

# Potencjalna negatywna zależność między wiekiem a długością osiową bazową a wydłużeniem osiowym w przypadku wysokiej krótkowzroczności

Dr Mariko Murata, dr Masahiro Miyake, dr Kenji Suda, dr Yuki Mori, dr Kazuya Morino, dr Wakako Okayama, dr Akitaka Tsujikawa

**Cel:** Ocena wydłużenia osiowego w oczach z wysoką krótkowzrocznością oraz wpływu wieku, płci, wyjściowej długości osiowej (AL), operacji zaćmy (CS), krótkowzroczności patologicznej (PM), wyjściowego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) i genetycznych wskaźników ryzyka (GRS).

**Projekt:** Retrospektywne badanie kohortowe.

**Uczestnicy:** Badaniem objęto 614 oczu 367 osób z wysoką krótkowzrocznością.

**Metody:** W badaniu oceniono tempo wydłużania osiowego oraz jego powiązania z wiekiem, płcią, wyjściową długością osiową gałki ocznej (AL), grubością siatkówki (CS), grubością przedniej części gałki ocznej (PM) oraz wyjściowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP), w tym potencjalne interakcje między tymi czynnikami. Ponadto w badaniu sprawdzono, czy uwzględnienie GRS poprawiło model prognostyczny dla wydłużania osiowego.

**Główne mierniki wyników:** Tempo wydłużania osiowego w oczach z wysoką krótkowzrocznością.

**Wyniki:** W badaniu wzięło udział 367 uczestników (217 [59,1%] kobiet, 150 [40,9%] mężczyzn) w średnim wieku  $58,9 \pm 14,4$  lat i średnią długość osiową (AL) wynoszącą  $28,6 \pm 2,0$  mm. Średni czas obserwacji wynosił  $4,7 \pm 2,7$  lat, a średnia szybkość wydłużania osiowego wynosiła  $0,031 \pm 0,030$  mm/rok. Operacja zaćmy wiązała się ze znacznie wolniejszym wydłużaniem osiowym ( $P < 0,001$ ). Analiza wielowymiarowa wykazała, że wydłużenie osiowe wzrastało wraz z wiekiem i wyjściową długością osiową gałki ocznej, ale zmniejszało się wraz z CS i interakcją wiek-długość osiowa gałki ocznej. Model najlepiej dopasowany wykluczał GRS, osiągając w ten sposób niższy wynik kryterium informacyjnego Akaike (-573,4) niż modele uwzględniające GRS.

**Wnioski:** Wydłużenie osiowe utrzymuje się w oczach z wysoką krótkowzrocznością (0,031 mm/rok), ale z czasem ulega spowolnieniu z powodu interakcji między długością osiową a wiekiem w punkcie odniesienia. Genetyczne wskaźniki ryzyka mają ograniczoną użyteczność prognostyczną w wieku dorosłym. Podkreśla to potrzebę dalszych badań nad genetycznymi i środowiskowymi determinantami postępu krótkowzroczności.

**Ujawnienie informacji finansowych:** Informacje dotyczące praw własności lub informacji handlowych można znaleźć w przypisach i ujawnieniach na końcu niniejszego artykułu. *Ophthalmology Science* 2026;6:100937 © 2025 American Academy of Ophthalmology. Jest to artykuł dostępny na zasadach otwartego dostępu na licencji CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Materiały uzupełniające dostępne są na stronie [www.opthalmologyscience.org](http://www.opthalmologyscience.org).

Długość osiowa jest kluczowym parametrem odzwierciedlającym całkowitą długość oka, wynoszącą zazwyczaj około 24 mm w zdrowych oczach. Wzrost długości osiowej o 1 mm koreluje z około 3 dioptriami krótkowzroczności osiowej i może wywierać nacisk mechaniczny na naczyniówkę i nerw wzrokowy. Co ważne, wzrost długości osiowej o 1 mm wiąże się z ilorzem szans wynoszącym 4,20 dla rozwoju krótkowzrocznej makulopatii, która jest główną przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych.<sup>1,2</sup> Ponadto występowanie krótkowzroczności, w tym wśród dzieci, wzrasta na całym świecie.<sup>3–5</sup> Dlatego zrozumienie przyczyn wydłużenia osiowego ma kluczowe znaczenie.

W normalnym rozwoju długość osiowa (AL) zwiększa się w okresie dzieciństwa, osiągając średnio 22,4 mm w wieku około 7 lat i osiągając poziom dorosłych w wieku około 13 lat.<sup>6,7</sup> Jednak w przypadku wysokiej krótkowzroczności wydłużenie osiowe może utrzymywać się nawet w wieku dorosłym.<sup>8</sup> W kilku badaniach odnotowano roczne tempo wydłużania osiowego w przypadku wysokiej krótkowzroczności wynoszące od 0,01 do 0,06 mm/rok.<sup>9–14</sup> Dokładnie zbadano różne czynniki, przy czym podstawowymi

AL, płeć żeńska, wiek, tylne staphyloma i inne czynniki uznane za istotne czynniki ryzyka wydłużenia osiowego.<sup>8–10,15</sup> Jednak w poprzednich raportach nie zbadano interakcji między tymi czynnikami ryzyka, co podkreśla potrzebę stworzenia bardziej zaawansowanego modelu w celu lepszego zrozumienia wydłużenia osiowego. Ponadto rola czynników genetycznych w wydłużeniu osiowym wzdłużnym nie została wystarczająco zbadana. W badaniach asocjacyjnych całego genomu zidentyfikowano wiele polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) związanych z długością osiową gałki ocznej, a wyniki genetycznej oceny ryzyka (GRS) uzyskane na podstawie tych SNP wykazują silną korelację z długością osiową gałki ocznej.<sup>16–18</sup> Jednak powiązania te zostały ustalone na podstawie badań przekrojowych, co pozostawia niewyjaśnioną kwestię długoterminowego związku między GRS a wydłużeniem osiowym gałki ocznej.

