

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΛΑΡΙΣΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ζ. ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ

ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ
ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

ΜΑΡΙΑ Γ. ΚΟΤΟΥΛΑ
ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2007

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. Ζ. ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

Γ. Ν. ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Κ. Χ. ΚΑΡΑΜΠΑΤΣΑΣ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. Ζ. ΧΑΤΖΟΥΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

Γ. Ν. ΚΟΥΚΟΥΛΗΣ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

Κ. Χ. ΚΑΡΑΜΠΑΤΣΑΣ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

Ν. ΣΤΑΘΑΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

Α. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

Φ. ΤΡΙΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ε. ΤΣΙΡΩΝΗ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

(Νόμος 5343/32, άρθρον 202 § 2)

*Στον πατέρα μου
για την αγάπη και την αμέριστη ηθική του υποστήριξη*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Καθηγητή της Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Δημήτριο Χατζούλη, επιβλέποντα της διδακτορικής μου διατριβής, για την καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια της έρευνάς μου.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή της Ενδοκρινολογίας κ. Γεώργιο Κουκούλη για τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσε, τις συμβουλές του και το ανεξάντλητο ενδιαφέρον, ώστε να έρθει σε πέρας αυτό το έργο.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή Βιομαθηματικών – Βιομετρίας κ. Ηλία Ζιντζαρά για την ουσιαστική βοήθεια στην στατιστική ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή της Οφθαλμολογίας κ. Κωνσταντίνο Καραμπάτσα για τις εύστοχες παρατηρήσεις του στην παρουσίαση αυτού του κειμένου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την κατανόηση και αγάπη με την οποία διευκόλυναν ουσιαστικά το έργο της διδακτορικής μου διατριβής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΚΗ ΦΩΤΟΠΗΞΙΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Σκοπός: Η μελέτη αυτή είχε ως στόχο την κατάδειξη της πιθανής σχέσης ανάμεσα στην μεταβολική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και την αποτελεσματικότητα της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας σε οφθαλμούς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου.

Σχεδιασμός της μελέτης: Τούτη ήταν μια προοπτική παρακολούθηση κούρτης με παραγοντικό σχεδιασμό δύο επί δύο.

Ασθενείς και μέθοδος: Εκατόν δέκα πέντε οφθαλμοί ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλού κινδύνου παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης καταγράψαμε τακτικά τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και μικροαλβουμίνη ούρων 24ώρου. Δώδεκα εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία laser φωτοπηξίας, ακολουθούσε πλήρης οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση. Η εξέταση του βυθού είχε ως σκοπό την εκτίμηση των μεταβολών της παραγωγικότητας υψηλού κινδύνου. Ανάλογα με την υποχώρηση ή όχι των χαρακτηριστικών της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η απόκριση των ασθενών στην θεραπεία καταγραφόταν ως καλή ή όχι καλή. Οι οφθαλμοί κατατάσσονταν σε τέσσερις ομάδες βάσει των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και παρουσίας/ απουσίας της μικροαλβουμινουρίας.

Αποτελέσματα: Εξήντα πέντε οφθαλμοί (56.5%) αποκρίθηκαν καλά στην παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και πενήντα (43.5%) όχι καλά. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP εξαρτάται από το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($P < 0.05$). Από την άλλη μεριά, η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP, δεν έδειξε να εξαρτάται από την αλβουμινουρία ($P > 0.05$) ή και την αλληλεπίδρασή της με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($P > 0.05$).

Συμπεράσματα: Από την παρούσα μελέτη προκύπτει, ότι η δράση της laser φωτοπηξίας αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική σε συνθήκες χαμηλής γλυκοζυλίωσης του αίματος ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ύπαρξη ή απουσία της αλβουμινουρίας. Στους ασθενείς με επίπεδα της HbA1c κάτω του 8% η υποχώρηση της σοβαρής παραγωγικής ΔΑ μετά την επέμβαση με PRP επιτυγχάνεται πιο συχνά απ' ότι στους ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στα επίπεδα του 8% και άνω.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF BLOOD GLYCOSYLATION ON THE RESPONSE OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY TO PANRETINAL PHOTOCOAGULATION

Objective: To study the influence of glycemic control and presence of microalbuminuria on the initial response to panretinal photocoagulation in patients with a high-risk proliferative diabetic retinopathy.

Research Design: Prospective cohort study with 2 by 2 factorial design.

Methods: One hundred and fifteen eyes of type 2 diabetic patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy were treated with full-scattered PRP. The levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and the levels of albumin in 24h urine were constantly monitored during the pre-enrollment, treatment and post-treatment period. Twelve weeks after the last PRP session the fundus was examined for signs of proliferative diabetic retinopathy high-risk characteristics regression and the response to panretinal photocoagulation was characterized as successful or non-successful. The eyes were divided into four groups consisted of the combination of average HbA_{1c} levels, and presence/ absence of microalbuminuria. The data were analyzed using a logistic regression model. The statistical analysis aimed in investigating the probability of a satisfactory response to PRP in association with the factors hemoglobin glycosylation (HbA_{1c}) and microalbuminuria (M/alb).

Results: Sixty-five eyes (56.5%) had a successful initial response to PRP and 50 (43.5%) did not. The probability of satisfactory response to PRP depended on HbA_{1c} levels ($P < 0.05$), while microalbuminuria and its interaction with hemoglobin glycosylation did not affect the efficacy of PRP ($p \geq 0.05$).

Conclusions: Low levels of hemoglobin glycosylation (HbA_{1c} < 8%) during the pre-treatment, treatment and post-treatment period favor the initial response of diabetic retinopathy to PRP.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
2.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	14
2.1.1. Ιστορική ανασκόπηση.....	14
2.1.2. Συμπεράσματα από την ανάλυση των μεγάλων πολυκεντρικών κλινικών μελετών	19
2.1.2.1.Μελέτη DCCT, 1983 – 1993	20
2.1.2.2.Μελέτη UKPDS 1977-1999	23
2.1.2.3.Μελέτη DRS 1971 – 1975	24
2.1.2.4.Μελέτη ETDRS 1980-1989	26
2.1.2.5.Μελέτη DRVS 1979–1990	28
2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ	29
2.2.1. Αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυαλκοολών	30
2.2.2. Τελικά προϊόντα προωθημένης γλυκοζυλίωσης (AGEPs)	31
2.2.3. Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)	32
2.2.4. Αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης	32
2.2.5. Οξειδωτικό στρες ως κοινός μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας	33
2.2.6. Αυξητικοί παράγοντες	34
2.2.6.1.Αγγειακός επιθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)	34
2.2.6.2.Άλλοι αυξητικοί παράγοντες	36
2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ	38
2.3.1. Στοιχεία ανατομίας του αμφιβληστροειδούς	38
2.3.1.1. Τοπογραφική ανατομία του αμφιβληστροειδούς	38
2.3.1.2. Κυτταρική δομή του αμφιβληστροειδούς	38
2.3.1.3. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς	41
2.3.2. Ιστολογικές βλάβες στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και βιομικροσκοπικά ευρήματα	43
2.3.2.1. Αγγειακή απόφραξη.....	43
2.3.2.2. Παθολογική διαπερατότητα των αγγείων	45
2.3.2.3. Ισχαιμία αμφιβληστροειδούς – παραγωγική ΔΑ	47
2.3.3. Φλουοροαγγειογραφία αμφιβληστροειδούς	49
2.3.4 Τομογραφία Οπτικού Συντονισμού - OCT	52

2.4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ	53
2.4.1. Προσδιορισμός της σοβαρότητας της ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς	53
2.4.1.1. Στάδια της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας σύμφωνα με ETDRS	56
2.4.1.2. Διεθνής Κλίμακα Σοβαρότητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	58
2.4.2. Προσδιορισμός της σοβαρότητας του διαβητικού οιδήματος της ωχράς	58
2.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ	59
2.5.1. Argon Laser φωτοπηξία	59
2.5.1.1. Η laser θεραπεία του διαβητικού οιδήματος της ωχράς	60
2.5.1.2. Laser θεραπεία της παραγωγικής ΔΑ - παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία	62
2.5.1.2.1. Τεχνική της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας	63
2.5.2. Χειρουργική θεραπεία της παραγωγικής ΔΑ	65
2.5.3. Η Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας	66
2.5.3.1. Έλεγχος της υπεργλυκαιμίας	66
2.5.3.2. Έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης	69
2.5.3.3. Έλεγχος της υπερλιπιδαιμίας	70
2.5.3.4. Μελλοντικές κατευθύνσεις στην φαρμακολογική αντιμετώπιση της ΔΑ	71
3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	74
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	74
3.2. ΥΛΙΚΟ	74
3.2.1. Κριτήρια συμμετοχής	75
3.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού	75
3.3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	77
3.4. ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	77
3.4.1. Φάση 1 (προκαταρκτική φάση ή προεπιλογή)	77
3.4.2. Φάση 2 (φάση οριστικής επιλογής)	78
3.4.3. Ιστορικό	78
3.4.4. Κλινική εξέταση	79
3.4.5. Φλουοροαγγειογραφία	79
3.4.6. Εργαστηριακός έλεγχος	80

3.4.7. Κατάταξη των ασθενών σε ομάδες	81
3.4.8. Θεραπευτική επέμβαση - Παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία	81
3.4.9. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PRP	84
3.4.10. Μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης	85
3.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	85
3.5.1. Αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης	88
3.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	89
3.7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	94

1. Εισαγωγή

Ως σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίζεται ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία. Απαντάται συχνά και υπολογίζεται ότι περισσότερα από 135 εκατομμύρια άτομα πάσχουν ανά τον κόσμο. Μόνο στις ΗΠΑ είναι καταγεγραμμένοι 18.2 εκατομμύρια διαβητικοί (το 6.3% του πληθυσμού). Ο αριθμός αυτός αυξάνεται προοδευτικά με ρυθμό 800 000 καινούριων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2 κάθε χρόνο. Στο σύνολο των διαβητικών ασθενών, το 10% πάσχει από διαβήτη τύπου 1 και το 90% από διαβήτη τύπου 2¹.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1) χαρακτηρίζεται από αδυναμία παραγωγής ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να απαιτείται η εξωτερική χορήγησή της για να διατηρηθεί το άτομο στην ζωή. Εμφανίζεται, κατά κανόνα, σε νέα άτομα, με αιχμή στην ηλικία των 12 ετών περίπου. Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος².

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ 2) προσβάλει, συνήθως, άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών τα οποία στις τυπικές περιπτώσεις είναι παχύσαρκα. Ο ΣΔ 2 οφείλεται στον συνδυασμό μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και αντίστασης των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ποιος από τους δύο παράγοντες αποτελεί την πρωταρχική διαταραχή².

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επιπλοκών που διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες. Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί την πλέον σοβαρή επιπλοκή του ΣΔ, που συχνά μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ασθενούς. Αυτή η οξεία μεταβολική διαταραχή αποτελεί τη μία μόνο όψη του διαβητικού συνδρόμου. Η άλλη όψη αφορά στην βραδεία ανάπτυξη επιπλοκών οι οποίες μακροπρόθεσμα είναι το ίδιο επικίνδυνες με την διαβητική κετοξέωση. Προσβάλλουν τα μικρά και μεγάλα αγγεία (μικρο- και μακροαγγειοπάθεια αντίστοιχα) και το νευρικό σύστημα (περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια). Στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια συγκαταλέγονται η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια ενώ συνέπεια της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας είναι η ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και η απόφραξη των μεγάλων περιφερικών αγγείων².

Η συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) η οποία αποτελεί την κύρια αιτία σοβαρών διαταραχών όρασης σε άτομα άνω των 50 ετών και μια από τις κύριες αιτίες της νομικής τύφλωσης (όρος που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ για να περιγράψει τα άτομα με τύφλωση η οποία τεκμηριώνεται όπως ο νόμος ορίζει με στόχο τη χορήγηση οικονομικής βοήθειας) στον Δυτικό κόσμο. Επιδημιολογικά δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (National Health Interview Survey) δείχνουν ότι 4.1 εκατομμύρια Αμερικανοί ενήλικες διαβητικοί, άνω των 40 ετών, πάσχουν από κάποιας μορφής διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε σύνολο των ασθενών με ΔΑ, ο ένας στους δώδεκα πάσχει από τόσο βαριά μορφή της ΔΑ ώστε να απειλείται σοβαρά η όρασή του. Κάθε χρόνο καταγράφονται 10.000 καινούριες περιπτώσεις νομικής τύφλωσης σε έδαφος διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας³.

Παρά το γεγονός ότι η οφθαλμολογία διαθέτει σήμερα ικανοποιητικές μεθόδους για την πρόληψη και καταπολέμηση της ΔΑ, ο αριθμός των ατόμων με σοβαρές μορφές ΔΑ δεν τείνει να περιοριστεί. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των διαβητικών ο οποίος τριπλασιάστηκε τα τελευταία 30 χρόνια, αλλά και στην αδυναμία της έγκαιρης διάγνωσης³. Το τελευταίο ισχύει ειδικά για τον ΣΔ 2, όπου ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη έως τη διάγνωση της νόσου υπολογίζεται σε 7 χρόνια. Η ανεπαρκής ενημέρωση των ασθενών αλλά και των ιατρών για το σωστό τρόπο παρακολούθησης των διαβητικών παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο⁴.

