeniem obszaru mezangium. Prowadzi to do przerostu kłębuszków i nerek oraz do zaburzeń hemodynamiki nerkowej, zwiększonego wydalania albumin w moczu, a następnie do postępującego rozlanego lub ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych z rozwojem zmian cewkowo-śródmiąższowych i upośledzeniem czynności nerek [10]. W badaniach Eurodiab, bazujących na wynikach z ośrodków europejskich, stwierdzono, że mikroalbuminuria występowała u 20,7%, a makroalbuminuria u 8,8% pacjentów z cukrzycą typu 1 [11].

W Polsce około 25% pacjentów leczonych nerkozastępczo stanowią pacjenci z nefropatią cukrzycową i odsetek ten rośnie [12]. W Stanach Zjednoczonych ta grupa pacjentów stanowi prawie 50% leczonych nerkozastępczo [13]. Przeważającą większość stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2. U chorych na cukrzycę typu 1 optymalną metodą leczenia nerkozastępczego jest przeszczepienie nerki i trzustki od zmarłego dawcy. Za najkorzystniejsze rokowniczo uważa się wyprzedzające przeszczepienie nerki i trzustki, czyli przeprowadzone u chorych jeszcze niedializowanych, a także u pacjentów krótko leczonych dializami. Jednoczesne przeszczepienie nerki i trzustki z prawidłową funkcją przeszczepu poprawia przeżycie pacjentów o 7–10 lat w porównaniu z pacjentami po przeszczepie nerki od nieżyjącego dawcy [14, 15].

W grupie pacjentów po przeszczepie trzustki operowanych w Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii CSK MSWiA przeżycie całkowite po roku wynosi 88% oraz 86% po 3 i 5 latach. Przeżycie greftu trzustkowego po roku od transplantacji wynosi 73%, po 3 latach – 72%, po 5 latach – 61%, natomiast przeżycie greftu nerkowego po roku od transplantacji wynosi 87%, po 3 latach – 83% i po 5 latach – 83% [16]. Dane te wyglądają bardzo korzystnie, gdy skonfrontujemy je ze statystykami dotyczącymi dializowanych pacjentów z cukrzycą. Przeżycie 5-letnie dializowanych pacjentów z cukrzycą w latach 2004–2008 w Europie wynosiło około 40–41% [17]. Dla tej grupy pacjentów szczególnie niebezpieczna jest hipotonia śródmiąższowa, wynikająca z nieadekwatnej

reakcji układu naczyniowego na zjawisko hipowolemii [18]. Zwiększa ona ryzyko zgonów z przyczyn sercowych, powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu. Jednocześnie nasila również hipoperfuzję i tak niedokrwionej siatkówki, wywołując całą kaskadę reakcji.

Jedynymi metodami przywracającymi wydzielanie insuliny jest przeszczep trzustki lub wysp trzustkowych. Po raz pierwszy przeszczep trzustki w leczeniu cukrzycy typu 1 został zastosowany 1966 roku [19]. Wprowadzenie cyklosporyny i innych nowoczesnych leków immunosupresyjnych, udoskonalenie technik przechowywania narządów oraz rozpoznawania i leczenia powikłań znacznie poprawiło wyniki. Obecnie wskazania do transplantacji trzustki to: ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy osób trzecich i interwencji medycznej przebiegająca bez objawów prodromalnych lub z nieświadomością hipoglikemii, hiperglikemia powikłana kwasicą, chwiejna cukrzyca przebiegająca z dużymi wahaniami glikemii, szybko postępujące powikłania cukrzycy w stadiach do średniozaawansowanych (retinopatia, nefropatia, neuropatia), kliniczne i emocjonalne problemy ze stosowaniem insulino-terapii. Bezwzględny przeciwwskazaniem do przeszczepu są aktywny proces nowotworowy i infekcja. Wyróżnia się trzy rodzaje transplantacji trzustki: jednoczesne przeszczepienie nerki i trzustki (*simultaneous pancreas kidney transplantation* – SPK), przeszczepienie trzustki po wcześniej wykonanym pomysłnym przeszczepie nerki (*pancreas after kidney* – PAK) przeszczepienie samej trzustki (*pancreas transplantation alone* – PTA). W 1974 roku po raz pierwszy przeprowadzono przeszczepienie wysp trzustkowych, jednak wyniki nie były zadowalające [20]. Wprowadzenie w 2000 roku przez zespół z Edmonton mniej diabetogennego schematu immunosupresji i powtarzane przeszczepienia wysepek od kolejnych dawców poprawiło wyniki. Nadal jednak jedynie 8% chorych nie wymagało podawania insuliny po 5 latach od przeszczepu [21], natomiast 90% chorych przy zastosowaniu insulino-terapii nie miało problemów z kontrolowaniem glikemii i nie wystąpiły u nich epizody ciężkiej hipoglikemii [22].

CEL PRACY

1. Analiza stanu narządu wzroku u pacjentów po SPK operowanych z powodu powikłań cukrzycy typu 1.
2. Analiza stanu narządu wzroku u pacjentów kwalifikowanych do SPK z powodu powikłań cukrzycy typu 1.

MATERIAŁ I METODY

Badanie zostało przeprowadzone w Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii oraz Oddziale Okulistyki CSK MSWiA od stycznia 2016 roku do marca 2020 roku. Grupę badaną stanowiło 37 pacjentów po SPK z powodu powikłań cukrzycy typu 1 oraz 49 pacjentów z cukrzycą typu 1 kwalifikowanych do tej procedury. W Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii CSK MSWiA od 2004 roku wykonuje się SPK.

Od 2016 roku pacjenci kwalifikowani do SPK oraz PTA w trakcie procedury kwalifikacyjnej podlegają kompleksowemu badaniu okulicznemu na Oddziale Okulistyki CSK

MSWiA. Wcześniej badanie okulistyczne często odbywało się w ośrodkach prowadzących. Badanie to obejmuje ocenę ostrości wzroku do dali i bliży z zastosowaniem tablic Snellena, ocenę odcinka przedniego przy użyciu lampy szczelinowej, ocenę stereoskopową odcinka tylnego przy użyciu soczewki Volk Digital Wide Field, pomiar ciśnienia śródgałkowego z zastosowaniem tonometru iCare. Jeśli przejerność ośrodków optycznych pozwalała, wykonuje się kolorowe zdjęcie dna oka, przy zastosowaniu cyfrowej fundus kamery Cannon CX-1, oraz optyczną koherentną tomografię (OCT) płamki przy zastosowaniu aparatu OptoVue, a do badania angio-OCT – aparat AngioVue. Pacjenci wypełniali także ankietę obejmującą informacje o dotychczasowym przebiegu cukrzycy i powikłaniach.