W niniejszym badaniu wykorzystano dane z 614 oczu osób z wysoką krótkowzrocznością w celu oceny tempa wydłużania osiowego. Oceniono wpływ wieku, płci, wyjściowego AL, operacji zaćmy (CS), krótkowzroczności patologicznej (PM) i

ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w stosunku do tempa wydłużania osiowego, w tym potencjalne interakcje między tymi czynnikami. Ponadto zbadaliśmy, czy włączenie GRS do modelu poprawiło zdolność przewidywania wydłużenia osiowego.

## Metody

Badanie to ma charakter retrospektywnego badania kohortowego, zatwierdzonego przez Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Kioto i przeprowadzonego zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

## Uczestnicy

Przeanalizowaliśmy dokumentację medyczną 1262 pacjentów, którzy po raz pierwszy zgłosili się do Kliniki Makulowej Szpitala Uniwersyteckiego w Kioto w okresie od stycznia 2011 r. do czerwca 2018 r., obejmującą łącznie 2524 oczy. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów w wieku  $\geq 20$  lat, z początkową długością osiową gałki ocznej (AL)  $\geq 26$  mm, którzy przeszli co najmniej dwa pomiary AL, a czas między pierwszym a ostatnim pomiarem AL musiał wynosić  $>30$  dni. Oczy, które przed lub w trakcie okresu obserwacji przeszły jakąkolwiek operację wewnątrzgałkową — z wyjątkiem CS — zostały wykluczone z analizy. Pomiary refrakcji przeprowadzono za pomocą autorefraktometru (ARK-530K, NIDEK), natomiast moc sferyczną obliczono jako sumę mocy sferycznej i połowy mocy cylindrycznej. Długość osiową i promień krzywizny rogówki zmierzono za pomocą urządzenia IOLMaster 500 lub 700 (Carl Zeiss Meditec) w zależności od okresu pomiarowego. Tryb pomiaru wybrano w oparciu o stan soczewki: tryb fakijny dla oczu fakijnych, tryb pseudofakijny dla oczu pseudofakijnych i tryb afakijny dla oczu afakijnych, zapewniając minimalizację błędów pomiarowych. W niniejszym badaniu wiek zdefiniowano jako wiek wyjściowy.

## Wynik ryzyka genetycznego

Aby zbadać, czy wydłużenie osiowe było związane ze znanymi czynnikami genetycznymi, obliczyliśmy GRS dla uczestników, którzy byli również uwzględnieni w kohorcie Kyoto High Myopia Cohort i mieli dostępne dane genotypowe. Szczegóły dotyczące kohorty Kyoto High Myopia Cohort zostały już wcześniej opublikowane<sup>19</sup>, dlatego w niniejszym artykule przedstawiono jedynie krótki przegląd.

Uczestnicy zostali poddani genotypowaniu przy użyciu Asian Screening Array-24 BeadChip lub sekwencjonowania całego genomu. W przypadku zbioru danych Asian Screening Array-24 BeadChip przeprowadzono kontrolę jakości genotypów (QC) i imputację, a do analizy włączono tylko imputowane SNP o  $R^2 \geq 0,3$ . W przypadku zbioru danych sekwencjonowania całego genomu w analizie uwzględniono SNP, które przeszły kontrolę jakości. Dalsze szczegóły dotyczące imputacji genotypów i kontroli jakości dla każdego zbioru danych znajdują się w uwagach S1 (dostępnych na stronie [www.ophtalmologyscience.org](http://www.ophtalmologyscience.org)).

Spośród 31 SNP podatności na AL zgłoszonych wcześniej w badaniu Tohoku Medical Megabank Organization Eye Study populacji japońskiej<sup>16</sup> do obliczenia GRS wykorzystano te, które przeszły kontrolę jakości we wszystkich zestawach danych. GRS obliczono przy użyciu następującego wzoru:

$$GRS = \sum_{SNP} (\beta \times N_{EA});$$

gdzie  $\beta$  oznacza wielkość efektu, a  $N_{EA}$  oznacza liczbę alleli efektu (0, 1 lub 2) dla każdego SNP uwzględnionego w obliczeniach GRS.

## Analiza statystyczna

Oszacowania najlepszych liniowych bezstronnych predyktorów obliczono przy użyciu liniowego modelu z efektami mieszanymi w oparciu o pomiary podłużne każdego oka i wyrażono w milimetrach na rok jako tempo wydłużenia osiowego. W modelu tym uwzględniliśmy efekty losowe dla oczu zagnieżdżonych w identyfikatorze uczestnika, aby uwzględnić różnice na poziomie uczestników i różnice na poziomie oczu w obrębie uczestników. Analizę przeprowadzono przy użyciu programu SAS OnDemand for Academics (SAS Institute Inc).

Porównania wydłużenia osiowego między płciami oraz między grupami, które przeszły zabieg CS, a grupami, które nie przeszły tego zabiegu, przeprowadzono za pomocą testu *U* Manna-Whitneya. Wiek i AL porównano również między płciami za pomocą testu *U* Manna-Whitneya. AL, wiek, GRS i wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) podzielono na kwartyle, a do porównania tempa wydłużenia osiowego zastosowano test Kruskala-Wallisa, a następnie metodę Steela-Dunneta. Dodatkowo, krótkowzroczna makulopatia, sklasyfikowana na podstawie klasyfikacji Meta-Analysis for Pathologic Myopia (META-PM), została przeanalizowana przy użyciu testu Kruskala-Wallisa, a następnie metody Steela-Dunneta dla każdej kategorii. W celu zidentyfikowania czynników przyczyniających się do przewidywania wydłużenia osiowego zastosowano wielowymiarowe uogólnione liniowe modele mieszane, w których jako zmienną zależną przyjęto tempo wydłużenia osiowego, a jako zmienne objaśniające – wyjściową długość osiową, wiek, płeć, CS w okresie obserwacji, wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, PM oraz interakcje dwuczynnikowe. W celu zidentyfikowania najbardziej istotnych zmiennych i skonstruowania ostatecznego modelu zastosowano metodę selekcji krokowej, a do oceny dopasowania modelu wykorzystano kryterium informacyjne Akaike (AIC). W celu oceny wielokolinearności między zmiennymi towarzyszącymi oceniono współczynniki inflacji wariancji po wycentrowaniu średniej. Ponadto przeprowadzono analizę korelacji Pearsona w celu oceny potencjalnej wielokolinearności między wiekiem a długością osiową gałki ocznej.