Η απουσία απόλυτα αποτελεσματικού θεραπευτικού χειρισμού στις περιπτώσεις διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας επιβάλλουν την επινόηση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων οι οποίες να στηρίζονται σε αντικειμενική διεξοδική μελέτη του προβλήματος. Τον στόχο αυτό υπηρετεί η παρούσα μελέτη.

2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

2.1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Οι πρώτες αναφορές για την συνύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και σακχαρώδους διαβήτη απαντώνται στις αρχές του 19ου αιώνα. Το 1846, ο Γάλλος οφθαλμίατρος Arrolinare Bouchardat ανακοίνωσε παροδική απώλεια της όρασης σε διαβητικούς, η οποία δεν συνοδευόταν από παθολογικά ευρήματα στα πρόσθια ημιμόρια. Οι περίοδοι βελτίωσης της όρασης συσχετιζόνταν με την καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη ⁵. Παρόμοιες παρατηρήσεις ανακοίνωσε, το 1853, ο Francois Taignot, ονομάζοντας την κατάσταση διαβητική αμβλυωπία ⁶. Αυτές οι πρώτες κλινικές παρατηρήσεις των οφθαλμιάτρων παρέμειναν στη σφαίρα των θεωρητικών υποθέσεων μέχρι την εφεύρεση του άμεσου οφθαλμοσκοπίου, το 1850, από τον Hermann von Helmholtz. Με την εισαγωγή του οφθαλμοσκοπίου ως διαγνωστικού μέσου δόθηκε στους κλινικούς η δυνατότητα της in vivo παρατήρησης του αμφιβληστροειδούς ⁷.

Οι διαβητικές αλλοιώσεις της ωχράς αναφέρονται για πρώτη φορά από τον Eduard Jaeger ο οποίος, το 1856, περιέγραψε στην περιοχή της ωχράς ενός διαβητικού ασθενούς «στρόγγυλα ή οβάλ, κιτρινωπά στίγματα και αιμορραγίες που καταλαμβάνουν μερικώς ή εξ' ολοκλήρου το πάχος του αμφιβληστροειδούς» ⁸. Η άποψη του Jaeger αμφισβητήθηκε ανοιχτά από τον Albrecht von Graefe που ισχυρίστηκε, ότι δεν υπάρχει απόδειξη σχέσης ανάμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη και τις αμφιβληστροειδικές επιπλοκές ⁹. Η επιρροή του von Graefe στην Ευρωπαϊκή οφθαλμολογία εκείνης της εποχής ήταν τόσο ισχυρή, ώστε αυτή του η άποψη υπερίσχυσε και επικράτησε στον ιατρικό κόσμο για πάνω από μια δεκαετία.

Το 1869 ο Αμερικανός Henry Noyes δημοσίευσε την αναφορά του «Αμφιβληστροειδίτις στην σακχαουρία» (“Retinitis in glycosuria”) ¹⁰. Οι παρατηρήσεις του Noyes επιβεβαιώθηκαν το 1872 από τον Άγγλο Edward Nettleship στην διατριβή του με τίτλο «Περί οιδήματος ή κυστικής νόσου του αμφιβληστροειδούς» (“On oedema or cystic disease of the retina”) ¹¹. Ο Nettleship ήταν ο πρώτος που υποστήριξε τις παρατηρήσεις του με ιστολογικά παρασκευάσματα της «κυστικής εκφύλισης του αμφιβληστροειδούς» στους διαβητικούς. Ακολούθησε κοινή δημοσίευση των

Nettleship και Mackenzie με περαιτέρω διευκρινίσεις για τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς στα διαβητικά μάτια, η οποία συνοδεύονταν από τα πρώτα σκίτσα του αμφιβληστροειδικού μικροανευρίσματος¹². Το 1875, ο Appolinare Bouchardat στο βιβλίο του «Περί γλυκοζουρίας ή σακχαρώδους διαβήτου» (“De la glycosurie ou diabète sucré”), το οποίο περιελάμβανε περιγραφές και λεπτομερείς εικόνες με εναποθέσεις υγρού και λιπιδίων στην ωχρά, έδωσε συνέχεια στην αρχική του υπόθεση της ύπαρξης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹³. Σύμφωνα με τον Bouchardat αυτές οι αλλοιώσεις ήταν η αιτία της μειωμένης όρασης ή «γλυκοζαιμικής αμβλυωπίας». Την ίδια χρονιά δημοσιεύεται και το άρθρο του Γερμανού οφθαλμιάτρου Theodor Leber με κλινικές παρατηρήσεις από σειρά περιστατικών με «γλυκοζουρική αμφιβληστροειδίτιδα», ανατρέποντας ουσιαστικά την μέχρι τότε επικρατούσα άποψη του von Graefe¹⁴.

Η πρώτη περιγραφή της παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας προέρχεται από τον Wilhelm Manz το 1876. Στη εργασία του με θέμα «Παραγωγική Αμφιβληστροειδίτις» (“Retinitis Proliferans”) περιγράφει και απεικονίζει λεπτομερώς την ανάπτυξη ινοαγγειακού ιστού στην οπτική θηλή και τις υαλοειδο-αμφιβληστροειδικές έλξεις¹⁵.

Εκείνη την εποχή η διαδεδομένη ονομασία «διαβητική αμφιβληστροειδίτις» τόνιζε την υποτιθέμενη φλεγμονώδη φύση της νόσου. Η πρώτη αυτή θεωρητική εξήγηση της παθοφυσιολογίας της ΔΑ, η οποία επικράτησε μέχρι τα μέσα του εικοστού αιώνα, εδραζόταν στην άποψη ότι οι αλλοιώσεις οφείλονται κυρίως στην συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση και στην φλεγμονώδη απάντηση του αμφιβληστροειδούς σε αυξημένα επίπεδα της αλβουμίνης και κρεατινίνης στο αίμα και μόνο έμμεσα σε υπεργλυκοζαιμία.

Την απόδοση των διαβητικών αλλοιώσεων του βυθού στην ύπαρξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας την οφείλουμε στον Arthur James Ballantyne, διευθυντή της Οφθαλμολογικής Κλινικής της Γλασκόβης επί σειρά ετών, ο οποίος, μετά την συνταξιοδότησή του, αφιέρωσε τον ελεύθερο χρόνο του στην μελέτη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και το 1943 δημοσίευσε το πιο σημαντικό του έργο «Εξιδρώματα στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια» (“Exudates in diabetic retinopathy”). Στην εργασία του ανέδειξε για πρώτη φορά το ρόλο των διαταραχών του τριχοειδικού τοιχώματος στην ανάπτυξη της ΔΑ και ωχροπάθειας και απέδειξε

την παρουσία των, δικήν κεριού, εν τω βάθει εξιδρωμάτων στην έξω δικτυωτή στιβάδα. Η εργασία αυτή αποτέλεσε για πολλά χρόνια το μοναδικό σημείο αναφοράς στο πεδίο της ¹⁶.

Το 1948, ο Michaelson πρότεινε την κλασική πλέον θεωρία του αγγειογενετικού παράγοντα X (X-factor). Υπέθεσε την ύπαρξη μιας αγγειογενετικής ουσίας η οποία εκκρίνεται στο μάτι σε συνθήκες ισχαιμίας, έχει δυνητικά την ικανότητα να διαχέεται εντός του οφθαλμού και να προκαλεί νεοαγγείωση σε ιστούς απομακρυσμένους από τις ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς, όπως η ίριδα. Ο παράγοντας X έπρεπε επίσης να ασκεί μιτωτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα έπρεπε να φέρουν ειδικούς υποδοχείς για αυτόν τον παράγοντα. Επιπλέον, τα ενδοφθάλμια επίπεδα του X-factor έπρεπε να είναι αυξημένα σε καταστάσεις ενεργούς νεοαγγείωσης και χαμηλά κατά την υποστροφή του νεοαγγειακού ιστού ¹⁷. Η θεωρία του Michaelson επαληθεύτηκε σχετικά πρόσφατα με την απομόνωση και μελέτη των αγγειογενετικών παραγόντων και ειδικά του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (βλ. παρ.2.2.6.1.).

Στην διατύπωση της θεωρίας του παράγοντα X συνέβαλε σημαντικά ο μαθητής του Michaelson, ο Norman Ashton ¹⁸. Στον Ashton οφείλουμε επίσης την έρευνά πάνω στις διαταραχές των ενδοθηλιακών κυττάρων των αμφιβληστροειδικών αγγείων στους διαβητικούς την οποία ξεκίνησε στην δεκαετία του '60. Ο Ashton απέδειξε την ύπαρξη της αγγειακής απόφραξης σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα των οφθαλμών με ΔΑ αφού διήθησε τα αγγεία των οφθαλμών με Ινδική μελάνη. Τα ευρήματα του Ashton είχαν τεράστια σημασία γιατί αποκάλυψαν τον ρόλο των τριχοειδικών και αρτηριδιακών εμφράκτων στην παθογένεια της ΔΑ ¹⁹.

Η μελέτη του αγγειακού δικτύου του αμφιβληστροειδούς in vivo έγινε εφικτή με την εισαγωγή της φλουροαγγειογραφίας στην διαγνωστική των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς, κι έτσι επιβεβαιώθηκε η θεωρία της μη-διήθησης του τριχοειδικού δικτύου με σχηματισμό εκτεταμένων ισχαιμικών περιοχών (non-perfusion areas) (βλ. παρ. 2.3.3.).

Η ουσιαστική ανάγκη για εύρεση αποτελεσματικής θεραπείας για την ΔΑ προέκυψε μετά τα μέσα του 20ου αιώνα, και παράδοξα οφείλεται στην διάδοση της

ινσουλίνης. Η ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921 από τους Frederick Banting και Charles Best έφερε επανάσταση στην θεραπεία του ΣΔ και παράτεινε σημαντικά το μέσο όρο διαβίωσης των διαβητικών^{20,21}. Η μακρόχρονη επιβίωση των διαβητικών ασθενών οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των όψιμων επιπλοκών της νόσου, μεταξύ των οποίων και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η συσχέτιση της ΔΑ με την υπεργλυκαιμία αποτέλεσε σημείο διαφωνίας στην ιατρική κοινότητα για αρκετά χρόνια. Η διαφωνία αυτή έληξε μόνο κατόπιν ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων της πολυκεντρικής κλινικής μελέτης της ρύθμισης και των επιπλοκών του διαβήτη (Diabetes Control and Complications Trial - DCCT). Η μελέτη DCCT απέδειξε ότι η αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα τόσο στην πρόληψη της εμφάνισης της ΔΑ, όσο και την επιβράδυνση της εξέλιξής της (βλ. παρ.2.1.2.1.).

Μετά το 2ο Παγκόσμιο Πόλεμο ο Γερμανός οφθαλμίατρος Gerd Meyer-Schwickerath ανέφερε την θεραπεία των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς με φωτοπηξία με ηλιακή ακτινοβολία²². Η κλινική εφαρμογή του Xenon arc στη ΔΑ προωθήθηκε αργότερα από τον Paul Wetzig και τους συνεργάτες του²³. Η τεχνική της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας προτάθηκε από τους William Beetham και Lloyd Aiello οι οποίοι απέδειξαν την αποτελεσματικότητά της με την χρήση του Ruby laser²⁴. Ταυτόχρονα, χάρη στις εργασίες του Francis L' Esperance και Arnall Patz, αναπτύχθηκε η τεχνική του Argon laser^{25, 26}. Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία με Argon laser αποτελεί μέχρι σήμερα θεραπεία επιλογής στην παραγωγική ΔΑ (βλ. παρ. 2.5).

Η χειρουργική αντιμετώπιση της ΔΑ παρέμεινε σε πειραματικό στάδιο για πολλά χρόνια. Το 1953 ο Paulsen ανακοίνωσε μια περίπτωση υποστροφής της ΔΑ μετά από αιμορραγικό έμφρακτο υπόφυσης σε λεχώνα²⁷. Αυτή η ανακοίνωση εισήγαγε την χειρουργική εκτομή και την ακτινοβολία της υπόφυσης ως θεραπεία της ΔΑ. Πολύ σύντομα η μέθοδος αυτή εγκαταλείφθηκε λόγω πολλών σοβαρών επιπλοκών και έδωσε θέση στην όλο και πιο δημοφιλή φωτοπηξία με laser. Η χειρουργική στην αντιμετώπιση της ΔΑ επανήλθε το 1971 με την πρόταση της οπίσθιας (pars plana) υαλοειδεκτομής από τον Robert Machemer²⁸. Στα χρόνια που ακολούθησαν η υαλοειδεκτομή εδραιώθηκε στην αντιμετώπιση των δύσκολων περιπτώσεων της παραγω-

γικής ΔΑ και ειδικά της ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας και ελκτικής αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς (βλ. παρ. 2.5.1.2.2).