Normalność rozkładu badanych zmiennych ciągłych została sprawdzona testem Shapiro-Wilka. Porównania rozkładów zmiennych dyskretnych w grupach zostały przeprowadzone za pomocą testu χ^2 . Różnice rozkładów zmiennych ciągłych w podziale na dwie grupy zostały sprawdzone testem Manna-Whitneya. Porównania zmiennych ciągłych w podziałach na więcej niż dwie grupy zostały przeprowadzone za pomocą testu ANOVA (dla zmiennych o rozkładzie normalnym) lub testu Kruskala-Wallisa (dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny). Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności 0,05. Wszelkie obliczenia statystyczne zostały wykonane przy użyciu oprogramowania R w wersji 3.6.1.

WYNIKI

Na Oddziale Okulistyki CSK MSWiA od stycznia 2016 roku do marca 2020 roku przebadano według wyżej wymienionego schematu badania okulistycznego 37 pacjentów po SPK. Średni wiek pacjentów w tej grupie wynosi 38,49 roku, najmłodszy pacjent w trakcie przeszczepu miał 23 lata, a najstarszy 62. Średni czas trwania cukrzycy to 26,58 roku (8–40 lat), a średni czas od rozpoznania retinopatii cukrzycowej to 9 lat (1–30 lat). 31 pacjentów (84%) było dializowanych przed przeszczepem. Leczonych fotokoagulacją laserową przed przeszczepem było 31 (84%) pacjentów, a jedynie 2 nie było i 4 nie potrafiło odpowiedzieć na to pytanie. U 8 pacjentów (22%) stwierdzono ostrość wzroku < 0,1 w obu oczach, stanowiącą poważne upośledzenie możliwości wykonywania codziennych czynności. Natomiast ostrość wzroku $\geq 0,6$ w obu oczach miało 10 pacjentów (27%), a choć w jednym oku 19 (51%) (tabela I).

Wykonanie badania OCT plamek wymaga przejrzystych ośrodków optycznych, dlatego w grupie pacjentów z zaawansowaną cukrzycą powikłaną cukrzycową chorobą oka często występuje problem z wykonaniem tego badania. W badanej grupie pacjentów po SPK nie można było wykonać badania OCT u 6 pacjentów w obu oczach i u 7 w jednym oku. Dwoje pacjentów było po enukleacji, jeden stracił gałkę z powodu urazu perforującego, natomiast drugi z powodu powikłań związanych z cukrzycową chorobą oka, jedna gałka była w dużym zaniku i pacjent stosował epiprotezę. Wśród pacjentów, u których wykonano badanie OCT, u 14 stwierdzono zaniki w linii połączenia wewnętrznych/zewnętrznych segmentów fo-

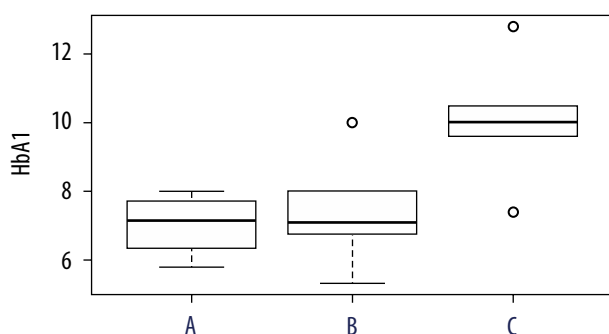
Tabela I. Badanie po przeszczepie pacjentów po SPK

	Wszyscy	< 1 roku po Tx	> 1 roku po Tx
Liczba pacjentów	37	20	17
Wiek (lata)			
średnia	38,49	39,1	37,76
min.	23	25	23
maks.	62	62	52
Czas trwania cukrzycy (lata)			
średnia	26,58	28,53	24,5
min.	8	17	8
maks.	40	40	37
Laseroterapia przed Tx	31	19	12
Dializy przed Tx	31	15	16
Ostrość wzroku			
< 0,1 w obu oczach	8	5	5
$\geq 0,6$ w obu oczach	10	7	3
$\geq 0,6$ w jednym oku	9	6	3
OCT			
zaniki fotoreceptorów			
w obu oczach	14	9	5
w jednym oku	12	6	6
Obrzęk			
w obu oczach	0	0	0
w jednym oku	4	4	0
tylko niewielkie zmiany			
w obu oczach	2	1	1
w jednym oku	5	4	1
Retinopatia grading			
NPDR			
w obu oczach	15	7	8
w jednym oku	6	5	1
PDR			
w obu oczach	6	4	2
w jednym oku	6	5	1

SPK – jednoczesny przeszczep nerki i trzustki; Tx – przeszczep; OCT – optyczna koherentna tomografia; NPDR – retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna; PDR – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna

toceptorów (linii IS/OS) w obu oczach, a u 12 – w jednym oku. W oczach, w których nie wykonano badania OCT ze względu na występowanie keratopatii, zaćmy lub wylewów w komorze ciała szklonego, można również spodziewać się występowania patologii w obrębie płamki.

W grupie pacjentów będących rok i więcej po SPK (17 pacjentów) jedynie jeden pacjent miał wynik badania OCT zbliżony do prawidłowego w obu oczach i jeden pacjent w jednym oku. U tych pacjentów stwierdzono również prawidłowe wyniki poziomu kreatyniny po przeszczepie.



Rycina 1. A) Bez zaników w linii IS/OS. B) Zaniki w linii IS/OS w jednym oku. C) Zaniki w linii IS/OS w obu oczach

Analizując oczy, w których wykonano badanie OCT (55 oczu), stwierdzono występowanie zaników w siatkówce centralnej w 40 oczach (72%). Obrzęk płamki występował w 4 oczach (7%) i był związany z występowaniem błon niasiatkówkowych.