W celu oceny, czy uwzględnienie GRS poprawiło zdolność predykcyjną modelu wydłużenia osiowego, zastosowano analizę uogólnionego modelu liniowego. W analizie jako zmienną zależną wykorzystano tempo wydłużenia osiowego prawego oka, a jako zmienne objaśniające uwzględniono wiek, wyjściową długość osiową, płeć, CS, GRS, wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, PM oraz interakcje dwuczynnikowe. W przypadku uczestników, którzy nie mieli danych dotyczących wydłużenia osiowego prawego oka, ale mieli dane dotyczące wydłużenia osiowego lewego oka, analizę przeprowadzono przy użyciu wskaźnika wydłużenia osiowego lewego oka. Opracowano pełny model uwzględniający wszystkie zmienne i terminy interakcji, a optymalny model określono poprzez selekcję krokową w oparciu o minimalny AIC. Dodatkowo do modelu wprowadzono GRS, natomiast do uzyskania modelu o najniższym AIC zastosowano metodę selekcji krokowej.

Aby ocenić ciśnienie wewnątrzgałkowe przed i po CS, obliczyliśmy średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w ciągu 3 lat przed i po operacji dla 114 oczu z dostępnymi danymi dotyczącymi ciśnienia wewnątrzgałkowego, które przeszły CS w okresie obserwacji. Pomiary ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonane w ciągu 7 dni po CS zostały wykluczone. Różnicę w średnim IOP przed i po CS oceniono za pomocą testu *U* Manna-Whitneya. Związek między zmianą IOP a współczynnikiem wydłużenia osiowego zbadano za pomocą liniowego modelu z efektami mieszanymi, korygując o wiek, wyjściową długość osiową (AL) i wyjściowe IOP, uwzględniając jednocześnie korelację między oczami. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą RStudio (wersja R 4.3.2).

## Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów. Wskaźniki wydłużenia osiowego obliczono dla 614 oczu 367 uczestników, z których 217 (59,1%) stanowiły kobiety, a 150 (40,9%) mężczyźni.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna pacjentów podczas badania wstępnego

Dane demograficzne wyjściowe P	Wartości	Wartość P
Pacjenci (oczy), n	367 (614)	
Wiek, lata ogółem	58,9 (14,4)	
Mężczyźni	56,6 (14,6)	<b>0,001</b>
Kobiety	60,5 (14,1)	
Płeć, kobiety (%)	217 (59,1)	
Okres obserwacji, lata	4,7 (2,7)	
AL, mm ogółem	28,6 (2,0)	<b>0,006</b>
Mężczyzna	28,3 (2,0)	
Kobiety	28,7 (2,1)	
SE, D	−10,0 (5,8)	
Krzywizna rogówki, mm	7,7 (0,3)	
IOP, mmHg	15,0 (3,7)	
Stan soczewki, n (%)		
Fakijna	506 (82,4)	
Pseudofakia	88 (14,3)	
Bezsoczewkowość	20 (3,3)	
Kategoria krótkowzroczności makulopatii, n (%)	606	
Kategoria 0 lub 1	317 (52,3)	
Kategoria 2	106 (17,5)	
Kategoria 3	102 (16,8)	
Kategoria 4	81 (13,4)	

AL = długość osiowa; D = dioptria; SE = ekwiwalent sferyczny; IOP = ciśnienie wewnątrzgałkowe.  
Przedstawiono średnie (odchylenia standardowe).  
Wartości P <0,05 zaznaczono pogrubioną czcionką.

Średni wiek wynosił  $58,9 \pm 14,4$  lat, a średnia długość osiowa wynosiła  $28,6 \pm 2,0$  mm. Kobiety były znacznie starsze od mężczyzn ( $60,5 \pm 14,1$  vs  $56,6 \pm 14,6$  lat,  $P = 0,001$ ) i miały znacznie dłuższą długość osiową gałki ocznej w stanie wyjściowym ( $28,7 \pm 2,1$  vs  $28,3 \pm 2,0$  mm,  $P = 0,006$ ). Średnia wartość ekwiwalentu sferycznego wynosiła  $-10,0 \pm 5,8$  dioptrii, a średnia krzywizna rogówki wynosiła  $7,7 \pm 0,3$  mm. Średni czas obserwacji wynosił  $4,7 \pm 2,7$  roku, a średnia liczba pomiarów długości osiowej oka wynosiła  $3,01 \pm 1,27$  razy. Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło  $15,0 \pm 3,7$  mmHg. Spośród 614 oczu 8 miało niejasne zdjęcia dna oka, co spowodowało klasyfikację tylko 606 oczu. Spośród tych 606 oczu sklasyfikowanych według kategorii makulopatii krótkowzrocznej 317 oczu (52,3%) zaklasyfikowano do kategorii 0 lub 1, 106 (17,5%) do kategorii 2, 102 (16,8%) do kategorii 3, a 81 (13,4%) do kategorii 4.