Το 1968, στο Airlie House της Virginia των Ηνωμένων Πολιτειών έλαβε χώρα το Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. Στο συμπόσιο αυτό παραβρέθηκαν διακεκριμένοι παθολόγοι και οφθαλμίατροι της διεθνούς ιατρικής κοινότητας στην προσπάθεια να συγκεντρώσουν και να ταξινομήσουν την μέχρι τότε γνώση στο θέμα της ΔΑ, αλλά και να ορίσουν τους κοινούς στόχους για τον περιορισμό και την πρόληψη της τύφλωσης των διαβητικών. Συζητήθηκαν εκτεταμένα η επίδραση της αυστηρής μεταβολικής ρύθμισης στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ, η χειρουργική εκτομή της υπόφυσης και η laser φωτοπηξία. Την εποχή εκείνη η θεραπεία της ΔΑ στηριζόταν κυρίως σε Xenon arc φωτοπηξία και η εφαρμογή της γινόταν άμεσα σε νεοαγγειακούς θυσάνους. Πολύ σπάνια γινόταν η χρήση του laser σε ΔΑ υποστρώματος, η παναμφιβληστροειδική θεραπεία με το Ruby laser μόλις έκανε την εμφάνισή της ενώ δεν υπήρχαν δεδομένα από την χρήση του Argon laser και η υαλοειδεκτομή δεν είχε καν δοκιμαστεί. Οι ειδικοί αντάλλαξαν εμπειρίες και απόψεις και προετοίμασαν το έδαφος για την περαιτέρω πολύχρονη μελέτη και συλλογή κλινικών δεδομένων. Προσδιόρισαν σε ποια πεδία υπάρχει ταύτιση απόψεων και σε πια διαφωνίες. Πρότειναν επίσης την σταδιοποίηση της ΔΑ η οποία βασίστηκε σε τυποποιημένες φωτογραφίες προς διευκόλυνση της ταξινόμησης, γνωστές ως Airlie House standard photographs. Οι φωτογραφίες αυτές απεικονίζουν τόσο τις μορφές των διαβητικών αλλοιώσεων στον αμφιβληστροειδή όσο και την βαρύτητά τους²⁹. Η Airlie House ταξινόμηση της ΔΑ τροποποιήθηκε έπειτα από την Diabetic Retinopathy Study και την Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (βλ. παρ.2.1.2).

Το μεγαλύτερο ίσως όφελος από το Airlie House Symposium ήταν η πρόταση διεκπεραίωσης πολυκεντρικών κλινικών μελετών με αντικείμενο την ΔΑ. Απότοκος του συμποσίου ήταν η Diabetic Retinopathy Study (DRS), η πρώτη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οφθαλμολογία. Η μελέτη αυτή εξασφάλισε την επιστημονική απόδειξη της αποτελεσματικότητας της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας (PRP) στην θεραπεία της ΔΑ και έδωσε βάση για τον προγραμματισμό της μελέτης πρώιμης θεραπείας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)^{30, 31}. Η τελευταία, αποσαφήνισε την φυσική πορεία της ΔΑ και επέβαλε την φωτοπηξία με Argon-laser ως θεραπεία επι-

λογής για την αντιμετώπιση της παραγωγικής ΔΑ και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς. Οι μελέτες DCCT και UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) διευκρίνισαν τον ευεργετικό ρόλο του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της ΔΑ και άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ (βλ. παρ. 2.1.2.) .

2.1.2. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι επιστημονικές βάσεις για την σύγχρονη αντιμετώπιση της ΔΑ στηρίζονται ουσιαστικά στις ακόλουθες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες: α) Την μελέτη DRS^{30,32-36}, β) την ETDRS^{31, 37-59}, γ) την μελέτη της υαλοειδεκτομής στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study, DRVS)⁶⁰⁻⁶⁴, δ) την DCCT⁶⁵⁻⁷³ και ε) την UKPDS⁷⁴⁻⁷⁸. Σε γενικές γραμμές οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι :

1/ η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία μειώνει σημαντικά την πιθανότητα σοβαρής απώλειας της όρασης λόγω παραγωγικής ΔΑ (σοβαρή απώλεια της όρασης- severe visual loss, SVL - ονομάζεται η μείωση της οπτικής οξύτητας σε 1/40 μέσα σε 4 μήνες)

2/ η εστιακή φωτοπηξία της ωχράς μειώνει κατά 50% την πιθανότητα μέτριας απώλειας της όρασης λόγω κλινικά σημαντικού διαβητικού οιδήματος της ωχράς (μέτρια απώλεια της όρασης – moderate visual loss, MVL – ονομάζεται η μείωση της οπτικής οξύτητας κατά το μισό μέσα σε 4 μήνες π.χ. από 4/10 σε 2/10)

3/ η καλή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ (όπως αυτή εκφράζεται με τα χαμηλά επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) καθυστερεί τη εμφάνιση και την εξέλιξη της ΔΑ

4/ η πρόωπη υαλοειδεκτομή για ενδοϋαλοειδική αιμορραγία (1-6 μήνες από την έναρξή της) εξασφαλίζει καλύτερη τελική οπτική οξύτητα σε σχέση με την όψιμη υαλοειδεκτομή (επέμβαση για αιμορραγία από 12μηνου τουλάχιστον ή/ και πρόσφατη ελκτική αποκόλλησης της ωχράς).

5/ η εφαρμογή της PRP και της οπίσθιας υαλοειδεκτομής στην θεραπεία της ΔΑ μειώνει την πιθανότητα της SVL από 60% σε λιγότερο από 2%

Οι προαναφερθείσες μελέτες, εκτός από τη συμβολή τους στην εδραίωση της PRP και οπίσθιας υαλοειδεκτομής στην θεραπεία της ΔΑ, συνεισφέρανε και στην κατανόηση της φυσικής εξέλιξης της ΔΑ και στην καλύτερη σταδιοποίησή της. Επιπρόσθετα, απέδειξαν τη σημασία της τακτικής οφθαλμολογικής παρακολούθησης με σκοπό την έγκαιρη θεραπευτική επέμβαση. Εκτός αυτών, οι μελέτες αυτές διερεύνησαν την επίδραση άλλων συστηματικών διαταραχών στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ και συγκεκριμένα της νεφρικής ανεπάρκειας, της συστηματικής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της αναιμίας, της εγκυμοσύνης και της διατροφής. Στη συνέχεια παρατίθενται συνοπτικά στοιχεία που αφορούν στις ιδιαιτερότητες κάθε μιας από τις μελέτες.

2.1.2.1. ΜΕΛΕΤΗ DCCT, 1983 – 1993⁶⁵⁻⁷³

Κύρια χαρακτηριστικά σχεδιασμού και μέθοδος τυχαιοποίησης

- Στη μελέτη εντάχθηκαν 1441 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες: η μία ομάδα ρυθμίσθηκε με συμβατικό τρόπο και η άλλη υποβλήθηκε σε αυστηρή ρύθμιση.
- Από τους 1 441 ασθενείς οι 726 δεν εμφάνιζαν ΔΑ κατά την εισαγωγή και μελετήθηκαν ως προς την εμφάνιση της ΔΑ. Οι υπόλοιποι 715 ασθενείς παρουσίαζαν κατά την έναρξη ήπια και μέτρια μη παραγωγική ΔΑ και μελετήθηκαν ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της προϋπάρχουσας ΔΑ. Οι ασθενείς και των δύο κατηγοριών χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες οι οποίες υποβλήθηκαν σε συμβατική ή αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ.

Συμβατική ρύθμιση

- Ένεση ινσουλίνης μία ή δύο φορές ημερησίως
- Αυτοεξέταση γλυκόζης αίματος ή ούρων μία φορά την ημέρα
- Κλινική εξέταση από διαβητολόγο ανά 3μηνο
- Εκμάθηση σωστής διατροφής και σωματικής άσκησης

Αυστηρή ρύθμιση

- Αντλία ινσουλίνης ή τουλάχιστο 3 ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως
- Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος (self monitoring of blood glucose, SMBG) τουλάχιστο τέσσερις φορές την ημέρα
- Δοσολογία της ινσουλίνης βασισμένη στον SMBG, διατροφή και σωματική άσκηση
- Προκαθορισμένη διατροφή και σωματική άσκηση
- Νοσηλεία κατά την έναρξη της θεραπείας
- Κλινική εξέταση ανά μήνα ή μέχρι και ανά εβδομάδα και συχνή τηλεφωνική επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό

Καταληκτικά σημεία της μελέτης (endpoints)

- Εμφάνιση / εξέλιξη της ΔΑ
- Έλεγχος νευροπάθειας και νεφροπάθειας

Κύρια κριτήρια επιλογής

- Ηλικία 13 – 39 ετών
- Απουσία συστηματικής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σοβαρών διαβητικών επιπλοκών και άλλων παθήσεων

Επιπλέον κριτήρια επιλογής για την κατηγορία ασθενών χωρίς ΔΑ κατά την έναρξη

- ΣΔ τύπου 1 διάρκειας 1 – 5 ετών
- Απουσία ΔΑ
- Επίπεδα λευκωματίνης στα ούρα < 40 mg / 24 ώρες

Επιπλέον κριτήρια επιλογής για την κατηγορία ασθενών με προϋπάρχουσα ΔΑ

- ΣΔ τύπου 1 διάρκειας 1 – 15 ετών
- Ήπια ή μέτρια μη-παραγωγική ΔΑ
- Επίπεδα λευκωματίνης στα ούρα < 200 mg / 24 ώρες

Συμπεράσματα (μέση παρακολούθηση 6.5 έτη):

Για την ομάδα ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα ΔΑ

- Η αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ ελάττωσε κατά 27% τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ και παρεμποδισε την εξέλιξη της ΔΑ κατά 3 στάδια σε ποσοστό 78%.

Για την ομάδα με προϋπάρχουσα ΔΑ

- Η αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ παρεμπόδισε την εξέλιξη της ΔΑ κατά 3 στάδια σε ποσοστό 54%, μείωσε την εμφάνιση της παραγωγικής ή και σοβαρής μη παραγωγικής ΔΑ κατά 47%, ελάττωσε την ανάγκη για φωτοπηξία κατά 56% και μείωσε το διαβητικό οίδημα της ωχράς κατά 23%

Γενικά συμπεράσματα

- Η αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ μειώνει την συχνότητα της κλινικά σημαντικής ΔΑ κατά 27% - 76% , μειώνει την συχνότητα διαβητικής νεφροπάθειας κατά 34% - 57% και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νευροπάθειας κατά 60%.
- Η μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά 10% συνοδεύεται από ελάττωση του κινδύνου εξέλιξης της ΔΑ κατά 43% (αυστηρή ρύθμιση) και 45% (συμβατική ρύθμιση) ενώ η αυξημένη γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης και η μεγάλη διάρκεια αυτής, αυξάνουν τον κίνδυνο δυσμενούς εξέλιξης της ΔΑ.

Παρενέργειες της αυστηρής ρύθμισης

- 2 – 3 φορές πιο συχνά τα υπογλυκαιμικά επεισόδια
- Αρχική επιδείνωση της ΔΑ

Ως αρχική επιδείνωση ορίστηκε η εξέλιξη της ΔΑ κατά 3 στάδια τους πρώτους 12 μήνες παρακολούθησης και παρατηρήθηκε στο 13,1% των ασθενών με αυστηρή ρύθμιση και στο 7,6% των ασθενών με συμβατική ρύθμιση.

Η πιθανότητα αρχικής επιδείνωσης σχετιζόταν με τα αρχικά υψηλά επίπεδα της HbA1c. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεγαλύτερη ελάττωση των επιπέδων της HbA1c προλαμβάνει την πρώιμη επιδείνωση της ΔΑ. Μακροχρόνια, οι ασθενείς με πρώιμη επιδείνωση, επωφελούνται από την καλή μεταβολική ρύθμιση στον ίδιο βαθμό με τους υπόλοιπους ασθενείς. Οι λόγοι της αρχικής επιδείνωσης της ΔΑ δεν είναι γνωστοί. Συζητείται η αύξηση των επιπέδων της IGF-I (Insulin-like Growth Factor) κατά την απότομη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου.

2.1.2.2. ΜΕΛΕΤΗ UKPDS 1977-1999⁷⁴⁻⁷⁹

Κύρια χαρακτηριστικά σχεδιασμού και μέθοδος τυχαιοποίησης

- Επιλέχτηκαν 4 209 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς ΔΑ ή με ήπια και μέτρια μη παραγωγική ΔΑ τυχαιοποιημένοι σε 2 ομάδες : συμβατική και αυστηρή ρύθμιση

Συμβατική ρύθμιση

- Σωστή διατροφή
- Εάν χρειάζεται : sulphonylurea, ινσουλίνη, metformin

Αυστηρή ρύθμιση

Sulphonylurea

- Ινσουλίνη
- Σε υπέρβαρους : metformin

Καταληκτικά σημεία της μελέτης (endpoints)

- Εμφάνιση / εξέλιξη της ΔΑ
- Έλεγχος νευροπάθειας, νεφροπάθειας και καρδιαγγειακών διαταραχών

Κύρια κριτήρια επιλογής

- Πρωτοδιαγνωσθείς ΣΔ τύπου 2
- Για την κατηγορία ασθενών χωρίς ΔΑ κατά την έναρξη: απουσία ΔΑ
- Για την κατηγορία ασθενών με προϋπάρχουσα ΔΑ: ήπια ή μέτρια μη – παραγωγική ΔΑ

Συμπεράσματα (μέση παρακολούθηση 10.0 έτη)

- Η αυστηρή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ-2 παρεμποδίζει την εξέλιξη της ΔΑ κατά 2 στάδια σε ποσοστό 17%, ελαττώνει την ανάγκη για φωτοπηξία κατά 29%, μειώνει την συχνότητα της ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας κατά 23%, ελαττώνει την ανάγκη για εγχείρηση καταρράκτου κατά 24% και μειώνει την πιθανότητα της νομικής τύφλωσης κατά 16%.
- Γενικά κατά την αυστηρή μεταβολική ρύθμιση παρατηρείται μείωση της κλινικά σημαντικής ΔΑ κατά 27% - 76% και μείωση της κλινικά σημαντικής διαβητικής νεφροπάθειας κατά 34% - 57%.
- Η συστηματική υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της ΔΑ κατά 2 στάδια.