W grupie pacjentów po SPK stwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy występowaniem zaników w linii fotoreceptorów i w linii RPE w badaniu OCT płamek po przeszczepie a poziomem HbA1c w badaniu przed przeszczepem. Zależność sprawdzono testem Annowa. U pacjentów, u których występowały zaniki w linii IS/OS, średni poziom HbA1c przed przeszczepem wyniósł 10,06% ($\pm 1,936$), pod-

Tabela II. Pacjenci badani przed i po SPK

Lp.	Vod	Vos	OCT OP	OCT OL	Retinopatia OP	Retinopatia OL	inne	
Pacjenci badani przed SPK								
1.	BJ	0,7	0,5	prawidłowy profil dołka, niewielkie zaniki	splaszczony profil dołka, zaniki	PDR wysokiego ryzyka	PDR umiarkowana, NVE w okolicy płamki	brak laseroterapii
2.	JM	0,8	0,9	prawidłowy profil, niewielkie zaniki	norma	naczynia wąskie, PRP	naczynia wąskie, PRP	Fako OPL, PPV OP
3.	MT	0,3	0,4	splaszczony dołek, zaniki	splaszczony dołek, zaniki	naczynia wąskie, PRP	naczynia wąskie, PRP	Fako OP, PPV OPL
4.	ML	0,9–1	1	niewielki obrzęk i pocz. zaniki	prawidłowy profil, pocz. zaniki	naczynia zwężone, PRP	naczynia zwężone, PRP	
5.	DP	b.p.s.	r.r.p.o.	keratopatia, brak dost. wglądu	ogromna proliferacja, odwarstwienie	PDR ciężkie, o.s. trakcyjne, PRP	PDR ciężkie, o.s. trakcyjne, PRP	PPV OP olej
6.	DS.	0,8	–	DME, ERM, zaniki	brak gałki	PDR wysokiego ryzyka, błony 4 kw., PRP	brak gałki	OL – enukleacja, stan po PPV
7.	KK	r.r.p.o.	0,15	obrzęk, błony prolif., zaniki	ERM, DME, zaniki	PDR, pozamykane naczynia, błada t. n. II, PRP	PDR, pozamykane naczynia, PRP	PPV OP olej
8.	SD	1	0,7	profil norma, hipoperfuzja	ERM, obrzęk, hipoperfuzja	NPDR łagodna, naczynia zwężone, PRP	PDR umiarkowana, awaskularne błony, PRP	
Pacjenci badani po SPK								
1.	BJ	0,7	0,5	zniesiony profil dołka, niewielkie zaniki	splaszczony profil dołka, zaniki	PDR wysokiego ryzyka	PDR umiarkowana, NVE w okolicy płamki, NVD	rubeoza tęczęwki
2.	JM	1	1	niewielkie zaniki	niewielkie zaniki	naczynia wąskie, mikroaneuryzmaty, PRP	naczynia wąskie, mikroaneuryzmaty, PRP	
3.	MT	0,3	0,2	splaszczony dołek, zaniki	splaszczony dołek, zaniki	naczynia wąskie, PRP	naczynia wąskie, bez aktywnych zmian, PRP	zaćma OL
4.	ML	0,9–1	1	niewielki obrzęk, pocz. zaniki	prawidłowy profil, pocz. zaniki	PDR łagodna, IRMA, NVE, PRP	PDR łagodna, IRMA, NVE, PRP	
5.	DP	b.p.s.	r.r.p.o.	brak wglądu	odwarstwienie	odwarstwienie	odwarstwienie	PPV OL olej
6.	DS.	0,9	–	zaniki, ERM, trakcje	brak gałki	PDR, bł. prolif. beznaczyniowe 4 kw., PRP	brak gałki	
7.	KK	w.p.s.	0,01	brak wglądu	zaniki, otwór warstwowy, DME	brak wglądu	pozamykane naczynia, błada tarczy	zaćma dojrzała OP
8.	SD	0,8	0,6	splaszczony dołek, zaniki	splaszczony dołek, zaniki	NPDR, ERM, poj. wybr., PRP	awaskularne bł. prolif. 3 kw., PRP	

b.p.s. – bez poczucia światła; bł. prolif. 3 kw. – błony proliferacyjne w 3 kwadrantach; DME – cukrzycowy obrzęk płamki; ERM – membrana epiretinalna; IRMA – śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe; NPDR – retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna; OL – oko lewe; OP – oko prawe; o.s. – odwarstwienie siatkówki; PDR – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna; pocz. – początkowa; poj. wybr. – pojedyncze wybroczyny; PPV – pars plana witektonia; PRP – optyczna koherentna tomografia; r.r.p.o. – ruch ręki przed okiem; SPK – jednoczesny przeszczep nerki i trzustki; w.p.s. – wątpliwe poczucie światła

czas gdy w grupie pacjentów z zanikami w linii IS/OS w jednym oku, średni poziom HbA1 przed przeszczepem to 7,41 ($\pm 1,469$), a w grupie pacjentów bez widocznych zaników w linii IS/OS w badaniu OCT strukturalnym to 7,02 ($\pm 0,932$) (rycina 1).

W badanej grupie pacjentów po SPK, zarówno pacjenci będący w pierwszym roku od przeszczepu, jak i pacjenci będący rok i dłużej po przeszczepie, osiągnęli prawidłowe wyniki HbA1. Tylko 2 pacjentów miało poziom HbA1 $> 7,0\%$ (1 w grupie < 1 roku po SPK i 1 w grupie ≥ 1 rok po SPK).

Analizowano stan retinopatii cukrzycowej u wszystkich pacjentów po SPK, z ograniczeniami przedstawionymi powyżej. Stwierdzono nieproliferacyjną retinopatię cukrzycową (NPDR) w obu oczach u 15 pacjentów (40,5%), a w jednym oku u 6 pacjentów (16%). Natomiast retinopatia proliferacyjna występowała u 12 pacjentów (32%), w obu oczach u 6 pacjentów i w jednym oku u 6 pacjentów (16%) (tabela I).

Przebadano 71 oczu, pełna panfotokoagulacja została wykonana w 46 oczach, a w 14 oczach wykonano częściową laseroterapię. Tylko 1 pacjent (8 lat po SPK) nie miał wykonanej laseroterapii. Stwierdzono u niego retinopatię nieproliferacyjną łagodną w obu oczach (jedynie pojedyncze mikroaneuryzmaty).

W grupie pacjentów po SPK 17 pacjentów (46%) było po operacji zaćmy, w tym 13 (35%) miało operowane oba oczy. Zaćma występowała u 11 pacjentów (30%), w tym obuoczna u 6 pacjentów (16%).