W tabeli 2 przedstawiono współczynniki wydłużenia osiowego w podziale na różne parametry. Średni współczynnik wydłużenia osiowego wyniósł  $0,031 \pm 0,030$  mm/rok. Mężczyźni mieli wskaźnik wynoszący  $0,029 \pm 0,022$  mm/rok, podczas gdy samice wykazywały tempo  $0,032 \pm 0,034$  mm/rok ( $P = 0,059$ ). Porównania między kwartylami AL w punkcie odniesienia wykazały znacznie wyższe tempo w Q2 (26,90–28,05 mm), Q3 (28,05–29,79 mm), i Q4 ( $\geq 29,79$  mm) niż Q1 (26–26,90 mm). Dalsza stratyfikacja według długości osiowej gałki ocznej (AL) i wieku została szczegółowo opisana w materiałach uzupełniających. Wśród uczestników z długością osiową gałki ocznej przekraczającą 27 mm wydłużenie osiowe było znacznie szybsze niż u osób z długością między 26 a 27 mm. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic, gdy wiek podzielono na kwartyle lub 10-letnie przedziały, jak pokazano w S1 (dostępne [www.ophthalmologyscience.org](http://www.ophthalmologyscience.org)).

Tabela 2. Porównanie stopni wydłużenia osiowego w podziale na płeć, wiek, wyjściową długość osiową, GRS, operację zaćmy, makulopatię krótkowzroczną i ciśnienie wewnątrzgałkowe

	Grupa	Średnia, mm/rok (SD)	Wartość P
Pacjenci		0,031 (0,030)	
Płeć			
Mężczyzna		0,029 (0,022)	0,059
Kobieta		0,032 (0,034)	
Wiek, lata			
<49,33	Q1	0,032 (0,020)	Odniesienie
49,33–61,33	Q2	0,031 (0,019)	0,982
61,33–69,44	Q3	0,031 (0,045)	0,609
$\geq 69,44$	Q4	0,028 (0,027)	0,917
BAL, mm			
<26,90	Q1	0,024 (0,014)	Odniesienie
26,90–28,05	Q2	0,028 (0,014)	<b>0,005</b>
28,05–29,79	Q3	0,036 (0,047)	<b>&lt;0,001</b>
$\geq 29,79$	Q4	0,033 (0,030)	<b>&lt;0,001</b>
GRS			
<−0,300	Q1	0,027 (0,014)	Odniesienie
−0,300 do −0,164	Q2	0,037 (0,027)	0,483
−0,164 do −0,043	Q3	0,041 (0,08)	0,606
$\geq -0,043$	Q4	0,030 (0,025)	0,989
Operacje zaćmy w okresie obserwacji			
Tak		0,025 (0,029)	<b>&lt;0,001</b>
Nie		0,032 (0,030)	
Krótkowzroczna makulopatia			
0 lub 1		0,0287 (0,018)	Odniesienie
2		0,0374 (0,023)	<b>&lt;0,001</b>
3		0,0339 (0,052)	0,215
4		0,0248 (0,035)	0,990
Ciśnienie wewnątrzgałkowe			
<12,5	Q1	0,0287 (0,016)	Odniesienie
12,5–15,0	Q2	0,0328 (0,046)	0,805
15,0–17,0	Q3	0,0297 (0,022)	0,952
$\geq 17,0$	Q4	0,0309 (0,027)	0,720

BAL = długość osiowa w punkcie odniesienia; GRS = genetyczny wskaźnik ryzyka; SD = odchylenie standardowe.  
Wartości P <0,05 zaznaczono pogrubioną czcionką.

o [ophthalmologyscience.org](http://www.ophthalmologyscience.org)). Ponadto uczestnicy, którzy w okresie obserwacji przeszli zabieg CS, obejmujący 119 oczu (z czego 5 pozostało bez soczewki wewnątrzgałkowej po zabiegu), wykazywali znacznie wolniejsze wydłużanie osiowe niż osoby, które nie przeszły tego zabiegu ( $P < 0,001$ ). W tabeli 3 przedstawiono najlepsze modele analizy wielowymiarowej z tempem wzrostu długości osiowej jako zmienną zależną. Pełny model, który obejmował wszystkie zmienne objaśniające i dwuczynnikowe terminy interakcji i jest przedstawiony w tabeli S3 (dostępnej na stronie [www.ophthalmologyscience.org](http://www.ophthalmologyscience.org)), miał AIC wynoszące −2295, podczas gdy najlepszy model osiągnął niższe AIC wynoszące −2525, co wskazuje na lepsze dopasowanie modelu. Wskaźnik AIC najlepszego modelu był o ponad 10 punktów niższy, co sugeruje znacznie lepszą wydajność niż w przypadku pełnego modelu.<sup>20</sup> W najlepszym modelu wiek i długość osiowa były dodatnio związane z wydłużeniem osiowym, podczas gdy CS i interakcja między wiekiem a długością osiową były ujemnie związane. Współczynniki inflacji wariancji po centrowaniu średniej i analizy korelacji wskazywały, że niepokojącej kolinearności między wiekiem a AL. Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku tabeli S4 (dostępne na stronie [www.ophthalmologyscience.org](http://www.ophthalmologyscience.org)).

Tabela 3. Najlepsze modele analizy wielowymiarowej z tempem wzrostu długości osiowej jako zmienną zależną

	Szacunkowa wartość	SE	Wartość P	AIC
Wiek	0,0040	0,0015	<b>0,010</b>	—2525
BAL	0,0098	0,0034	<b>0,004</b>	
CS	—0,0077	0,0037	<b>0,035</b>	
Wiek*BAL	—0,0001	0,0001	<b>0,008</b>	

AIC = kryterium informacyjne Akaike; BAL = długość osiowa bazowa; CS = operacja zaćmy; SE = błąd standardowy; \* = termin interakcji. Wartości  $P < 0,05$  zaznaczono pogrubioną czcionką.

[ophthalmologyscience.org](http://ophthalmologyscience.org)). Co ciekawe, wpływ CS był statystycznie istotny ( $P = 0,035$ ), co sugeruje jego potencjalny wpływ na wydłużenie osiowe.