2.1.2.3. ΜΕΛΕΤΗ DRS 1971 – 1975 ^{30, 32-36}

Κύρια χαρακτηριστικά σχεδιασμού και μέθοδος τυχαιοποίησης

- Επιλέχθηκαν 1758 ασθενείς με ΣΔ κυρίως τύπου 1 και υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και σε άμεση φωτοπηξία επί της νεοαγγείωσης, αλλά και σε εστιακή φωτοπηξία για το διαβητικό οίδημα της ωχράς αν συνυπήρχε. Οι ασθενείς παρουσίαζαν κατά την ένταξή τους στη μελέτη τα εξής χαρακτηριστικά της ΔΑ: νεοαγγείωση της οπτικής θηλής (NVD) - 50% των συμμετεχόντων, νεοαγγείωση αλλαχού (NVE) - 75% των συμμετεχόντων, διαβητικό οίδημα ωχράς (DME) με προσβολή του κεντρικού βοθρίου - 25% των συμμετεχόντων

- Η PRP εφαρμόστηκε τυχαιοποιημένα μόνο στον έναν οφθαλμό ενώ ο έτερος οφθαλμός χρησίμευσε ως σημείο αναφοράς. Οι επιλεγέντες για θεραπεία οφθαλμοί υποβάλλονταν, με τυχαίο τρόπο, σε θεραπεία με Argon laser ή με Xenon arc.

Κύρια κριτήρια επιλογής

- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 με παραγωγική ΔΑ τουλάχιστο στον έναν οφθαλμό ή σοβαρή μη-παραγωγική ΔΑ και στους δύο οφθαλμούς.
- Δυνατότητα διενέργειας θεραπευτικής PRP και στους δύο οφθαλμούς και οπτική οξύτητα, και στους δύο οφθαλμούς, τουλάχιστο 20/100.

Αλλαγή σχεδιασμού

Το πρωτόκολλο άλλαξε το 1976, όταν η ευεργετική δράση της PRP ήταν πλέον αναμφισβήτητη οπότε θεωρήθηκε ανήθικο να μην υποβάλλονται οι ασθενείς σε θεραπεία και των δύο οφθαλμών. Αποφασίσθηκε η PRP να γίνεται σε όλα τα μάτια τα οποία παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- NVD > 1/3 της θηλαίας επιφάνειας
- NVD < 1/3 της θηλαίας επιφάνειας και παρουσία καινούριας ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας
- NVE > 1/2 της θηλαίας επιφάνειας και παρουσία καινούριας ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας

Τα χαρακτηριστικά αυτά ονομάστηκαν «δείκτες υψηλού κινδύνου» (high risk). Επίσης, καταργήθηκε η εφαρμογή άμεσης φωτοπηξίας (direct treatment) σε νεοαγγειακούς θυσάνους.

Συμπεράσματα

- Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία μείωσε τον κίνδυνο σοβαρής απώλειας της όρασης (SVL < 1/40) κατά 50% στις ομάδες ασθενών με NVD ή NVE με ενδοϋαλοειδική ή προαμφιβληστροειδική αιμορραγία και NVD > 1/3 της θηλαίας επιφάνειας. Σε διάστημα 5 χρόνων το 50% των ματιών με παραγωγική ΔΑ υψηλού κινδύνου, στην ομάδα ελέγχου, παρουσίασε σοβαρή

απώλεια της όρασης ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την ομάδα με θεραπεία ήταν 20%.

- Η PRP είχε ως ανεπιθύμητες επιδράσεις τη μείωση της οπτικής οξύτητας, συνήθως κατά μία γραμμή, και τη στένωση των οπτικών πεδίων ειδικά με το Xenon arc.
- Από τη μελέτη δεν προέκυψαν οριστικά συμπεράσματα για ομάδες με πιο πρόωμη ΔΑ.
- Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για σοβαρή απώλεια όρασης ήταν η ύπαρξη νεοαγγείωσης στην οπτική θηλή και πέριξ αυτής.

2.1.2.4. ΜΕΛΕΤΗ ETDRS 1980-1989 ^{31, 37-59}

Κύρια χαρακτηριστικά σχεδιασμού και μέθοδος τυχαιοποίησης

- Επιλέχθηκαν 3711 ασθενείς πάσχοντες από ΣΔ τύπου 1 (30%), τύπου 2 (31%), και απροσδιόριστου τύπου (39%), με μέτρια ή σοβαρή μη παραγωγική και πρόωμη παραγωγική ΔΑ. Ο ένας οφθαλμός προοριζόταν για άμεση PRP και ο έτερος για παρακολούθηση. Οι οφθαλμοί υπό παρακολούθηση υποβάλλονταν με τη σειρά σε PRP όταν η ΔΑ έφτανε στο στάδιο της high – risk παραγωγικής.
- Οι 754 οφθαλμοί με οίδημα ωχράς υποβλήθηκαν σε εστιακή ή grid-pattern φωτοπηξία.
- Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: με λήψη ασπιρίνης 650 mg ημερησίως και με λήψη placebo.

Κύρια κριτήρια επιλογής

- Η οπτική οξύτητα και στους δύο οφθαλμούς έπρεπε να είναι τουλάχιστο 20/40. Σε περιπτώσεις με συνυπάρχον διαβητικό οίδημα ωχράς, η οπτική οξύτητα έπρεπε να είναι τουλάχιστο 20/400.
- Απαραίτητα ύπαρξη ΔΑ και στους δύο οφθαλμούς και σε στάδιο μέτριας μη – παραγωγικής, σοβαρής μη – παραγωγικής ή/ και ήπιας παραγωγικής (χωρίς να εμφανίζει τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου).
- Η ύπαρξη του διαβητικού οιδήματος της ωχράς δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού.

- Καταστάσεις που παρεμπόδιζαν την εκτέλεση της φωτοπηξίας και στους δύο οφθαλμούς (π.χ. η ύπαρξη σημαντικής θόλωσης του φακού) αποτελούσαν κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη.

Συμπεράσματα

- Η σοβαρότητα της ΔΑ και τα υψηλά επίπεδα της HbA1c κατά την αρχική εξέταση (βρέθηκε διαφορά στα επίπεδα της HbA1c στην ομάδα με σοβαρή απώλεια όρασης -10,4% vs. 9,7%) ήταν ισχυροί παράγοντες εξέλιξης της ΔΑ σε υψηλού κινδύνου (στους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε PRP) και εμφάνισης σοβαρής απώλειας όρασης (επί του συνόλου των ασθενών).
- Παράγοντες κινδύνου ήταν: αναιμία, υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, ύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας και χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού
- Η εμφάνιση σοβαρής απώλειας της όρασης ήταν σπάνια και στις δύο ομάδες ασθενών: με πρώιμη θεραπεία 2,6%, με όψιμη θεραπεία 3,7%.
- Η υαλοειδεκτομή ήταν απαραίτητη στο 4% των οφθαλμών με πρώιμη θεραπεία και στο 6% των οφθαλμών με όψιμη θεραπεία .
- Οι 257 οφθαλμοί (6.9% επί συνόλου 3711) παρουσίασαν σοβαρή απώλεια όρασης (SVL), ή οποία ήταν μόνιμη στους 149 οφθαλμούς. Οι κύριες αιτίες της SVL ήταν: ενδοϋαλοειδική αιμορραγία, οίδημα ωχράς, ελκτική αποκόλληση της ωχράς και νεοαγγειακό γλαύκωμα.
- Οφθαλμοί με κλινικά σημαντικό οίδημα της ωχράς πρέπει να υποβάλλονται σε laser φωτοπηξία δίκην σχάρας (grid – pattern).
- Η λήψη ασπιρίνης δεν επηρέασε την πορεία της ΔΑ και την εξέλιξη του καταρράκτη, ούτε αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας. Επομένως, η παρουσία ΔΑ, ακόμα και η ενδοϋαλοειδική αιμορραγία, δεν αποτελούν αντένδειξη για λήψη ασπιρίνης στο πλαίσιο πρόληψης των καρδιαγγειακών επιπλοκών.
- Η εγχείρηση του καταρράκτη επίσπευσε την εξέλιξη της ΔΑ

Γενικό συμπέρασμα

Η πρόωμη PRP δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις με μέτρια μη παραγωγική ΔΑ, μπορεί όμως να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις με σοβαρή μη παραγωγική και πρόωμη παραγωγική ΔΑ.

Η πιο πρόσφατη ανάλυση των αποτελεσμάτων της ETDRS απέδειξε ότι η πρόωμη θεραπεία σε σοβαρή μη παραγωγική και πρόωμη παραγωγική ΔΑ, είναι ιδιαίτερα ευεργετική σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

2.1.2.5. ΜΕΛΕΤΗ DRVS 1979–1990⁶⁰⁻⁶⁵

Κύρια χαρακτηριστικά σχεδιασμού και μέθοδος τυχαιοποίησης

- Οι μελέτη σχεδιάστηκε για να απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσο η πρόωμη υαλοειδεκτομή έχει ευεργετική επίδραση στην τελική οπτική οξύτητα των οφθαλμών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η μελέτη είχε δύο σκέλη:
- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 με πρόσφατη ενδοϋαλοειδική αιμορραγία (ομάδα H) – 616 οφθαλμοί
- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 με πολύ σοβαρή παραγωγική ΔΑ και χρήσιμη όραση (ομάδα NR) – 370 οφθαλμοί
- Οι οφθαλμοί και των δύο ομάδων προορίζονταν για άμεση υαλοειδεκτομή ή παρακολούθηση με τυχαία κατανομή. Οι οφθαλμοί υπό παρακολούθηση υποβάλλονταν σε υαλοειδεκτομή εάν η ενδοϋαλοειδική αιμορραγία παρέμενε μετά την ολοκλήρωση της 12μηνιας παρακολούθησης (στην ομάδα NR σε περιπτώσεις όπου προέκυπτε καινούρια ενδοϋαλοειδική αιμορραγία η οποία παρέμενε για 6 μήνες) ή όταν κατά την παρακολούθηση εμφανιζόταν ελκτική αποκόλληση της ωχράς.

Κύρια κριτήρια επιλογής για την ομάδα H

- Οπτική οξύτητα τουλάχιστο 5/200
- Ενδοϋαλοειδική αιμορραγία διάρκειας 1 – 6 μηνών
- Επικολημένη ωχρά (υπερηχογραφικά)

Κύρια κριτήρια επιλογής για την ομάδα NR

- Οπτική οξύτητα τουλάχιστο 10/200
- Επικολλημένη ωχρά (υπερηχογραφικά)
- Παρουσία έντονης, εκτεταμένης, ενεργούς νεοαγγείωσης

Συμπέρασμα για την ομάδα H (μέση παρακολούθηση 4 έτη)

Η πιθανότητα ανάκτησης της οπτικής οξύτητας σε επίπεδα τουλάχιστο 10/200 ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρώιμη υαλοειδεκτομή. Η ευεργετική επίδραση της πρώιμης υαλοειδεκτομής ήταν ειδικά εμφανής σε νέους ασθενείς με ΔΣ τύπου 1. Συγκεκριμένα, οπτική οξύτητα τουλάχιστον 10/20 βρέθηκε στο 50% των οφθαλμών της ομάδας με πρώιμη υαλοειδεκτομή και στο 12% των οφθαλμών της ομάδας με συμβατική αντιμετώπιση.

Συμπέρασμα για την ομάδα NR (μέση παρακολούθηση 4 έτη)

Η πιθανότητα ανάκτησης της οπτικής οξύτητας σε επίπεδα τουλάχιστο 10/20 είναι μεγαλύτερη στην ομάδα ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πρώιμη υαλοειδεκτομή. Συγκεκριμένα, η οπτική οξύτητα τουλάχιστο 10/20 βρέθηκε στους 44% των οφθαλμών της ομάδας με πρώιμη υαλοειδεκτομή και σε 28% των οφθαλμών της ομάδας με συντηρητική αντιμετώπιση.

2.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

Πολλά σημεία στο μηχανισμό ανάπτυξης των όψιμων επιπλοκών του διαβήτη παραμένουν αδιευκρίνιστα. Σύμφωνα με την κλασική άποψη για την παθολογία της ΔΑ, κάθε αλλοίωση του βυθού των διαβητικών είναι αποτέλεσμα παθολογικών μεταβολών στα αμφιβληστροειδικά αγγεία. Αυτός είναι και ο λόγος που η ΔΑ θεωρείται κυρίως αγγειακή διαταραχή. Όμως, η ύπαρξη διαταραχών της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας, ακόμα και σε απουσία των αγγειακών βλαβών, αποδεικνύει την συμμετοχή και νευροαισθητηριακής διαταραχής, η οποία αποδίδεται σε συστηματικές μεταβολικές διαταραχές της νευροαξονικής λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς ή και άλλων τμημάτων του οπτικού συστήματος^{79, 80}.