Ośmioro pacjentów (15 oczu) zbadaliśmy okulistycznie wg wyżej przedstawionego schematu przed przeszczepem i w okresie do 12 miesięcy po przeszczepie (tabela II). Jeden z pacjentów w badanej grupie był jednooczny, ze względu na enukleację drugiej gałki ocznej z powodu jaskry wtórnej, która rozwinęła się po witrektomii z endotamponadą olejem silikonowym, przeprowadzonej z powodu zaawansowanej retinopatii cukrzycowej. Poprawę widzenia odnotowano w 3 oczach (20%), stabilizację w 7 oczach (47%) i pogorszenie w 5 oczach (33%). W tej grupie, 7 pacjentów (87,5%) miało wykonaną panfotokoagulację (13 oczu). W 3 oczach, pomimo wykonanej laseroterapii, widoczne były zmiany świadczące o aktywności retinopatii, takie jak mikroaneuryzmaty, śródsiatkóvkowe nieprawidłowości naczyń, aktywna neowaskularyzacja (gęsto rozgałęziające się neowaskularne naczynia o zachowanym przepływie). U pacjenta, który nie miał wykonanej laseroterapii siatkówki, widoczne były aktywne zmiany w obu oczach. Został on skierowany na laseroterapię do ośrodka w miejscu zamieszkania (ze względu na znaczną odległość), ale laseroterapia nie została wykonana przed przeszczepem. W badaniu po przeszczepie aktywne zmiany były widoczne w 10 oczach (66,7%). U pacjenta, który nie miał wykonanej laseroterapii, ostrość wzroku i stopień zaawansowania retinopatii (umiarkowana PDR) pozostały stabilne, ale widoczny był wzrost ilości aktywnych zmian.

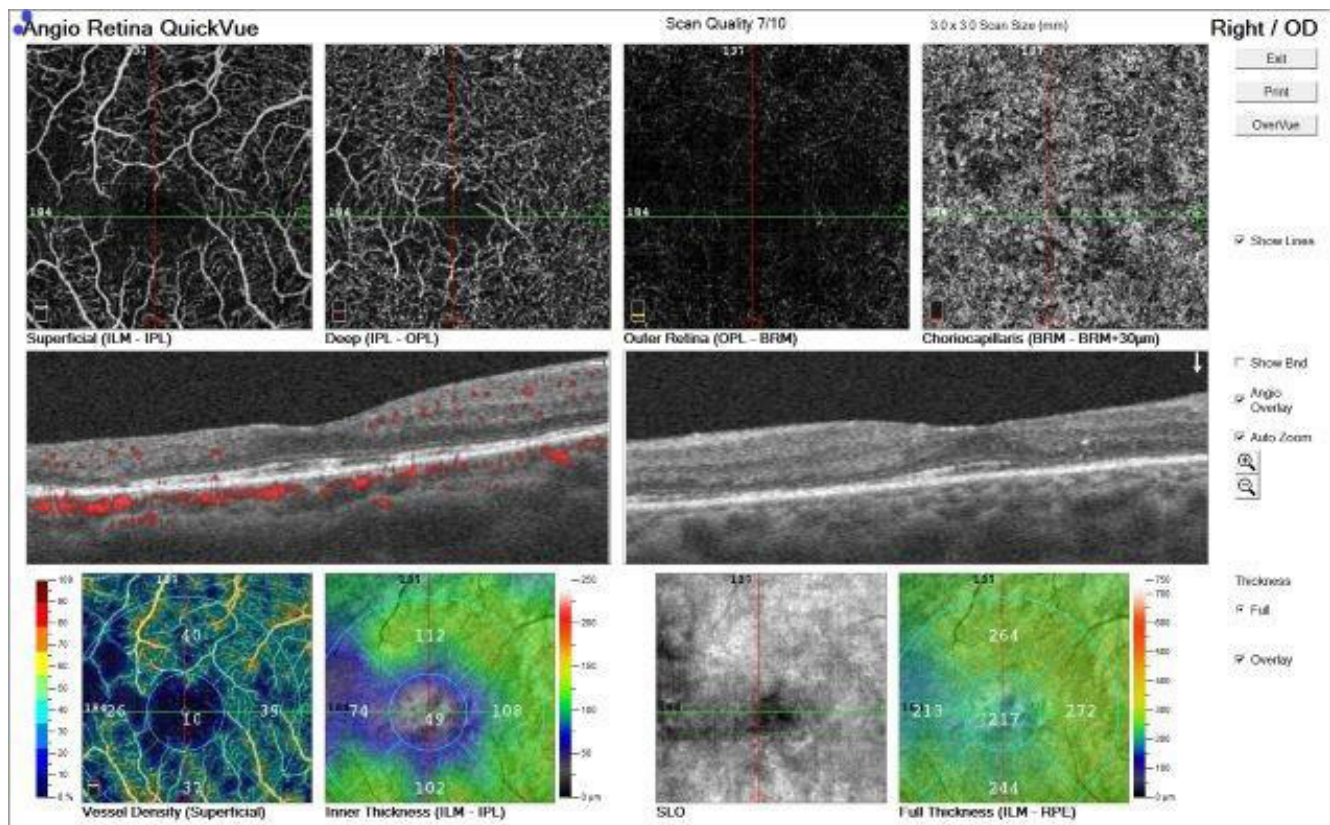
Wśród pacjentów badanych w ośrodku autorów niniejszej pracy przed przeszczepem i po przeszczepie badanie OCT przed przeszczepem można było wykonać w 13 oczach,

aż w 10 (77%) stwierdzono zaniki w różnym stopniu nasilenia w linii fotoreceptorów. Jedynie w 2 oczach w badaniu przed przeszczepem obraz badania OCT strukturalnego był zbliżony do normy, natomiast w oku, w którym można było

Tabela III. Pacjenci kwalifikowani do SPK

Liczba pacjentów	49
Wiek (lata)	38,73l (26–60)
Czas trwania cukrzycy (lata)	26,04l (5–54)
Laseroterapia przed Tx	41
Dializy przed Tx	
hemodializy	32
otrzewnowe	4
Ostrość wzroku	
$< 0,1$ w obu oczach	2
$\geq 0,6$ w obu oczach	17
$\geq 0,6$ w jednym oku	15
OCT	
zaniki fotoreceptorów	
w obu oczach	11
w jednym oku	19
DME	
w obu oczach	2
w jednym oku	11
Tylko niewielkie zmiany	
w obu oczach	13
w jednym oku	10
Retinopatia grading	
Bez cech retinopatii	1
NPDR w obu oczach	18
w jednym oku	6
PDR w obu oczach	22
w jednym oku	10
PDR wysokiego ryzyka	
w obu oczach	9
w jednym oku	7
Soczewka PC	
w obu oczach	3
w jednym oku	10
Soczewka własna	
przezierna w obu oczach	13
w jednym oku	12
zaćma w obu oczach	5
w jednym oku	9

SPK – jednoczesny przeszczep nerki i trzustki; Tx – przeszczep; OCT – optyczna koherentna tomografia; DME – cukrzycowy obrzęk płamki; NPDR – retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna; PDR – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna



Rycina 2. Angio-OCT pacjentki kwalifikowanej do SPK. Zaburzenia (ubytki) w powierzchniowym i głębokim splocie naczyń włosniczkowych siatkówki, poszerzenie strefy awaskularnej

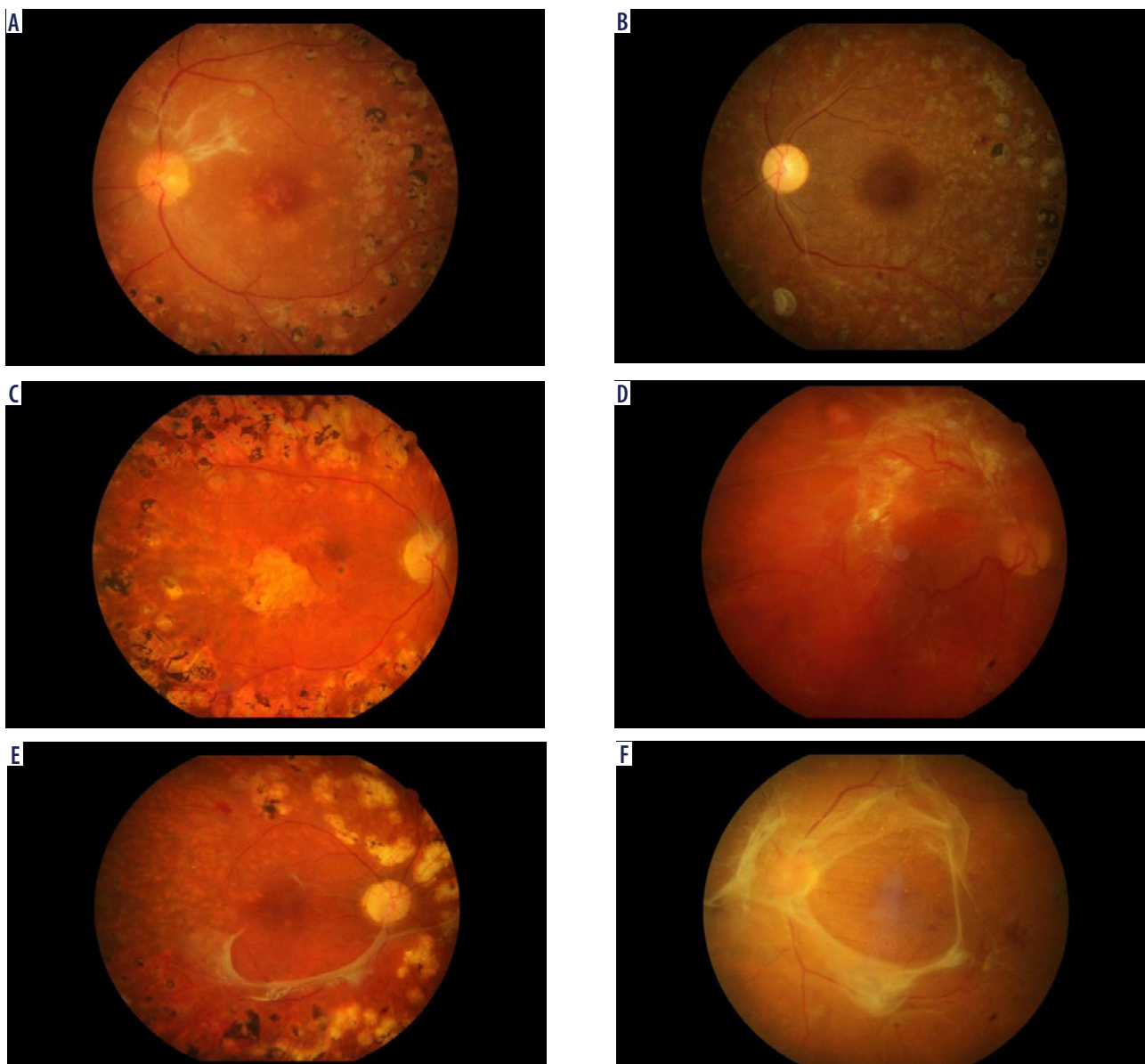
wykonać badanie angio-OCT, była widoczna hipoperfuzja. W badaniu po przeszczepie w obu tych oczach uwidoczniły się zaniki w linii IS/OS. Badanie OCT po przeszczepie było możliwe do wykonania w 12 oczach, zaniki w linii IS/OS stwierdzono we wszystkich 12 oczach (100%).

W ramach badań kwalifikacyjnych przed przeszczepem nerki i trzustki przebadano 49 pacjentów z cukrzycą typu 1. Średni wiek pacjentów wynosił 38,73 roku (tabela III), a średni czas od rozpoznania cukrzycy 26,04 roku. Trzydziestu sześciu pacjentów (73%) w trakcie kwalifikacji było dializowanych, większość – 32 pacjentów (65%) miało regularne hemodializy i 4 pacjentów (8%) było dializowanych otrzewnowo. Czterdziestu jeden pacjentów (84%) w tej grupie było poddanych wcześniejszej laseroterapii siatkówki. Spośród całej grupy 1 osoba nie miała widocznych cech retinopatii cukrzycowej w badaniu stereoskopowym dna oka i jest to pacjent z cukrzycą typu 1 i agenezją nerki lewej, u którego niewydolność jedynej nerki nie była wynikiem rozwoju nefropatii cukrzycowej. Natomiast u 32 pacjentów (65%) stwierdzono proliferacyjną retinopatię cukrzycową, w tym w obu oczach u 22 (45%). Dziewięciu pacjentów (18%) miało retinopatię proliferacyjną wysokiego ryzyka w obu oczach i 7 (14%) w jednym oku. Ostrość wzroku 0,6 lub lepiej w obu oczach miało 17 (35%) pacjentów, a w jednym oku 15 (31%). Ostrość wzroku < 0,1 w obu oczach stwierdzono tylko u 2 (4%) pacjentów. 13 (26%) pacjentów było po operacji zaćmy, z czego 3 miało sztuczne soczewki w obu oczach.

Przeźne soczewki w obu oczach miało jedynie 13 (26%) pacjentów. Zaćmę stwierdzono u 14 (28%) pacjentów, w tym u 5 (10%) obuoczną. W 85 oczach wykonano badanie OCT, w 40 oczach (47%) stwierdzono zaniki w linii IS/OS. W 15 oczach (18%) obraz plamki w strukturalnym badaniu OCT był zbliżony do prawidłowego, natomiast w oczach, w których można było wykonać również angio-OCT, stwierdzano hipoperfuzję w plamce.