Spośród 367 uczestników dane dotyczące SNP całego genomu były dostępne dla 169 osób, co umożliwiło pomyślne obliczenie GRS. Spośród 31 SNP podatności na AL, 28 zostało uwzględnionych w obliczeniach GRS. Szczegółowe informacje na temat tych SNP znajdują się w tabeli S2 (dostępnej na stronie [www.ophthalmologyscience.org](http://www.ophthalmologyscience.org)). W tabeli 4 porównano modele. Pełny model, który obejmował wszystkie zmienne objaśniające i terminy interakcji, miał AIC wynoszący —548. Gdy GRS został wymuszony w modelu i zastosowano selekcję krokową, AIC poprawił się do

—572. Jednak najlepszy model, uzyskany poprzez stopniową selekcję bez wymuszania GRS, osiągnął najniższy AIC wynoszący —573. Wskazuje to, że włączenie GRS nie poprawiło zdolności predykcyjnej modelu w odniesieniu do wydłużenia osiowego w tej grupie dorosłych, ponieważ wykluczenie GRS spowodowało lepsze dopasowanie modelu.

Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe przed operacją wynosiło  $14,7 \pm 2,9$  mmHg, a średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe po operacji wynosiło  $14,3 \pm 2,4$  mmHg, przy czym test  $U$  Manna-Whitneya wykazał istotną różnicę ( $P = 0,009$ ). W wielowymiarowej analizie liniowej z efektami mieszanymi, po uwzględnieniu wieku, wyjściowej długości osiowej gałki ocznej i wyjściowego ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmiana ciśnienia wewnątrzgałkowego nie była istotnie związana ze wskaźnikiem wydłużenia osiowego ( $\beta = 0,00009$ ,  $P = 0,95$ ).

## Dyskusja

W niniejszym badaniu stworzyliśmy model tempa wydłużania osiowego w 614 oczach z wysoką krótkowzrocznością, wykorzystując liniowy model z efektami mieszanymi. Zgodnie z wynikami poprzednich badań potwierdziliśmy, że dłuższe długości osiowe były związane z szybszym wydłużaniem osiowym. Co ważne,

zidentyfikowaliśmy interakcję między wiekiem a wyjściową długością osiową gałki ocznej. Wskazuje to, że chociaż znaczna długość osiowa gałki ocznej i starszy wiek są generalnie związane ze zwiększonym wydłużeniem osiowym, tempo wydłużania osiowego spada wraz ze wzrostem długości osiowej gałki ocznej i wieku. Nasze wyniki sugerują, że włączenie GRS nie poprawiło zdolności predykcyjnej modelu wydłużania osiowego w tym badaniu podłużnym przeprowadzonym na dorosłych.

Wcześniejsze badania, przeprowadzone głównie wśród populacji azjatyckich, wykazały, że wydłużenie osiowe u dorosłych z wysoką krótkowzrocznością wynosi od około 0,01 do 0,06 mm/rok.<sup>9–14</sup> Tempo wydłużania się długości osiowej gałki ocznej (AL) oszacowano przy użyciu różnych metod. Obejmowały one obliczenie rocznej zmiany AL na podstawie 2 punktów czasowych oraz zastosowanie liniowych modeli z efektami mieszanymi, które uwzględniają dane z  $\geq 3$  punktów czasowych. Model z efektami mieszanymi jest statystycznie solidny, ponieważ uwzględnia zarówno efekty stałe, jak i losowe, jednocześnie rejestrując indywidualną zmienność, co sprawia, że dobrze nadaje się do naszej analizy. W niedawnym badaniu na dużą skalę przeprowadzonym przez Konga i wsp. zastosowano model z efektami mieszanymi do analizy 1043 oczu i ponad 5359 punktów danych. W badaniu tym odnotowano tempo wydłużania osiowego wynoszące 0,03 mm/rok, co jest zgodne z naszymi ustaleniami i dodatkowo potwierdza słuszność naszego modelu.<sup>21</sup> W związku z tym nasze wyniki sugerują, że tempo wydłużania osiowego wynoszące około 0,03 mm/rok jest rozsądnym szacunkiem.

W licznych badaniach zidentyfikowano różne czynniki wpływające na wydłużenie osiowe u pacjentów z wysoką krótkowzrocznością. W badaniach konsekwentnie uznaje się, że kluczowym czynnikiem determinującym jest wyjściowa długość osiowa, a nasze wyniki potwierdzają tę tendencję.<sup>9–12,14</sup> W związku z tym osoby z dłuższą początkową długością osiową mogą być bardziej podatne na dalsze wydłużenie, co wymaga uważnego monitorowania.

Rola płci w wydłużaniu osiowym pozostaje kontrowersyjna, a wyniki badań naukowych są sprzeczne. Chociaż w kilku badaniach na dużą skalę stwierdzono, że płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka, nasze wyniki nie potwierdziły tego związku. W naszym badaniu, mimo że analiza jednoczynnikowa wykazała tendencję do szybszego tempa wydłużania osiowego u kobiet w porównaniu z mężczyznami ( $P = 0,059$ ), płeć nie została uwzględniona jako czynnik niezależny w modelu wieloczynnikowym po selekcji krokowej. Obserwowany wpływ płci na wydłużenie osiowe był prawdopodobnie zakłócony przez wyjściową długość osiową i wiek, ponieważ kobiety miały znacznie dłuższą wyjściową długość osiową i były znacznie starsze niż mężczyźni. Wcześniejsze doniesienia wskazywały, że 10% do 25% uczestników wykazywało wydłużenie osiowe przekraczające 0,1 mm/rok, podczas gdy tylko 1,1% uczestników naszego badania wykazało tę tendencję, co sugeruje potencjalny wpływ na nasze wyniki.<sup>10,21</sup> Różnice w proporcjach mogą wynikać z różnic w populacjach badanych,

Tabela 4. Porównanie wyników modeli: najlepszy model metodą krokową, najlepszy model z wymuszonym włączeniem GRS metodą krokową oraz model z pełną zmienną