Τι γνωρίζουμε σήμερα για τον ακριβή μηχανισμό με τον οποίο η υπεργλυκαιμία υποκινεί σε εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας;

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία προκαλεί βλάβες εκλεκτικά σε συγκεκριμένες ομάδες κύτταρων όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, τα μεσαγγειακά κύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων και τους νευρώνες και τα κύτταρα του Schwann των περιφερικών νευρών. Υποστηρίζεται ότι αιτία αυτής της συμπεριφοράς είναι η απουσία, στα κύτταρα αυτά, μηχανισμών ικανών να μειώνουν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας, όταν δηλαδή όλα τα κύτταρα του οργανισμού περιλούζονται από γλυκόζη. Συμπερασματικά, η απουσία ή διαταραχή ενδοκυτταρικών μηχανισμών ικανών να προστατεύσουν τα κύτταρα σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας φαίνεται ως η λογικότερη άποψη για την ερμηνεία των διαβητικών επιπλοκών όπως η ΔΑ^{81, 82}.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί ως υπεύθυνοι για την εμφάνιση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Η αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυαλκοολών⁸³⁻⁸⁵, ο σχηματισμός τελικών προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products, AGEPs)⁸⁶⁻⁹⁷, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)^{98,106} και η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοξαμίνης¹⁰⁷ είναι οι σημαντικότερες. Η ενεργοποίηση των ανωτέρω μεταβολικών οδών φαίνεται να μεσολαβεί για την εμφάνιση των διαβητικών διαταραχών μέσω τροποποίησης του κυτταρικού μεταβολισμού, αλλαγών στην έκφραση αρκετών γονιδίων και διέγερσης της παραγωγής αυξητικών παραγόντων και ειδικότερα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF (βλ. παρ. 2.3.6.1.).

2.2.1. Αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυαλκοολών

Σε πειράματα σε ζώα, η συσσώρευση των πολυαλκοολών σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας σχετίζεται με πάχυνση της βασικής μεμβράνης των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, απώλεια των περικυττάρων και σχηματισμό μικροανευρισμάτων. Η υψηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση γλυκόζης ενεργοποιεί την εναλλακτική μεταβολική οδό των πολυαλκοολών μέσω ενζυματικής δράσης της αναγωγής της αλδόσης, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια συσσώρευση σορβιτόλης. Κατά την διαδικασία αυτή η αναγωγή της αλδόσης καταναλώνει μεγάλες ποσότητες του συνενζύμου NADPH, απαραίτητου για την αναγέννηση της βασικής κυτταρικής αντί-οξειδωτικής ουσίας

γλουταθειόνης. Η έλλειψη γλουταθειόνης κάνει τα κύτταρα πιο ευάλωτα σε οξειδωτικό στρες¹⁰⁸. Η υπόθεση αυτή αποτέλεσε την θεωρητική βάση για το σχεδιασμό της πολυκεντρικής μελέτης Sorbinil Retinopathy Trial η οποία μελέτησε την αποτελεσματικότητα ενός αναστολέα της αναγωγής της αλδόσης (sorbinil) στην πρόληψη ή/ και επιβράδυνση της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς. Όμως, μετά από μέση παρακολούθηση 41 μηνών, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την επιδείνωση της ΔΑ ανάμεσα σε ασθενείς υπό θεραπεία και της ομάδας ελέγχου¹⁰⁹⁻¹¹¹.

2.2.2. Τελικά προϊόντα προωθημένης γλυκοζυλίωσης (AGEPs)

Άλλη αναγνωρισμένη βιοχημική διαταραχή του διαβήτη είναι η συσσώρευση των τελικών προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης, δηλαδή της μη-ενζυματικής ένωσης της γλυκόζης με πρωτεϊνικές αλυσίδες και ειδικά με πρωτεΐνες της ομάδας ERM (ezrin, radixin, moesin).

Η πρόκληση κυτταρικής βλάβης από τα AGEPs αποδίδεται σε τρεις μηχανισμούς:

1/ την τροποποίηση των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη ρύθμιση της διαδικασίας γονιδιακής μεταγραφής^{86,87}

2/ τις διαταραχές επικοινωνίας ανάμεσα στην κυτταρική μεμβράνη και τον κυτταροσκελετό^{88,89}

3/ την τροποποίηση των πρωτεϊνών της κυκλοφορίας (όπως της λευκοματινης), οι οποίες συνδέονται και διεγείρουν τους AGEP-υποδοχείς. Η διέγερση των AGEP-υποδοχέων ακολουθείται από έκκριση παραγόντων της φλεγμονής (οξείας φάσης) και αυξητικών παραγόντων όπως ο VEGF⁹⁰⁻⁹⁷

Ο σχηματισμός των AGEPs προκαλεί ένα είδος «δυσκαμψίας» της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix) η οποία κλινικά εκφράζεται με την μείωση της ελαστικότητας των ιστών πχ των αγγειακών τοιχωμάτων. Τα AGEPs επηρεάζουν, επίσης, τη λειτουργία των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων^{112,113}.

Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν, ότι η χορήγηση της αμινογουανιδίνης, ενός αναστολέα των AGEPs, σε διαβητικά ποντίκια και σκύλους προστατεύει από την εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ¹¹⁴.

2.2.3. Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)

Η σχετιζόμενη με την υπεργλυκαιμία ενεργοποίηση της PKC πιστεύεται ότι οδηγεί σε εμφάνιση διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Η αυξημένη δραστηριότητα της PKC συνοδεύεται από σειρά διαταραχών όπως η αυξημένη έκφραση των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμελιώδους ουσίας (matrix proteins) (π.χ. του κολλαγόνου και της φιμπρονεκτίνης) και η αυξημένη έκφραση των αγγειοδραστικών διαμεσολαβητών (vasoactive mediators) όπως η ενδοθηλίνη ⁹⁸⁻¹⁰⁵. Ανατομοπαθολογικά, οι αλλοιώσεις αυτές εκφράζονται με πάχυνση της βασικής μεμβράνης, αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων και γενικά με διαταραχές της αιματικής ροής. Όπως προκύπτει από πολλές μελέτες, η PKC-β2 φαίνεται να ευθύνεται, κυρίως, για τις σχετιζόμενες με την υπεργλυκαιμία επιπλοκές ενώ η PKC-β αποτελεί παράγοντα απαραίτητο για την κυτταρική μεταβίβαση του σήματος (signaling) του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), που οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, και στην ανάπτυξη της αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης ¹¹⁵. Οι υπόλοιπες ισομορφές της PKC (α, β1, β2 και ε) έχουν σημαντικά μικρότερη συμμετοχή ¹¹⁶.

2.2.4. Αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης

Η συμμετοχή της οδού της εξοζαμίνης στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας έχει περιγραφεί σχετικά πρόσφατα. Φαίνεται ότι, σε συνθήκες με υψηλά ενδοκυτταρικά επίπεδα γλυκόζης, ενεργοποιείται ακόμα μία εναλλακτική οδός, η οδός της εξοζαμίνης, μέσω της οποίας ένα μέρος της 6-φωσφορικής φρουκτόζης μεταβολίζεται σε ουριδίνιο-διφωσφορική (UDP) N-ακετυλογλυκοζαμίνη. Η γλυκοζαμίνη προκαλεί διαταραχές στην φωσφορυλίωση των παραγόντων της γονιδιακής μεταγραφής. Αυτό με την σειρά του οδηγεί σε μεταβολές στην έκφραση μερικών γονιδίων όπως αυτών του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (TGF – transforming growth factor) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου1 (PAI-1 plasminogen activator inhibitor), των οποίων τα αυξημένα επίπεδα προκαλούν αγγειακή απόφραξη και ισχαιμία ^{107,108}.

2.2.5. Οξειδωτικό στρες ως κοινός μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Οι τέσσερις προαναφερθέντες μηχανισμοί υπεισέρχονται αποδεδειγμένα στη πρόκληση της ΔΑ. Το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο αυτές οι βιοχημικές διαταραχές είναι ανεξάρτητες ή αποτελούν συνέπεια μιας κοινής πρωτογενούς διαταραχής. Σύμφωνα με τον Michael Brownlee **και οι τέσσερις προαναφερθέντες μηχανισμοί έχουν ως κοινό σημείο εκκίνησης, το οξειδωτικό στρες**. Ο Brownlee υποστηρίζει ότι η παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS - reactive oxygen species) αποτελεί την πρωτογενή διαταραχή στα μιτοχόνδρια των υπερφορτωμένων με γλυκόζη κυττάρων¹⁰⁸.

Η γλυκόζη μεταβολίζεται στα μιτοχόνδρια στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA), και αποτελεί πηγή ηλεκτρονίων για την μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων με τελικό αποτέλεσμα την σύνθεση του ATP. Ως αποτέλεσμα της υπέρ-προσφοράς της γλυκόζης παρατηρείται αυξημένη παραγωγή των ηλεκτρονίων. Τα περιττά ηλεκτρόνια εκτρέπονται από την μιτοχονδριακή αλυσίδα και προσκολλούνται στο μοριακό οξυγόνο σχηματίζοντας υπεροξείδιο. Το υπεροξείδιο προκαλεί δομικές βλάβες στο DNA και αυτό με τη σειρά του ενεργοποιεί το ένζυμο πολυμεράση της πολύ-ADP-ριβόσης [PARP: poly(ADP-ribose)polymerase]. Η PARP τροποποιεί την έκφραση του γλυκολυτικού ενζύμου αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH glyceraldehyde-3 phosphate dehydrogenase), μειώνοντας την δραστηριότητά του. Η καταστολή του GAPDH έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση όλων των ενδιάμεσων προϊόντων της γλυκόλυσης που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τους τέσσερις παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, με αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυαλκοολών, την συσσώρευση των τελικών προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης, την ενεργοποίηση της PKC και την αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοκινάσης^{108, 117, 118}.

Την υπόθεση του Brownlee ενισχύει η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η ρύθμιση της υπερπαραγωγής του υπεροξειδίου καταστέλλει αποδεδειγμένα τουλάχιστο τους τρεις μηχανισμούς της διαβητικής διαταραχής και συγκεκριμένα την οδό των πολυαλκοολών, τον σχηματισμό των τελικών προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης (AGEPs) και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)¹¹⁹. Μελέ-

τες σε ζώα έδειξαν ότι αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η βιταμίνη E, αποτρέπουν την εμφάνιση διαβητικής μικροαγγειοπάθειας¹²⁰. Αναφέρεται επίσης ότι η χορήγηση σε διαβητικούς με μη-έκδηλη και ήπια μη-παραγωγική ΔΑ, υψηλής δόσης βιταμίνης E για 4 μήνες οδήγησε σε υποστροφή των διαταραχών της αιματικής ροής στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς^{121,122}.

2.2.6. Αυξητικοί παράγοντες

Η υπεργλυκαιμία του ΣΔ αποτελεί το σημείο αναφοράς για την πρόκληση μεταβολικών εκτροπών που ανάμεσα στα άλλα επηρεάζουν την παραγωγή σημαντικού αριθμού αυξητικών παραγόντων μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται ο Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) η αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-I, IGF-I), ο β-αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (transforming growth factor-β, TGF-β) και ο αυξητικός παράγοντας ο προερχόμενος από το μελάγχρουν επιθήλιο (pigment epithelium-derived growth factor, PEDF)¹¹⁶.

2.2.6.1. Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

Ο αυξητικός παράγοντας VEGF είναι στην πραγματικότητα μια ομάδα (οικογένεια) πρωτεϊνών. Τα ισομερή VEGF121, VEGF165 και VEGF189, όπου ο αριθμός του ισομερούς αναφέρεται στον αριθμό των αμινοξέων που το σχηματίζουν είναι τα πιο γνωστά. Ο VEGF ασκεί μιτωτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, διεγείρει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (δηλαδή ενζύμων τα οποία διευκολύνουν την επέκταση των αγγείων στο στρώμα του περιβάλλοντος ιστού), αποτελεί ισχυρό παράγοντα προσέλκυσης των μονοκυττάρων (chemoattractant) σε περιπτώσεις παθολογικής νεοαγγείωσης και αυξάνει την διαπερατότητα των αγγείων¹²³. Τα ισομερή του VEGF διαφέρουν μεταξύ τους και ως προς την συγγένεια με την ηπαρίνη. Η συγγένεια με την ηπαρίνη μεταφράζεται στην ευκολία με την οποία ο VEGF δεσμεύεται στην επιφάνεια των κυττάρων και στις βασικές μεμβράνες από μια πρωτεογλυκάνη της κυτταρικής επιφάνειας, την θειική ηπαρίνη (heparin sulfate proteoglycan). Αυτό στην πράξη υποδηλώνει δύο πράγματα: Πρώτον, ότι τα ισομερή μικρού μοριακού βάρους που έχουν μικρή συγγένεια με την ηπαρίνη, όπως ο VEGF121, δεν δεσμεύονται τοπικά και μπορούν να δράσουν σχετικά μακριά από τις περιοχές παραγωγής τους. Έτσι εξηγείται η πρόκληση της νεοαγγείωσης στο πρόσθιο ημιμόριο σε συνθήκες ισχαιμίας αμφιβληστροειδούς. Δεύτερον, τα μεγάλα μοριακού βάρους ισομερή του VEGF,

όπως το VEGF189, δεσμεύονται τοπικά και κατά κάποιο τρόπο αποθηκεύονται στις βασικές μεμβράνες, αλλά και σε περιπτώσεις ανάγκης απελευθερώνονται γρήγορα με δράση των πρωτεϊνών (π.χ. πλασμίνης), οπότε η αγγειογένεση ξεκινάει άμεσα ¹²⁴. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η συνδυασμένη δράση των διαφόρων τύπων VEGF, οδηγεί σε ομαλή ανάπτυξη του αγγειακού δικτύου^{124,126}. Ο VEGF βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στην εμβρυϊκή ζωή όπου φαίνεται να παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη των αγγείων. Τα επίπεδά του μειώνονται σημαντικά μετά τον τοκετό ¹¹⁶.