DYSKUSJA

W opisywanym badaniu w grupie pacjentów po SPK, uwidoczniła się statystycznie znamienna zależność pomiędzy występowaniem zaników w linii połączeń wewnętrznych/zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (IS/OS) w badaniu OCT plamek a poziomem HbA1 w badaniu przed przeszczepem. Zależność ta dowodzi, jak istotna dla zahamowania rozwoju retinopatii cukrzycowej jest prawidłowa kontrola glikemii. Powtarzające się przez wiele lat epizody hiperglikemii powodują trwałe uszkodzenia w obrębie siatkówki. Hiperglikemia aktywuje szlak polioliowy, doprowadzając do kumulacji sorbitolu, co prowadzi do stresu osmotycznego, spadku aktywności pompy sodowo-potasowej oraz wyczerpania innych mechanizmów antyoksydacyjnych, a siatkówka jako tkanka neuronaczyniowa (składa się w 5% z naczyń krwionośnych i w 95% z neuronów i komórek glijowych [23]) jest bardzo wrażliwa na stres oksydacyjny [24, 25]. Hiperglikemia doprowadza również do syntezy czynników wzrostu, apoptozy



Rycina 3. Przykładowe zdjęcia dna oka pacjentów kwalifikowanych do SPK. **A)** Błony proliferacyjne na tarczy; wąskie częściowo pozamykane tętnice, makulopatia, panfotokoagulacja. **B)** Wąskie częściowo pozamykane tętnice, intensywna panfotokoagulacja także w obrębie arkad. **C)** Blizna obejmująca plamkę. **D)** Unaczynione błony proliferacyjne wzdłuż arkad obejmujące plamkę. **E)** Awascularna błona proliferacyjna wzdłuż dolnej arkady, proliferacje przed plamkowe. **F)** Błona proliferacyjna na tarczy, wzdłuż arkad i skroniowo od plamki, z licznymi trakcjami, ERM powodująca „pomarszczenie” powierzchni siatkówki w plamce

neuronów, gromadzenia końcowych produktów glikozylacji AGEs (*advanced glycation end-products*) oraz aktywacji kinazy białkowej C. W konsekwencji dochodzi do trwałego uszkodzenia neuronów, utraty perycytów, niekontrolowanego wzrostu endotelium i pogrubienia błony podstawnej [23]. Należy podkreślić, że do wszystkich tych uszkodzeń dochodzi zanim zaczniemy widzieć jakiegokolwiek zmiany na dnie oka.

Przeszczepienie trzustki pozwala uzyskać normalizację glikemii i prawidłowe stężenie HbA1C bez konieczności insulinoterapii, a także pozwala uniknąć niebezpieczeństwa hipoglikemii [26]. Przeszczepiona trzustka zachowuje pulsacyjny charakter wydzielania insuliny, powraca również sekrecja glukagonu w odpowiedzi na hipoglikemię [27]. Przywrócenie sekrecji insuliny wpływa korzystnie na neuropatię autono-

miczną, co przejawia się poprawą odpowiedzi hormonalnej na hipoglikemię, poprawą w zakresie zmienności rytmu serca, czasu opróżniania żołądka i regulacji temperatury skóry [14]. Obserwuje się również korzystny wpływ na gospodarkę lipidową, obniżenie stężenia trójglicerydów i frakcji LDL-cholesterolu, a podwyższenie stężenia HDL-cholesterolu.

Przeważa pogląd, że przeszczep trzustki wpływa korzystnie na leczenie retinopatii cukrzycowej, jeśli jest wcześniej przeprowadzony. W badaniach na szczurach z indukowaną cukrzycą stwierdzono, że we wczesnym etapie dochodzi do uszkodzenia perycytów i komórek endotelium w kapilarach siatkówki. Poprawę stanu naczyń włosniczkowych w obrębie powierzchownej i głębokiej sieci oraz zmniejszenie częstości występowania zaćmy obserwowano jedynie u tych szczurów,

u których przeszczep został wykonany wcześniej (2 tygodnie od indukcji cukrzycy). W grupie z przeszczepem późnym (12 tygodni od indukcji cukrzycy) nie obserwowano poprawy w stanie naczyń ani redukcji występowania zaćmy [28].

Wyniki badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy przemawiają za tą opinią. W grupie pacjentów po SPK stwierdzono aż u 72% pacjentów występowanie zaników w siatkówce centralnej, u 14% cukrzycowy obrzęk płamki. Można przypuszczać, że w przeważającej większości oczu, w których nie mogliśmy wykonać badania, ze względu na brak przezierności ośrodków optycznych, również występują znaczne uszkodzenia w biegunie tylnym, a uszkodzenie fotoreceptorów występowało już przed przeszczepem.

W grupie pacjentów kwalifikowanych do SPK zaniki w linii fotoreceptorów w badaniu OCT strukturalnym stwierdziliśmy w 47% oczu, a jedynie w 18% oczu obraz płamki w strukturalnym OCT był zbliżony do prawidłowego. U pacjentów z cukrzycą w przypadkach, gdy w badaniu OCT strukturalnym widać prawidłowy obraz płamki, a dno oka w badaniu stereoskopowym jest w normie, w angio-OCT często obserwuje się hipoperfuzję w płamce. Badanie angio-OCT jest bardzo czułą metodą wykrywania wczesnych zmian w siatkówce w przebiegu retinopatii cukrzycowej (rycina 2). Uszkodzenie naczyń siatkówki w przebiegu cukrzycy jest stosunkowo dobrze poznane, znacznie mniej wiadomo o patomechanizmie uszkodzenia neuronów siatkówki – atrofii komórek zwojowych i degeneracji w obrębie warstwy jądrzastej wewnętrznej, które rozpoczynają się bardzo wcześnie i wyprzedzają zmiany naczyniowe [29–31]. Jeśli zmiany w płamce są znaczne, to normalizacja glikemii, ciśnienia tętniczego oraz gospodarki lipidowej nie będzie mogła wpłynąć na poprawę widzenia (rycina 3). Pomimo tych wszystkich ograniczeń, ostrość wzroku umożliwiającą samodzielne funkcjonowanie $\geq 0,6$ choć w jednym oku, miała ponad połowa pacjentów (51%). Natomiast ostrość wzroku $< 0,1$ w obu oczach stwierdzono u 22%.