	Model	AIC
Model pełny (obejmujący wszystkie zmienne i dwuczynnikowe terminy interakcji)	(wiek + BAL + płeć + CS + GRS + PM + IOP) <sup>2</sup>	—548,3
Najlepszy model z wymuszonym włączeniem GRS do modelu	wiek + BAL + CS + GRS + wiek*CS + BAL*CS	—571,6
Najlepszy model	wiek + BAL + CS + wiek*CS + BAL*CS	—573,4

AIC = kryterium informacyjne Akaike; BAL = długość osiowa bazowa; CS = operacja zaćmy; GRS = genetyczny wskaźnik ryzyka; IOP = ciśnienie wewnątrzgałkowe; PM = patologiczna krótkowzroczność; \* = termin interakcji.

w tym młodszy wiek uczestników badania Konga i wsp. oraz cięższa krótkowzroczność u osób analizowanych przez Rana i wsp. Oba badania opierały się na kohortach szpitalnych z krótkowzrocznością, co zaobserwowano również w naszym badaniu. Przyszłe badania powinny obejmować kohorty oparte na populacji ogólnej, aby lepiej wyjaśnić czynniki determinujące wydłużenie osiowe. Odkrycie, że CS wiąże się ze znacznie wolniejszym wydłużeniem osiowym, jest nowością i nie zostało wcześniej opisane. Wcześniejsze badania wykazały, że ciśnienie wewnątrzgałkowe spada po CS zarówno w oczach zdrowych, jak i z jaskrą.<sup>22–25</sup> Chociaż dokładny mechanizm, poprzez który obniżone ciśnienie wewnątrzgałkowe wpływa na wydłużenie osiowe, pozostaje niejasny, wiodąca hipoteza zakłada, że niższe ciśnienie wewnątrzgałkowe może hamować aktywację fibroblastów twardówki, hamując w ten sposób przebudowę twardówki.<sup>22,26</sup> W konsekwencji a obniżenie w ciśnienia wewnątrzgałkowego poCS może przyczynić się do zmniejszeniu wzdłużnego wydłużenia osiowego. W niniejszym badaniu zaobserwowaliśmy zmniejszenie średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego przed i po CS. Jednak związek między różnicą w średnim ciśnieniu wewnątrzgałkowym przed i po operacji a tempem wydłużenia osiowego nie był statystycznie istotny i nadal nie jest jasne, czy zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rzeczywiście hamuje wydłużenie osiowe. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że samo wszczęcie soczewki wewnątrzgałkowej może również wpływać na pomiary długości osiowej po operacji, niezależnie od zmniejszenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ten potencjalny czynnik należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji wyników. Dlatego też związek między CS, ciśnieniem wewnątrzgałkowym i długością osiową należy interpretować z ostrożnością, a do wyjaśnienia tego związku potrzebne są dalsze badania. Najnowsze dowody sugerują, że krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry mogą hamować postęp wydłużenia osiowego, a obecnie trwają randomizowane badania kontrolowane.<sup>12,21,27</sup> Nasze wyniki mogą dostarczyć dodatkowych poparcie dla tej hipotezy.

Modelowanie terminów interakcji ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia wydłużenia osiowego. W poprzednich badaniach nie uwzględniono terminów interakcji w modelach, co pośrednio sugerowało mechanizm pozytywnego sprzężenia zwrotnego, w którym zwiększona długość osiowa bazowa odpowiada przyspieszonemu wydłużeniu osiowemu. Natomiast nasze badania terminów interakcji wskazały na mechanizm negatywnego sprzężenia zwrotnego, podczas gdy tempo wydłużenia osiowego wzrastało wraz z dłuższą długością osiową bazową i starszym wiekiem; ich negatywna interakcja stopniowo osłabiała to przyspieszenie. Na podstawie tego odkrycia długość osiowa nie

wydłuża się w nieskończoność, ale prawdopodobnie osiąga plateau przy określonym progu. Ponieważ orbita jest przestrzenią ograniczoną, rozszerzenie gałki ocznej może wpływać na ciśnienie wewnątrzgałkowe. Interakcja między ciśnieniem wewnątrzgałkowym a ciśnieniem wewnątrzgałkowym może odgrywać rolę w ograniczaniu rozszerzenia gałki ocznej.

Mechanizmy leżące u podstaw wydłużenia osiowego u dorosłych z wysoką krótkowzrocznością pozostają nie do końca zrozumiałe. Chociaż w poprzednich badaniach analizowano czynniki ryzyka wydłużenia osiowego, badania nad determinantami genetycznymi były ograniczone. Nasze odkrycie, że modele wykluczające GRS wykazywały lepsze dopasowanie niż modele uwzględniające ten czynnik, może początkowo wydawać się sprzeczne z istniejącą literaturą wykazującą silny związek między GRS a AL.<sup>16</sup> Jednak wcześniejsze badania opierały się głównie na analizach przekrojowych, podczas gdy nasze badanie wykorzystuje podejście podłużne, co sprawia, że wyniki te nie są z natury sprzeczne. W szczególności, chociaż GRS prawdopodobnie wpływa na wydłużenie osiowe w fazach rozwojowych i przyczynia się do ostatecznej długości osiowej, jego wpływ na tempo wydłużania w wieku dorosłym wydaje się minimalny. Identyfikacja czynników genetycznych bezpośrednio związanych z wydłużeniem osiowym może poprawić nasze zrozumienie postępu krótkowzroczności.