Οι υποδοχείς του VEGF, VEGFR1 και VEGFR2 ανήκουν στην οικογένεια ομάδα των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης (the tyrosine kinase receptor family) και μέχρι πρόσφατα πιστευόταν ότι βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο τρίτος VEGF υποδοχέας, νευροπιλίνη (neuropilin), δεσμεύει επιλεκτικά μόνο το ισομερές VEGF165 και εντοπίζεται σε ενδοθηλιακά και νευρικά κύτταρα αλλά και σε κύτταρα όγκων ¹²³.

Ο VEGF είναι ένα από τα πολλά μόρια των οποίων η παραγωγή αυξάνεται στον αμφιβληστροειδή σε συνθήκες τοπικής ισχαιμίας αλλά **αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που έχει την ιδιότητα να ασκεί μιτωτική δράση σε ενδοθηλιακά κύτταρα** ¹²³. Οι κύριες πηγές παραγωγής του VEGF στον αμφιβληστροειδή είναι τα γαγγλιακά κύτταρα, τα κύτταρα του Muller και τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου ¹²⁷. Η καταστροφή των κυττάρων αυτών, όπως συμβαίνει στην παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία, οδηγεί σε σημαντική μείωση των ενδοβολβικών επιπέδων του VEGF ¹²⁸. Πειράματα σε ζώα έδειξαν πως τεχνητά αυξημένα επίπεδα του VEGF προκαλούν ανάπτυξη νεοαγγείωσης σε πολλούς οφθαλμικούς ιστούς, (κερατοειδής, ίριδα, αμφιβληστροειδής και χοριοειδής) ¹²³ και πως σε πειραματόζωα με προϋπάρχουσα νεοαγγείωση, η καταστολή του VEGF οδηγεί σε υποστροφή του νεοαγγειακού ιστού ^{129,130}. Αναμφισβήτητα, ο VEGF πληροί όλες τις προϋποθέσεις του «παράγοντα X» που τόσο εύστοχα έθεσε ο Michaelson πενήντα χρόνια πριν ¹²³ (βλ. παρ.2.1.1).

Οι ασθενείς με διαβητική ωχροπάθεια παρουσιάζουν αυξημένα ενδοβολβικά επίπεδα του VEGF ¹³¹. Ο VEGF διασπά τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό και αυξάνει την διαπερατότητα των προϋπαρχόντων αμφιβληστροειδικών αγγείων συμβάλλοντας στην εμφάνιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς ¹³². Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να είναι πιο σύνθετος και δεν έχει μελετηθεί τόσο καλά όσο η αγγειογενετική δράση του VEGF ¹²³. Γνωρίζουμε όμως πως ο VEGF ενεργοποιεί την

καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα λευκοκύτταρα ¹³³, προκαλεί την εμφάνιση ανοιγμάτων του αγγειακού τοιχώματος (fenestrae formation)¹³⁴ και διασπά τα μόρια στερής σύνδεσης (tight junctions) των ενδοθηλιακών κυττάρων ¹³⁵. Για την εμφάνιση και την παραμονή του οιδήματος της ωχράς απαιτούνται αυξημένα επίπεδα του VEGF και η επάνοδος του VEGF στα φυσιολογικά επίπεδα συνοδεύεται από υποχώρηση του οιδήματος. Για την εμφάνιση της παθολογικής διαπερατότητας των αγγείων, απαιτούνται επίπεδα του VEGF χαμηλότερα απ' ό,τι για την εμφάνιση της νεοαγγείωσης ¹³⁶. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η διαρροή από τα αγγεία αποτελεί απαραίτητο βήμα πριν την εμφάνιση της νεοαγγείωσης ¹³⁷.

Μέχρι πρόσφατα η ερμηνεία της παθοφυσιολογίας της ΔΑ στηριζόταν στην παραδοχή της αποκλειστικής δράσης του VEGF στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Νεότερες απόψεις δέχονται ότι το φαινόμενο της νεοαγγείωσης είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης όπου συμμετέχουν τα κύτταρα της φλεγμονής (inflammatory cells) τα οποία συμβάλλουν στη διάσπαση του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού και στην ανάπτυξη της νεοαγγείωσης. Η ερμηνεία αυτή στηρίζεται κυρίως στο γεγονός ότι όλα τα κύτταρα που συμμετέχουν στο φαινόμενο της φλεγμονής έχουν υποδοχείς VEGF ^{138, 139}. Είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσει κανείς ότι η καινούρια αυτή προσέγγιση μας επαναφέρει στην θεωρία που διατυπώθηκε τον 19ου αιώνα περί της φλεγμονώδους φύσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (βλ. παρ.2.1.1), ή μήπως της διαβητικής...αμφιβληστροειδίτιδας;

2.2.6.2. Άλλοι αυξητικοί παράγοντες

Η συμμετοχή της αυξητικής ορμόνης και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I) στην εξέλιξη της ΔΑ έχει προταθεί από παλιά και αποτέλεσε την θεωρητική βάση της θεραπευτικής υποφουσεκτομής στους πάσχοντες από ΔΑ. Η καταστροφή της υπόφυσης με ραδιοϊσότοπο yttrium-90 σε 117 ασθενείς απέτρεψε μεν την εξέλιξη της ΔΑ αλλά είχε σοβαρότατες παρενέργειες ¹⁴⁰. Η αντίληψη αυτή στηρίχθηκε σε κλινικές παρατηρήσεις. Σε διαβητικούς ασθενείς με έλλειψη αυξητικής ορμόνης και νανισμό είχε παρατηρηθεί μικρότερη συχνότητα παραγωγικής ΔΑ. Αντίθετα, στην εφηβεία, την εγκυμοσύνη και κατά την απότομη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα της IGF-I, παρατηρήθηκε επιδείνωση της ΔΑ ^{141, 142}. Οι παρατηρήσεις αυτές προκάλεσαν αυξημένο ενδιαφέρον για την χρήση των αναστολέων της έκκρισης ή και δράσης της αυξητικής ορμόνης,

όπως είναι τα ανάλογα της σωματοστατίνης και το pegvisomant, στη θεραπεία της ΔΑ^{143, 144}. Δυστυχώς, η χρήση ανταγωνιστή της δράσης της αυξητικής ορμόνης δεν προκάλεσε υποστροφή της παραγωγικής ΔΑ όπως κατέδειξε μια πρόσφατη μελέτη¹⁴⁵. Είναι πιθανό τα αρνητικά αποτελέσματα να οφείλονται στην καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας¹¹⁶. Περισσότερο ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από την χορήγηση του οκτρεοτιδίου (ανάλογου της σωματοστατίνης). Σε μια μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών, με σοβαρή μη-παραγωγική και ήπια παραγωγική ΔΑ, η χορήγηση του οκτρεοτιδίου, είχε ως αποτέλεσμα μόνο ένας από τους 22 θεραπευμένους ασθενείς να υποβληθεί σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία σε σύγκριση με 9 από τους 24 ασθενείς που δεν έλαβαν οκτεοτίδιο¹⁴⁶. Η κλινική μελέτη με το οκτρεοτίδιο συνεχίζεται με μεγάλο αριθμό ασθενών¹¹⁶.

Ο TGF-β παράγεται από τα περικύτταρα και δρα κατασταλτικά στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στο υαλοειδές των φυσιολογικών οφθαλμών τα επίπεδα του TGF-β είναι υψηλά¹⁴⁷, ενώ σε περιπτώσεις με παραγωγική ΔΑ και νεοαγγείωση ίριδας, καταγράφονται χαμηλά επίπεδα του TGF-β¹⁴⁸.

Η μελέτη του ρόλου του PEDF στην παθοφυσιολογία της ΔΑ είναι ακόμα στα αρχικά στάδια. Γνωρίζουμε ότι το PEDF παράγεται στα κύτταρα του ΜΕ και παρουσιάζει ισχυρή κατασταλτική δράση στην αγγειογένεση^{149,150}. Η συστηματική χορήγηση του PEDF σε πειραματόζωα περιόρισε την ανάπτυξη της νεοαγγείωσης της προωρότητας¹⁵¹. Θα περίμενε κανείς η απομάκρυνση του PEDF και της κατασταλτικής του δράσης να συνοδεύεται από αύξηση της νεοαγγείωσης. Δυστυχώς, η άποψη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε διαγονιδιακά ποντίκια με απουσία του γονιδίου του PEDF. Είναι προφανές ότι ο τρόπος δράσης του PEDF είναι πιο σύνθετος και τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν επαρκούν για την πλήρη κατανόηση του ρόλου του στην αγγειογένεση¹¹⁶.

Η συμμετοχή των αγγειογενετικών παραγόντων στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ είναι πλέον τεκμηριωμένη. Επόμενο βήμα είναι η σύνθεση μορίων ικανών να τροποποιούν την έκφραση των αυξητικών παραγόντων παρέχοντάς μας τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της ΔΑ. Ήδη δοκιμάζονται αρκετές αντι-αγγειογενετικές ουσίες για την θεραπεία της ΔΑ. (βλ. παρ. 2.5.3.4.)

2.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

2.3.1. Στοιχεία ανατομίας του αμφιβληστροειδούς

2.3.1.1. Τοπογραφική ανατομία του αμφιβληστροειδούς

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί το εσωτερικό τμήμα του τοιχώματος του οφθαλμικού βολβού και το πάχος του είναι περίπου 500μ. Εκτείνεται από τον οπίσθιο πόλο του ματιού προς τα εμπρός μέχρι την προιονωτή περιφέρεια, όπου και συνορεύει με το ακτινωτό σώμα. Η επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς σχηματίζει έναν κύκλο με διάμετρο περίπου 42χλς. Στο κέντρο του φέρεται η κεφαλή του οπτικού νεύρου (ή οπτική θηλή, ή οπτικός δίσκος) διαμέτρου περίπου 1500μ. Από το κέντρο του οπτικού δίσκου αναδύονται τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς. Σε απόσταση 3.5χλς κροταφικά και 1χλς κάτω από το κέντρο της οπτικής θηλής βρίσκεται η ωχρά κηλίδα, μια κυκλοτερή περιοχή διαμέτρου 5.5χλς με βυθοσκοπική εμφάνιση ελαφρώς πιο σκούρα από τον υπόλοιπο αμφιβληστροειδή. Το κεντρικό της τμήμα ονομάζεται κεντρικό βοθρίο (fovea) και καταλαμβάνει μια περιοχή διαμέτρου 1.5 – 1.9χλς. Ακριβώς στο κέντρο της fovea βρίσκεται μια μικρότερη περιοχή, το κεντρικό βοθρίδιο (foveola), διαμέτρου 350μ όπου στην στοιβάδα των φωτουποδοχέων υπάρχουν μόνο κωνία. Το κεντρικό τμήμα της ωχράς, διαμέτρου περίπου 400 – 500μ, στερείται τριχοειδών και ονομάζεται ανάγγειος περιοχή^{151, 152}.

2.3.1.2. Κυτταρική δομή του αμφιβληστροειδούς^{151- 154}

Ο αμφιβληστροειδής απαρτίζεται από το μελάγχρουν επιθήλιο (ME) και τον ιδίως αμφιβληστροειδή (ή νευροαμφιβληστροειδή). Ο ιδίως αμφιβληστροειδής περιέχει τρεις βασικές κυτταρικές ομάδες: τα νευρικά κύτταρα, τα κύτταρα γλοίας και τα αιμοφόρα αγγεία.

Το προσπίπτον, μέσω της κόρης, φως διασχίζει όλο το πάχος του αμφιβληστροειδούς και απορροφάται από την εξωτερική στιβάδα του αμφιβληστροειδούς, το μελάγχρουν επιθήλιο (ME). Τα κύτταρα του ME σχηματίζουν μονή στιβάδα η οποία φέρεται στην βασική της μεμβράνη, την μεμβράνη του Bruch. Τα κύτταρα του ME είναι εξαγωνικά, περιέχουν κόκκους μελανίνης και συνάπτονται μεταξύ τους με στε-

νούς συνδέσμους (zonulae ocludens). Ο ρόλος του ΜΕ, που είναι η μεταβολική υποστήριξη των φωτοϋποδοχέων, επιτελείται με πέντε βασικούς μηχανισμούς:

- 1/ την ύπαρξη των στενών συνδέσμων που στεγανοποιεί τον αμφιβληστροειδή από την χοριοειδική κυκλοφορία, αποτελεί δηλαδή τον έξω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό
- 2/ την μελανίνη που αποτρέπει την διάχυση του φωτός μήκους 400-800μ και συγκρατεί τα φωτόνια στα έξω τμήματα των κωνίων και των ραβδίων
- 3/ την υποστήριξη του μεταβολισμού της ροδοψίνης
- 4/ την εξασφάλιση της ενέργειας για μεταφορά των μεταβολιτών μέσω της μεμβράνης του Bruch
- 5/ την δυναμική φαγοκυτταρική ικανότητα των κυττάρων του ΜΕ που απομακρύνουν τα προϊόντα διάσπασης (breakdown products).