W grupie pacjentów badanych w ośrodku autorów przed przeszczepem i w czasie pierwszego roku po SPK (8 pacjentów) poprawę widzenia odnotowano w 20%, stabilizację w 47% i pogorszenie w 33% oczu. Niestety, ze względu na znaczne odległości od miejsca zamieszkania do naszego ośrodka i często trudności z poruszaniem się związane ze stanem ogólnym i sytuacją życiową pacjentów, była to nieliczna grupa. W tej grupie pacjentów aktywne cechy retinopatii cukrzycowej widoczne były w 33% oczu przed przeszczepem, a w badaniu po przeszczepie w 67% oczu. Obserwacja ta jest zgodna z wnioskami z badania *Diabetes Control and Complications Trial*, że obniżenie wartości HbA1 do poziomu prawidłowego w pierwszym roku zwiększa ryzyko progresji retinopatii, a dopiero po 3 latach od wprowadzenia ścisłej kontroli glikemii stwierdzono 54-procentową redukcję ryzyka znaczącej progresji retinopatii [32]. Wnioskiem z badania DCCT jest konieczność dokładnej kontroli okulistycznej w trakcie intensyfikacji leczenia cukrzycy [33]. Badanie autorów niniejszej pracy także potwierdza ten wniosek. Pacjenci po SPK osiągają bardzo dobrą kontrolę glikemii i w pierwszym roku po przeszczepie często obserwuje się wzrost ilości aktywnych zmian związanych z retinopatią

cukrzycową, dlatego konieczna jest wtedy dokładna kontrola okulistyczna i ewentualnie uzupełnianie fotokoagulacji. Aby zmniejszyć ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej po przeszczepie trzustki, wskazana jest stabilizacja stanu siatkówki w okresie przygotowania pacjenta do przeszczepu, poprzez zastosowanie fotokoagulacji i/lub terapii anty-VEGF.

Wyniki badań oceniających wpływ przeszczepu trzustki na stan retinopatii cukrzycowej są niejednoznaczne, a korzystne efekty są zwykle widoczne po dłuższym czasie obserwacji. W badaniu porównującym pacjentów po SPK, u których funkcja graftu trzustkowego była prawidłowa (22 pacjentów), z pacjentami, u których przeszczep trzustki zakończył się niepowodzeniem (16 pacjentów), stwierdzono brak różnic w progresji retinopatii w ciągu pierwszych 2 lat obserwacji [34]. Ramsay i wsp. wyciągnęli wniosek, że udany przeszczep trzustki i wynikająca z niego normoglikemia nie odwraca uszkodzeń związanych z retinopatią cukrzycową ani nie zabezpiecza przed jej progresją. Natomiast Ulbig i wsp. w badaniu uwzględniającym dłuższą ocenę pacjentów (średnio > 3 lat, nawet do 6 lat) uzyskali poprawę widzenia u 32% pacjentów, stabilizację u 46% i pogorszenie u 22% [35]. Königsrainer i wsp. porównywali grupę 30 pacjentów po SPK z grupą kontrolną 15 pacjentów po SPK, u których doszło do odrzucenia trzustki, stwierdzili w 73% oczu u pacjentów po udanym przeszczepie trzustki i nerki stabilizację retinopatii, w 8,8% poprawę, a pogorszenie w 17,7%. Swoją pracę podsumowali wnioskiem, że udany przeszczep trzustki pozytywnie wpływa na leczenie retinopatii cukrzycowej [36]. Również inni badacze potwierdzili pozytywny wpływ udanego przeszczepu trzustki na stabilizację lub poprawę retinopatii cukrzycowej [37–39].

Aby osiągnąć poprawę widzenia, przeszczep musi być przeprowadzony, zanim powstaną nieodwracalne uszkodzenia w obrębie siatkówki. Obecnie większość przeszczepów jest wykonywana u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy najczęściej mają bardzo zaawansowaną retinopatię cukrzycową. Należy pamiętać o tym, że do pierwotnych zmian leżących u podłoża retinopatii – uszkodzenia neuronów i patologicznej przebudowy naczyń włosnaczkowych – dochodzi, zanim zaczną być widoczne pierwsze mikroaneuryzmaty. Pogarszająca się funkcja nerek (wzrost kreatyniny, utrata albumin, nasilenie dysfunkcji komórek śródbłonna, narastający stres oksydacyjny) powoduje przyspieszenie kaskady uszkodzeń w obrębie neuronów siatkówki, jak również sieci naczyń włosnaczkowych. W cukrzycy dochodzi jednocześnie do zaburzeń w głębokiej sieci włosnaczkowej siatkówki (co jest widoczne w badaniu angio-OCT) oraz do zaburzeń w krążeniu naczyńwłokowym w związku z uszkodzeniem mechanizmów autoregulacji, co powoduje narastający deficyt tlenowy fotoreceptorów i ich postępujące uszkodzenie [40].

Większość pacjentów ma wykonaną panfotokoagulację przed przeszczepem, często jest ona bardzo intensywna i obejmuje strefę w obrębie arkad. Badanie *The Diabetic Retinopathy Study* wykazało, że u pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową właściwa i wykonana w odpowiednim czasie laseroterapia redukuje ryzyko ciężkiej utraty widzenia o co najmniej 50% [41]. Trzeba jednak pamiętać również o nega-

tywnych skutkach panfotokoagulacji, takich jak: narastanie obrzęku płamki [42, 43], znaczne ograniczenie obwodowego pola widzenia, upośledzenie widzenia barwnego [44, 45] i nocnego [46] oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Wielu pacjentów przed przeszczepem jest już po operacji zaćmy i/lub witrektomii. Zakres możliwej poprawy jest mocno ograniczony poprzez wcześniejsze znaczne i w dużej części nieodwracalne uszkodzenia narządu wzroku.

PODSUMOWANIE

Od lat toczy się dyskusja, czy udany przeszczep nerki i trzustki wpływa na poprawę lub stabilizację w obrębie narządu wzroku. Z przeprowadzonego przez nas badania możemy wyciągnąć wniosek, że wyjściowy stan pacjentów w kluczowy sposób wpływa na możliwe do osiągnięcia rezultaty. W grupie pacjentów po SPK stwierdziliśmy statystycznie znamiennej zależność pomiędzy występowaniem zaników w linii IS/OS w badaniu OCT plamek po przeszczepie a poziomem HbA1 w badaniu przed przeszczepem. A w grupie pacjentów kwalifikowanych do SPK stwierdziliśmy w 47% oczu w badaniu OCT strukturalnym zaniki w linii IS/OS, a w oczach bez widocznych zmian w strukturalnym badaniu OCT widoczne jest poszerzenie strefy awaskularnej i zaniki kapilar w obrębie głębokiego spłotu włócniczek siatkówki.