Niniejsze badanie ma pewne ograniczenia. Po pierwsze, potencjalne błędy systematyczne mogą wynikać z podejścia opartego na danych szpitalnych. Chociaż idealnym rozwiązaniem byłaby kohorta obejmująca ogół populacji, może to ograniczyć wielkość próby. Bardziej korzystne mogłoby być podejście łączone, obejmujące zarówno kohorty szpitalne, jak i kohorty ogółu populacji. Po drugie, ponieważ większość uczestników badania stanowili Japończycy, potencjalnym problemem jest błąd systematyczny związany z pochodzeniem etnicznym. Biorąc pod uwagę, że poprzednie badania koncentrowały się głównie na populacjach azjatyckich, niezbędne są przyszłe porównania z kohortami osób rasy białej. Po trzecie, SNP nieujęte w GRS mogą również wpływać na wydłużenie osiowe w wieku dorosłym. W miarę pojawiania się większych badań asocjacyjnych całego genomu dotyczących AL nasze ustalenia mogą ulegać zmianom.

Nasze wyniki wskazują, że chociaż wydłużenie osiowe oczu z wysoką krótkowzrocznością utrzymuje się średnio na poziomie 0,03 mm/rok, to wydłużenie to nie jest nieograniczone. Zamiast tego stopniowo zwalnia z powodu interakcji między bazową długością osiową a wiekiem. Chociaż czynniki genetyczne mają wpływ na ostateczną długość osiową, nasze wyniki pokazują, że GRS ma ograniczoną wartość prognostyczną dla wydłużenia osiowego w wieku dorosłym. Identyfikacja dodatkowych czynników genetycznych i środowiskowych może pomóc w lepszym zrozumieniu postępu krótkowzroczności.

## Przypisy i ujawnienia

Pierwotnie otrzymano: 11 marca 2025 r.

Ostateczna wersja: 23 sierpnia 2025 r.

Przyjęto: 28 sierpnia 2025 r.

Dostępne online: 4 września 2025 r. Nr manuskryptu: XOPS-D-25-00160.

Katedra Okulistyki i Nauk o Widzeniu, Uniwersytet Medyczny w Kioto, Kioto, Japonia.

Ujawnienia

Wszyscy autorzy wypełnili i złożyli formularz ujawnienia informacji ICMJE.

Autorzy ujawnili następujące informacje:

M. Miyake: Dotacje — Novartis Pharma, Daiichi-Sankyo, KANEKA CORPORATION, ROHTO Pharmaceutical; Honoraria — Novartis Pharma, AMO Japan, Santen Pharmaceutical, Senju Pharmaceutical,

Johnson & Johnson K.K., Chugai Pharmaceutical, Japan Ophthalmic Instrument Association, Findex, TOPCON CORPORATION, SYSMEX CORPORATION.

K.S.: Dotacje — Alcon Japan, NIPRO, Google, Fitting Cloud; Honoraria — Novartis Pharma, Santen Pharmaceutical, Senju Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, TEIJIN HEALTHCARE LIMITED, Mitsubishi Tanabe Pharma, Otsuka Pharmaceutical; Planowane, wydane lub oczekujące na wydanie patenty — NIPRO.

Y.M.: Honoraria — Santen Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical.

A.T.: Wsparcie finansowe — KAKEN; Dotacje — Findex, Santen Pharmaceutical, AMO Japan, Otsuka Pharmaceutical, Senju Pharmaceutical, Alcon Japan, Bayer Yakuhin, Wakamoto Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Sumitomo Pharmaceutical, Rhoto Nitten; Konsultant —

HOYA, Boehringer Ingelheim, Chugai Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Alcon Japan, Janssen Pharmaceutical, Sumitomo Pharma, Kyowa Kirin; Honoraria — Canon, Senju Pharmaceutical, Novartis Pharma, Bayer Yakuhin, HOYA, Alcon Japan, Otsuka Pharmaceutical, AMO Japan, Wakamoto Pharmaceutical, Kowa Company, MSD, Ellex, Santen Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Johnson & Johnson K.K., Rhoto Pharmaceutical, Nikon Solutions.

Praca została sfinansowana przez JSPS KAKENHI (nr grantu: 24K02602). Organizacja finansująca nie miała wpływu na projekt ani przebieg badań.

Wsparcie dla publikacji w trybie otwartego dostępu zapewnił Wydział Okulistyki i Nauk Wizualnych Uniwersytetu Medycznego w Kioto.

OSOBY UDZIAŁOWE: W badaniu wzięły udział osoby. Protokoły zostały zatwierdzone przez instytucjonalną komisję rewizyjną i komisję etyczną każdej z uczestniczących instytucji. Wszystkie badania były zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę.

W niniejszym badaniu nie wykorzystano zwierząt.

Wkład autorów:

Koncepcja i projekt: Murata, Miyake,

Zbieranie danych: Murata, Miyake, Mori, Morino, Okayama

Analiza i interpretacja: Murata, Miyake, Suda, Mori, Morino, Okayama, Tsujikawa

Pozyskanie funduszy: Tsujikawa

Ogólna odpowiedzialność: Murata, Miyake, Suda, Mori, Morino, Okayama, Tsujikawa

Skróty i akronimy:

**AIC** = kryterium informacyjne Akaike; **AL** = długość osiowa; **CS** = operacja zaćmy; **GRS** = genetyczny wskaźnik ryzyka; **IOP** = ciśnienie wewnątrzgałkowe; **PM** = patologiczna krótkowzroczność; **QC** = kontrola jakości; **SNP** = polimorfizm pojedynczego nukleotydu.

Słowa kluczowe:

Wydłużenie osiowe, GRS, wysoka krótkowzroczność.