Στα νευρικά κύτταρα συγκαταλέγονται οι φωτοϋποδοχείς (τα κωνία και τα ραβδία), τα αμακρινά κύτταρα, τα διπολικά κύτταρα, τα οριζόντια κύτταρα και τα γαγγλιακά κύτταρα.

Ο ερεθισμός των φωτοϋποδοχέων μεταβιβάζεται στα διπολικά κύτταρα μέσω των οριζόντιων κυττάρων κι από τα διπολικά κύτταρα μεταβιβάζεται στα γαγγλιακά κύτταρα μέσω των αμακρινών κυττάρων. Το σήμα ακολουθεί τους άξονες των γαγγλιακών κυττάρων οι οποίοι σχηματίζουν την στιβάδα των οπτικών ινών. Οι περίπου 1.2 εκατομμύρια οπτικές ίνες συναντώνται στην οπτική θηλή και στην συνέχεια εξέρχονται από τον βολβό σχηματίζοντας το οπτικό νεύρο. Οι οπτικές ίνες από την περιοχή της ωχράς πορεύονται προς την οπτική θηλή σχηματίζοντας το θηλαιοωχρικό δεμάτιο. Η μεσολάβηση των οριζοντίων και των αμακρινών κυττάρων στην μεταβίβαση του οπτικού ερεθίσματος επιτρέπει την τροποποίηση και την ομαδοποίηση του σήματος. Χαρακτηριστικά, ο ερεθισμός ενός κωνίου στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου θα καταλήξει σε ερεθισμό ενός διπολικού και στη συνέχεια ενός γαγγλιακού κυττάρου, ενώ στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς, ένα γαγγλιακό κύτταρο δέχεται ερεθισμούς από μια μεγάλη περιοχή με πολλά ραβδία. Στον περιφερικό αμφιβληστροειδή η αναλογία των φωτοϋποδοχέων προς τα γαγγλιακά κύτταρα είναι περί-

που 1:130 και ο ερεθισμός έστω και ενός από τα 130 ραβδία αρκεί να προκαλέσει την διέγερση του αντίστοιχου γαγγλιακού κυττάρου. Χάρη σ' αυτή την διαφοροποίηση της κυτταρικής δομής επιτυγχάνεται ο διαφορετικός ρόλος της κεντρικής και της περιφερικής όρασης. Η κεντρική όραση χαρακτηρίζεται από υψηλή ευκρίνεια, αφού με τον ερεθισμό μιας πολύ μικρής περιοχής του αμφιβληστροειδούς που καταλαμβάνεται από δύο γειτονικά κωνία, αντιλαμβανόμαστε δύο ξεχωριστά σημεία στον χώρο. Ταυτόχρονα, η περιφερική όραση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αντίληψη της κίνησης, αφού ένα γαγγλιακό κύτταρο λαμβάνει σήμα όταν ερεθίζεται έστω και ένα ραβδίο μιας πολυπληθούς ομάδας, δηλαδή ένα πολύ μικρό μέρος μιας μεγαλύτερης περιοχής του αμφιβληστροειδούς.

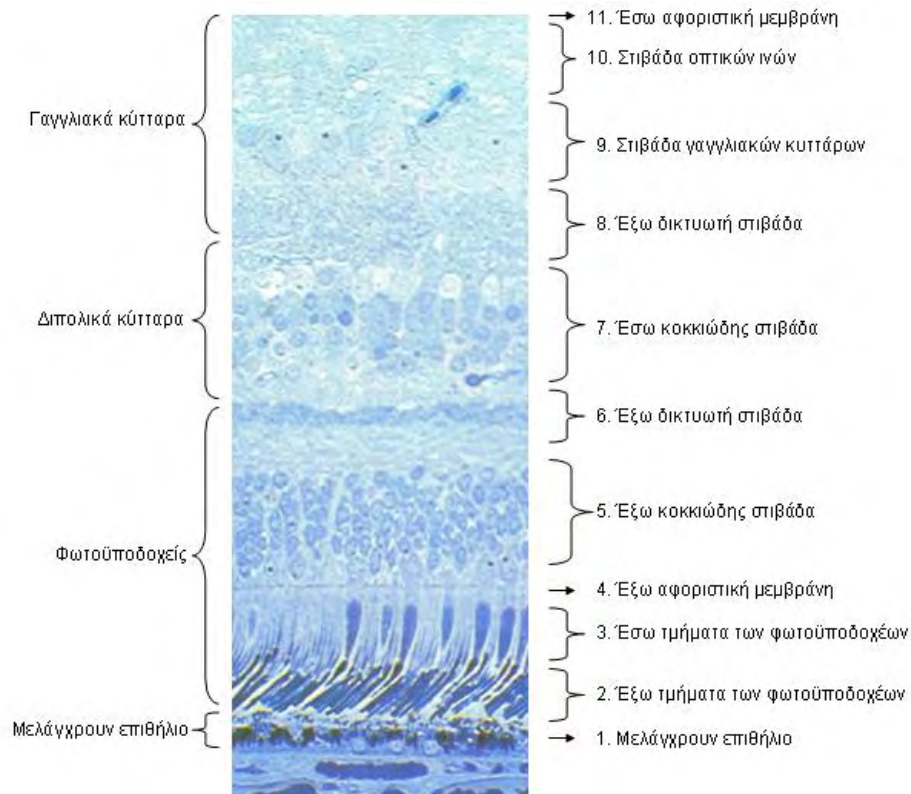
Τα αμφιβληστροειδικά κύτταρα γλοίας απαρτίζονται από τα κύτταρα του Müller, τα αστροκύτταρα και τα κύτταρα της μικρογλοίας. Ο βασικός ρόλος τους είναι η δομική στήριξη των νευρικών κυττάρων και των αγγείων. Συμμετέχουν επίσης στην ρύθμιση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων και των θρεπτικών ουσιών, αλλά και στο μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών.

Τα αστροκύτταρα θεωρούνται απαραίτητα για την σωστή ανάπτυξη και λειτουργία των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, επηρεάζουν την ανάπτυξη της νεοαγγείωσης και συμμετέχουν στο σχηματισμό του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού.

Τα κύτταρα του Müller εκτείνονται σε όλο το πάχος του αμφιβληστροειδούς και αποτελούν το βασικό δομικό του στοιχείο. Τα εξωτερικά τμήματα των κυττάρων του Müller εφάπτονται στερεά μεταξύ τους αγκαλιάζοντας τα εξωτερικά τμήματα των φωτοϋποδοχέων και τα στηρίζουν σαν μεμβράνη. Ο σχηματισμός αυτός ονομάζεται έξω αφοριστική μεμβράνη. Τα εσωτερικά τμήματα των κυττάρων του Müller παράγουν ενεργά τα συστατικά της έσω αφοριστικής μεμβράνης η οποία αποτελεί αληθινή μεμβράνη και είναι ιδιαίτερα ισχυρή. Εκτός από τον υποστηρικτικό ρόλο, τα κύτταρα του Müller συμμετέχουν στην θρέψη των εσωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και στην παραγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Αποτελούν αποθήκη ιόντων για την διαδικασία της υπέρ-πόλωσης των φωτοϋποδοχέων με φως και, ως εκ τούτου, συνεισφέρουν στον σχηματισμό του b-κύματος στο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα. Συμμετέχουν επίσης στην διαδικασία ουλοποίησης του αμφιβληστροειδούς με σχη-

ματισμό της γλοΐωσης, χαρακτηριστικής αντίδρασης του αμφιβληστροειδούς σε κυτταρική βλάβη.

Για διδακτικούς λόγους και με βάση την μικροσκοπική εικόνα, διακρίνουμε 11 στιβάδες αμφιβληστροειδούς, όπου οι κοκκώδεις στιβάδες αντιστοιχούν σε συγκεντρώσεις πυρήνων και οι δικτυωτές στιβάδες σε συνάψεις ανάμεσα σε δενδρίτες και άξονες των νευρικών κυττάρων (βλ. εικόνα 1) .



Εικόνα 1. Κυτταρική δομή του αμφιβληστροειδούς

2.3.1.3. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς

Η αρτηριακή άρδευση των έξω στοιβάδων του αμφιβληστροειδούς και συγκεκριμένα του ΜΕ και των φωτοϋποδοχέων προέρχεται από την χοριοειδική κυκλοφορία με ενεργό μεταφορά μέσω του μελάγχρου επιθηλίου (65-85% της αιματικής προμήθειας του αμφιβληστροειδούς)¹⁵⁵. Ο υπόλοιπος αμφιβληστροειδής αρδεύεται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς η οποία αποτελεί τον τελικό κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας. Στο 20-30% του πληθυσμού υπάρχει μία ή περισσότερες θηλαιοωχρικές αρτηρίες οι οποίες αναδύονται κροταφικά στα όρια του οπτικού δί-

σκου και προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία. Η θηλαιοωχρική αρτηρία εξασφαλίζει διπλή αγγείωση στην περιοχή της ωχράς. Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς αναδύεται στην οπτική θηλή και εκεί χωρίζεται σε τέσσερις κύριους κλάδους, οι οποίοι είναι τελικοί, δηλαδή δεν σχηματίζουν αναστομώσεις μεταξύ τους. Οι κύριοι κλάδοι πορεύονται στην στιβάδα των οπτικών ινών, κάτω από την έσω αφοριστική μεμβράνη και στον οπίσθιο πόλο σχηματίζουν δύο κύρια τριχοειδικά δίκτυα, το επιφανειακό στο επίπεδο της στιβάδας των οπτικών ινών και το εν τω βάθει στην έξω δικτυωτή στιβάδα. Στον περιφερικό αμφιβληστροειδή τα δύο αυτά δίκτυα ενώνονται σε ένα. Υπάρχει και τρίτο τριχοειδικό δίκτυο, τα ακτινωτά περιθηλαία τριχοειδή (radial peripapillary capillaries - RPCs). Αυτά σχηματίζουν τον πιο επιφανειακό τριχοειδικό δίκτυο το οποίο φέρεται στην επιφάνεια των οπτικών ινών και εκτείνεται κατά μήκος των μεγάλων αγγείων σε απόσταση 4 – 5χλς από την οπτική θηλή. Τα RPCs αναστομώνονται τόσο μεταξύ τους όσο και με τα άλλα δύο τριχοειδικά δίκτυα. Τα τριχοειδή απουσιάζουν στην ανάγγειο περιοχή του κεντρικού βοθρίου και πέριξ των κυρίων αγγειακών κλάδων (ζώνη διαμέτρου 400 – 600μ). Τα μετατριχοειδή φλεβίδια παροχετεύουν το φλεβικό αίμα σε φλεβίδια και αυτά με την σειρά στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς, η οποία εξέρχεται από τον βολβό με το οπτικό νεύρο, όπου και φέρεται πλησίον της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς¹⁵⁶.

Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς είναι ανάλογα των εγκεφαλικών αγγείων λόγω της ικανότητας τους να διατηρούν τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό και της ιδιότητας της αυτορύθμισης (auto-regulation). Ανατομικά, ο έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός εξασφαλίζεται από μονή στιβάδα μη θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία συνδέονται σταθερά μεταξύ τους. Τα κύτταρα του ενδοθηλίου στηρίζονται προς τα έξω στην βασική μεμβράνη και αυτή με τη σειρά της καλύπτεται από ένα διακεκομμένο στρώμα περικυττάρων. Σε φυσιολογικές συνθήκες η αναλογία των ενδοθηλιακών κυττάρων προς τα περικύτταρα είναι 1:1. Τα αμφιβληστροειδικά αγγεία στερούνται έσω ελαστικού πετάλου και μυϊκής στιβάδας. Λεία μυϊκά κύτταρα είναι ενίοτε παρόντα στα μεγάλα αγγεία κοντά στην οπτική θηλή αλλά γενικώς απουσιάζουν από τον αμφιβληστροειδή. Από ιστολογική άποψη μόνο η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς είναι αληθινή αρτηρία και, ως τέτοια, προσβάλλεται από αθηρωμάτωση. Οι κλάδοι της, όντας αρτηριολίδια, δεν παρουσιάζουν αθηρωματικές βλάβες, είναι όμως επιρρεπείς σε υπερτασικές βλάβες και αρτηριοσκλήρυνση. Ιδιαίτερο ανατομικό χαρακτηριστικό των αμφιβληστροειδικών αγγείων

αποτελούν τα σημεία διασταύρωσης των φλεβιδίων με τα αρτηριολίδια, όπου η βασική μεμβράνη των διασταυρούμενων αγγείων είναι κοινή^{151, 152}.

2.3.2. Ιστολογικές βλάβες στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και βιομικροσκοπικά ευρήματα

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ανήκει στις όψιμες επιπλοκές του ΣΔ. Συγκεκριμένα, στο 50% των διαβητικών τύπου 1, η ΔΑ πρωτοεμφανίζεται 7 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Ο ανάλογος συσχετισμός για τους διαβητικούς τύπου 2 δεν είναι εφικτός, λόγω της δυσκολίας στον ακριβή προσδιορισμό της έναρξης της νόσου. Κατά μέσο όρο 7 χρόνια μεσολαμβάνουν ανάμεσα στην έναρξη και διάγνωση του ΣΔ τύπου 2⁴.