Mimo tych ograniczeń ponad połowa pacjentów po SPK (51%) ma ostrość wzroku > 0,6, choć w jednym oku, umożliwiającą swobodne samodzielne funkcjonowanie, a w obu oczach 27%. Słabą ostrość wzroku < 0,1 w obu oczach, sta-

nowiącą poważne upośledzenie wykonywania codziennych czynności stwierdziliśmy u 22% pacjentów po SPK.

WNIOSKI

1. Poziom HbA1 przed SPK jest skorelowany z uszkodzeniami w linii IS/OS w badaniu OCT po przeszczepie. Zmiany w siatkówce wynikające ze złej kontroli cukrzycy przed przeszczepem determinują możliwą do osiągnięcia ostrość wzroku nawet po osiągnięciu długotrwałej normalizacji glikemii po przeszczepie.

2. Pacjenci po SPK w pierwszym roku po przeszczepie wymagają częstej i kompleksowej oceny okulistycznej ze względu na ryzyko progresji retinopatii. Aby zmniejszyć ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej po przeszczepie trzustki, wskazana jest stabilizacja stanu siatkówki w okresie przygotowania pacjenta do przeszczepu, poprzez zastosowanie fotokoagulacji i/lub terapii anty-VEGF.

3. Mimo ograniczeń wynikających ze stanu wyjściowego, ponad połowa pacjentów po SPK (51%) ma ostrość wzroku > 0,6, choć w jednym oku, umożliwiającą swobodne samodzielne funkcjonowanie.

4. Pacjenci kwalifikowani do SPK poza nefropatią cukrzycową mają retinopatię cukrzycową, w badaniu OCT zmiany w płamkach – hipoperfuzję widoczną w badaniu angio-OCT, a prawie połowa zaniki w linii IS/OS.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Dostępne na: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (data dostępu: 20.07.2020 r.).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019. Dostępne na: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (data dostępu: 20.07.2020 r.).
3. Narodowy Fundusz Zdrowia o zdrowiu. Cukrzyca. Dostępne na: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf (data dostępu: 20.07.2020 r.).
4. Levy D. Praktyczna opieka diabetologiczna. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2013: 7-31.
5. Dhaliwal R, Weinstock R. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. *Diabetes Spectr.* 2014; 27: 9-20.
6. Sieradzki J, Płaczkiwicz-Jankowska E. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2019/20. Medycyna Praktyczna, Karków 2020: 876.*
7. Klein R, Klein BE, Moss SE i wsp. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE i wsp. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019: 36. https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (data dostępu: 20.07.2020 r.).
10. Czekalski S. Nefropatia cukrzycowa. W: Książek A, Rutkowski B (red.). *Nefrologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004: 346-371.*
11. EURODIAB Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285.
12. Rutkowski B. Epidemiologia chorób nerek w populacji chorych na cukrzycę. W: Franek E, Grzeszczak W, Kokot F (red.). *Nefrodiabetologia. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2015.*
13. United States Renal Data System: 2012, USRDS 2014, Annual Data Report; Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Diabetic and Digestive and Kidney Disease. Bethesda 2010.
14. Larsen L. Pancreas Transplantation: Indications and Consequences. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 919-946.
15. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI i wsp. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290: 2817-2823.
16. Durlik M, Baumgart K. Przeszczepienie trzustki oraz izolowanych wysp trzustkowych w leczeniu cukrzycy. W: Franek E, Grzeszczak W, Kokot F (red.). *Nefrodiabetologia. Wyd. III. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2015.*
17. Kramer A, Pippias M, Stel V i wsp. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J* 2016; 9: 457-469.
18. Kopeć J, Sułowicz W. Leczenie nerkozastępcze w nefropatii cukrzycowej. *Diabetol Prak* 2003; 4: 21-25.

19. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK i wsp. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
20. Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ i wsp. Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 1977; 9: 233-236.
21. Ryan EA, Paty BW, Senior PA i wsp. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
22. Gołębiowska J, Witkowski P, Dębska-Ślizień A. Przeszczepienie wysp trzustkowych. *Forum Nefrol* 2018; 11: 24-32.
23. Bughi S, Bessman A, Shaw S. Understanding diabetic retinopathy and its visual implications. W: Boyd S, Girah A, Pelayes DE. *Diagnostic and Treatment of Diabetic Retinopathy Jaypee – Highlights Medical Publishers, INC* 2010: 1-20.
24. Balasubramanyan M, Rema M, Premanand C. Biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Curr Sci* 2002; 83: 1506-1514.
25. Karpińska A, Gromadzka G. Stres oksydacyjny i naturalne mechanizmy antyoksydacyjne – znaczenie w procesie neurodegeneracji. Od mechanizmów molekularnych do strategii terapeutycznych. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 45-53.
26. Ryan EA, Bigam D, Shapiro AM. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 1-7.
27. Milczarczyk A, Durlik M, Franek E. Przeszczepienie trzustki i wysp trzustkowych w leczeniu cukrzycy typu 1. *Post N Med* 2007; 5: 165-167.
28. Spadella CT, Machado JLM, Lerco MM i wsp. Temporal relationship between successful pancreas transplantation and control of ocular complications in alloxan-induced diabetic rats. *Transplant Proc* 2008; 40: 518-523.
29. Barber AJ, Lieth E, Khin SA i wsp. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.
30. Verma A, Rani PK, Raman R i wsp. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectra domain optical coherence tomography (SD-OCT) Study in individuals with diabetes, but not diabetic retinopathy. *Eye* 2009; 23: 1824-1830.
31. Ng DS, Chiang PP, Tan G i wsp. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: 243-250.
32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J i wsp. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
33. Santiago JV. Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1993; 42: 1549-1554.
34. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE i wsp. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208-214.
35. Ulbig M, Kampik A, Thureau S i wsp. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 242-245.
36. Königsrainer A, Miller K, Steurer W i wsp. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia* 1991; 34 Suppl 1: S86-88.
37. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M i wsp. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int* 2005; 18: 619-622.
38. Koznarowá R, Saudek F, Sosna T i wsp. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000; 9: 903-908.
39. Pearce IA, Ilango B, Sells R, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 736-740.
40. Scarinci F, Nesper P, Fawzi A. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2016; 168: 129-138.
41. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.
42. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92: 388-393.
43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Brucher AJ, Qin H, Antoszyk AN i wsp. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 132-140.
44. Russel PW, Sekuler R, Fetkenhour C. Visual function after pan-retinal photocoagulation: a survey. *Diabetes Care* 1985; 8: 57-63.
45. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.
46. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007; 27: 816-824.