Korespondencja:

Masahiro Miyake, dr med., dr nauk medycznych, magister zdrowia publicznego, Katedra Okulistyki i

Nauk Wizualnych, Uniwersytet Medyczny w Kioto, 54 Shogoin, Kawahara, Sakyo, Kioto 606-8507, Japonia. E-mail: [miyakem@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:miyakem@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

## Referencje

- Asakuma T, Yasuda M, Ninomiya T, et al. Częstość występowania i czynniki ryzyka retinopatii krótkowzrocznej w populacji japońskiej: badanie Hisayama ( ). *Okulistyka*. 2012;119:1760—1765.
- Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, et al. Częstość występowania i przyczyny słabego wzroku i ślepoty w populacji dorosłych Japończyków: badanie Tajimi. *Okulistyka*. 2006;113: 1354—1362.
- Kamei T, Miyake M, Kido A, et al. Roczna tendencja krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności u dzieci w Japonii: ogólnokrajowe badanie bazy danych roszczeń. *Ophthalmol Sci*. 2025;100729.
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Globalna częstość występowania krótkowzroczności i wysokiej krótkowzroczności oraz trendy czasowe w latach 2000–2050. *Okulistyka*. 2016;123:1036—1042.
- Lin T, Hu J, Lin J, et al. Badanie epidemiologiczne dotyczące występowania krótkowzroczności u dzieci i młodzieży w prowincji Fujian w 2020 r. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67:335—345.
- Larsen JS. Wzrost strzałkowy oka. IV. Ultradźwiękowy pomiar długości osiowej oka od urodzenia do okresu dojrzewania. *Acta Ophthalmol (Kopenhaga)*. 1971;49:873—886.
- Bach A, Villegas VM, Gold AS, et al. Rozwój długości osiowej u dzieci. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:815—819.
- Saka N, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term changes in axial length in adult eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:562—568.e1.
- Lee MW, Lee S-E, Lim H-B, Kim J-Y. Zmiany podłużne długości osiowej w wysokiej krótkowzroczności: 4-letnie badanie prospektywne. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:600—603.
- Du R, Xie S, Igarashi-Yokoi T, et al. Ciągły wzrost długości osiowej i czynniki ryzyka u dorosłych z wysoką krótkowzrocznością. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139:1096—1103.
- Kim HK, Kim SS. Czynniki związane z wydłużeniem osiowym w wysokiej krótkowzroczności u dorosłych. *Int J Ophthalmol*. 2021;14: 1231—1236.
- Igarashi-Yokoi T, Shinohara K, Fang Y, et al. Czynniki prognostyczne wydłużenia osiowego i tylnego staphyloma u dorosłych z wysoką krótkowzrocznością: japońskie badanie obserwacyjne. *Am J Ophthalmol*. 2021;225:76—85.
- Ohsugi H, Ikuno Y, Shoujou T, et al. Zmiany długości osiowej w oczach z wysoką krótkowzrocznością i wpływ powikłań krótkowzroczności plamki żółtej u dorosłych Japończyków. *PLoS One*. 2017;12:e0180851.
- Saka N, Moriyama M, Shimada N, et al. Zmiany długości osiowej mierzone za pomocą urządzenia IOL Master w ciągu 2 lat u dorosłych z patologiczną krótkowzrocznością. *Arbeitsphysiologie*. 2013;251: 495—499.
- Kono R, Hamasaki I, Kishimoto F, et al. Związki między wymiarami oka w obrazach rezonansu magnetycznego według płci, wieku i typu zęza u japońskich pacjentów z nabytym zezem i wysoką krótkowzrocznością. *Jpn J Ophthalmol*. 2024;68:641—650.
- Fuse N, Sakurai M, Motoike IN, et al. Badanie asocjacyjne całego genomu dotyczące długości osiowej w populacyjnych kohortach w Japonii: badanie okulistyczne organizacji Tohoku Medical Megabank. *Ophthalmol Sci*. 2022;2:100113.
- Cheng C-Y, Schache M, Ikram MK, et al. Dziewięć loci długości osiowej gałki ocznej zidentyfikowanych w badaniach asocjacyjnych całego genomu, w tym loci wspólne z wadą refrakcji. *Am J Hum Genet*. 2013;93:264—277.
- Miyake M, Yamashiro K, Tabara Y, et al. Identyfikacja polimorfizmów WNT7B związanych z krótkowzrocznością dostarcza informacji na temat mechanizmu leżącego u podstaw rozwoju krótkowzroczności. *Nat Commun*. 2015;6:6689.
- Morino K, Miyake M, Nagasaki M, et al. Metaanaliza całego genomu dotycząca neowaskularyzacji plamki żółtej w krótkowzroczności pozwoliła zidentyfikować nowe locus podatności i ujawniła wspólną podatność genetyczną z zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem. *Ophthalmol Retina*. 2025;9:367—377.
- Burnham KP, Anderson DR. Wnioskowanie wielomodelowe. *Sociol Methods Res*. 2004;33:261—304.
- Kong K, Jiang J, Wang P, et al. Wzorce progresji i czynniki ryzyka wydłużenia osiowego u młodych dorosłych z niepatologiczną wysoką krótkowzrocznością: trzyletnia obserwacja dużej kohorty. *Am J Ophthalmol*. 2024;267:293—303.
- Wang P, Chen S, Liu Y, et al. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego: potencjalne podejście do kontrolowania progresji wysokiej krótkowzroczności. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:17.

*Murata i in.* · Wydłużenie osiowe w wysokiej krótkowzroczności

23. Baek SU, Kwon S, Park IW, Suh W. Wpływ fakoemulsyfikacji na ciśnienie wewnątrzgałkowe u osób zdrowych i pacjentów z jaskrą. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e47.
24. Masis Solano M, Lin SC. Zaćma, fakoemulsyfikacja i ciśnienie wewnątrzgałkowe: czy anatomia przedniego odcinka oka jest brakującym elementem układanki? *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:77—83.
25. Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, et al. Wpływ fakoemulsyfikacji na ciśnienie wewnątrzgałkowe i stosowanie leków miejscowych u pacjentów z jaskrą: przegląd systematyczny i metaanaliza danych z 3 lat. *J Glaucoma.* 2017;26: 511—522.
26. Zhang D, Wang L, Jin L, et al. Przegląd ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) i krótkowzroczności osiowej. *J Ophthalmol.* 2022;2022: 5626479.
27. Jiang J, Lin T, Lin F, et al. Wpływ obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego na postępującą wysoką krótkowzroczność (badanie PHM): protokół badania randomizowanego badania kontrolowanego. *BMJ Open.* 2024;14: e084068.