Οι ασθενείς χωρίς βυθοσκοπικά ευρήματα ΔΑ δεν αναφέρουν, συνήθως, διαταραχές στην όραση, αλλά όταν υποβάλλονται σε ειδικές δοκιμασίες, τότε αυτές, συχνά, αποδεικνύονται παθολογικές. Ενδεικτικά σημειώνεται ότι, η δοκιμασία της φωτεινής αντίθεσης (contrast sensitivity) και η αντίληψη χρωμάτων σε μπλε και κίτρινο ανιχνεύονται διαταραγμένες πριν την κλινική εμφάνιση της ΔΑ. Επίσης, παρατηρούνται μείωση του ύψους του επάρματος β του κλασσικού ηλεκτροαμφιβληστροειδογράμματος, και πρώιμες διαταραχές του πολυεστιακού ηλεκτροαμφιβληστροειδογράμματος πριν την εμφάνιση των αγγειακών αλλοιώσεων του βυθού^{80, 81}. Τα προαναφερθέντα τεστ εκφράζουν στο σύνολό τους βλάβη των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Στην «προ-κλινική» φάση της ΔΑ, εκτός από την νευροαξονική βλάβη, στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς παρατηρείται αυξημένη αιματική ροή η οποία συνδυάζεται με αυξημένη διαπερατότητα του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού.

Από παθοφυσιολογική άποψη, η αμφιβληστροειδική αγγειακή απόφραξη και η παθολογική διαπερατότητα των αμφιβληστροειδικών αγγείων, θεωρούνται υπεύθυνες για την πρόκληση των αλλοιώσεων της ΔΑ.

2.3.2.1. Αγγειακή απόφραξη^{157, 158}

Η μελέτη των παρασκευασμάτων των τοιχωμάτων των αμφιβληστροειδικών αγγείων, και ειδικά οι κλασσικές πλέον εργασίες του Norman Ashton (βλ. παρ. 2.1.1),

ανέδειξαν δύο χαρακτηριστικούς τύπους πυρήνων των τριχοειδικών αγγείων: τους πυρήνες των ενδοθηλιακών κυττάρων και τους πυρήνες των ενδοτοιχωματικών περικυττάρων. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή η αναλογία των πυρήνων αυτών είναι 1:1.

Σε οφθαλμούς με ΔΑ παρατηρείται εκλεκτική μείωση της αναλογίας των περικυττάρων προς τα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα η σχέση να είναι μικρότερη της μονάδος. Παράλληλα, σε μερικά τριχοειδή είναι δυνατόν να παρατηρείται παντελής έλλειψη των πυρήνων και των δύο τύπων κυττάρων, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται τα «ακύτταρα τριχοειδή» (ghost capillaries), ενώ σε παρακείμενα διασταλμένα τριχοειδή, να είναι εμφανής η παραγωγικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα τριχοειδικά έμφρακτα αποτελούν τις πλέον πρώιμες αγγειακές βλάβες της ΔΑ. Παρουσιάζονται ως μικρές μη διηθούμενες ισχαιμικές περιοχές, στα όρια των οποίων παρατηρούνται μικροανευρίσματα. Τα μικροανευρίσματα σχηματίζονται στα αποφραγμένα άκρα των μετά-τριχοειδικών φλεβιδίων και είναι επίσης χαρακτηριστικά ευρήματα της πρώιμης ΔΑ. Βιομικροσκοπικά βρίσκονται κυρίως στον οπίσθιο πόλο και έχουν την μορφή των σκουρόχρωμων στιγμάτων διαμέτρου 16-60μ.

Η τριχοειδική απόφραξη η οποία προσβάλλει τον οπίσθιο πόλο προκαλεί συχνά διεύρυνση της αναγγείου ζώνης και διαταραχές της όρασης. Συχνά η τριχοειδική απόφραξη στην ΔΑ συνοδεύεται από διάταση του παρακείμενου τριχοειδικού δικτύου με αποτέλεσμα την καλύτερη απεικόνισή του στην αγγειογραφία.

Οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις (cotton wool spots), οι εν τω βάθει, σκουρόχρωμες και κηλιδόμορφες αιμορραγίες, η ανώμαλη εμφάνιση των φλεβών και οι ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA), συνιστούν τα βυθοσκοπικά ευρήματα που οφείλονται στα αρτηριαδικά έμφρακτα.

Οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις αποτελούν την κλινική εκδήλωση του νευραξονικού οιδήματος στην περιοχή του αποφραγμένου αρτηριδίου και έχουν την μορφή λευκής αδιαφάνειας στην στιβάδα των νευρικών ινών. Με την απορρόφηση της βαμβακόμορφης αλλοίωσης, τα γαγγλιακά κύτταρα και οι νευρικές ίνες της προσβεβλημένης περιοχής καθίστανται ατροφικά και η περιοχή αυτή μπορεί να παραμείνει ορατή λόγω απώλειας του φυσιολογικού φωτεινού αντανακλαστικού (depression sign). Με την πάροδο του χρόνου οι περιοχές αυτές υφίστανται ένα είδος ανασύστασης και

ίσως αυτός είναι ο λόγος που οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, παρά την θεαματική τους βυθοσκοπική εμφάνιση, δεν αποτελούν ισχυρό ισχαιμικό δείκτη και δεν συνυπολογίζονται στην καταχώρηση της ΔΑ στην σοβαρή ή πολύ σοβαρή μη- παραγωγική φάση (βλ.παρ.2.4.1.).

Αντίθετα, οι βύθιες σκουρόχρωμες αιμορραγίες και οι φλεβικές ανωμαλίες (όπως ή κομβολογιοειδής εμφάνιση των φλεβών και οι ανώμαλες αγγειακές αγκύλες), παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα και αποτελούν ισχυρό ισχαιμικό δείκτη. Οι αλλοιώσεις αυτές αποδίδονται σε αιμορραγικά αμφιβληστροειδικά έμφρακτα που οφείλονται σε μερική απόφραξη αρτηριδίων ή σε ατελή αναδιήθηση αποφραγμένων αρτηριδίων. Οι επιφανειακές φλογοειδείς αιμορραγίες, οι οποίες πιθανόν να οφείλονται σε μικρές κλαδικές φλεβικές αποφράξεις, δεν αποτελούν ένδειξη σοβαρής ισχαιμίας.

Οι ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA – Intraretinal Microvascular Abnormalities) εμφανίζονται ως ακανόνιστες τμηματικές διατάσεις του αμφιβληστροειδικού τριχοειδικού δικτύου. Η παθογένεια των IRMA δεν είναι γνωστή και ο όρος αυτός είναι καθαρά περιγραφικός. Τα αγγεία αυτά προέρχονται συνήθως από το φλεβικό σκέλος της αμφιβληστροειδικής κυκλοφορίας, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο από τα φυσιολογικά τριχοειδή και, σε αντίθεση με τα αμφιβληστροειδικά νεοαγγεία, αναπτύσσονται ενδοαμφιβληστροειδικά χωρίς να εμφανίζουν διαρροή στην αγγειογραφία με φλουορσεΐνη. Οι IRMA θεωρούνται ιδιαίτερα ισχυροί δείκτες αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας.

Σε ακραίες περιπτώσεις βαριάς αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας παρατηρούνται αποφραγμένα μεγαλύτερα αρτηριολίδια χωρίς αιματική ροή τα οποία έχουν υποστεί ίνωση (ghost-vessels).

2.3.2.2. Παθολογική διαπερατότητα των αγγείων

Ο VEGF διαταράσσει τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό και αυξάνει την διαπερατότητα των αμφιβληστροειδικών αγγείων πιθανόν με μεσολάβηση των κυττάρων που συμμετέχουν στο φαινόμενο της φλεγμονής (inflammatory cells). Κλινικά, η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων οδηγεί στην συσσώρευση του ορρού του αίματος στις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς, την πάχυνση αυτού και την εμφά-

νιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς (diabetic macular edema - DME). Όταν το οίδημα προσβάλλει όλη την περιοχή του οπισθίου πόλου χαρακτηρίζεται ως διάχυτο, ενώ ένα περιορισμένο οίδημα της ωχράς ονομάζεται εστιακό¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Σύμφωνα με την ETDRS το οίδημα της ωχράς κρίνεται κλινικά σημαντικό όταν¹⁵⁸:

1/ η πάχυνση του αμφιβληστροειδούς εντοπίζεται στο κεντρικό βοθρίο ή και σε απόσταση μέχρι 500μ από αυτό

2/ τα σκληρά εξιδρώματα εντοπίζονται στο κεντρικό βοθρίο ή και σε απόσταση μέχρι 500μ από αυτό μόνο όταν εφάπτονται μιας περιοχής με πάχυνση του αμφιβληστροειδούς

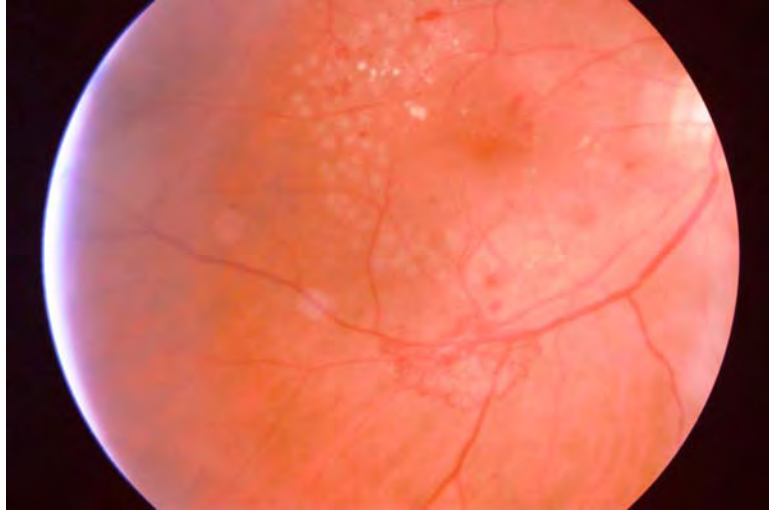
3/ περιοχή ή περιοχές με πάχυνση αμφιβληστροειδούς έχουν διαστάσεις τουλάχιστον μιας θηλαίας διαμέτρου και βρίσκονται από το κεντρικό βοθρίο σε απόσταση όχι μεγαλύτερη από μια θηλαία διάμετρο.

Ένα οίδημα της ωχράς συνοδεύεται σχεδόν πάντα από σκληρά εξιδρώματα. Τα σκληρά εξιδρώματα οφείλονται σε εναπόθεση λιποπρωτεϊνών του ορρού του αίματος σε διάφορα επίπεδα του αμφιβληστροειδούς και έχουν το χαρακτηριστικό να απορροφούνται πολύ αργά, ακόμα και μετά την υποχώρηση του οιδήματος. Τα εξιδρώματα παρατηρούνται συχνά στα όρια του οιδηματώδους και μη-οιδηματώδους αμφιβληστροειδούς με τη μορφή χαρακτηριστικών κυκλοτερών σχηματισμών. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σκληρά εξιδρώματα που δεν συνοδεύονται από πάχυνση του αμφιβληστροειδούς δεν αποτελούν γνώρισμα διαβητικού οιδήματος της ωχράς¹⁵⁸.

Ένα εγκατεστημένο για πολλούς μήνες οίδημα ωχράς συνοδεύεται σχεδόν πάντα από κυστικό οίδημα της ωχράς (cystoid macular edema – CME) με σχηματισμό μεγάλων κυστικών χώρων γύρω από το κεντρικό βοθρίο. Αυτή η μορφή του CME επηρεάζει πολύ σημαντικά την οπτική οξύτητα και δεν ανταποκρίνεται σε συμβατική θεραπεία με φωτοπηξία δίκην σκάρας (grid-pattern). Η παραμονή του CME οδηγεί συχνά σε σχηματισμό μερικού πάχους οπής ωχράς και περαιτέρω μείωση της όρασης¹⁶⁰.

2.3.2.3. Ισχαιμία αμφιβληστροειδούς – παραγωγική ΔΑ

Ο VEGF είναι ένας από του πολλούς αυξητικούς παράγοντες του αμφιβληστροειδή η παραγωγή των οποίων αυξάνει σε συνθήκες τοπικής ισχαιμίας. Όμως, αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που ασκεί μιτωτική δράση σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Στον αμφιβληστροειδή ο VEGF παράγεται από τα γαγγλιακά κύτταρα, τα κύτταρα του Muller, και τα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου^{126, 127}. Η παρατεταμένη ισχαιμία αποτελεί ερέθισμα για την παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων και κυρίως του VEGF, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη του νεοαγγειακού ιστού¹²⁴. Η ύπαρξη της νεοαγγείωσης ονομάζεται παραγωγικότητα και η αμφιβληστροειδοπάθεια που παρουσιάζεται με νεοαγγείωση χαρακτηρίζεται ως παραγωγική (βλ. εικόνα 2). Η νεοαγγείωση εμφανίζεται συνήθως στα όρια των ισχαιμικών και μη-ισχαιμικών περιοχών, τόσο στην κεντρική περιοχή του αμφιβληστροειδούς, όσο και στη μέση περιφέρεια. Η εμφάνισή νεοαγγείωσης στην οπτική θηλή και πέριξ αυτής αποτελεί ισχυρό δείκτη ισχαιμίας και συνεπώς της βαρύτητας της παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Τα νεοαγγεία σχηματίζονται χάρη στον άτακτο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και είναι ελαττωματικά. Δεν αναπτύσσονται εντός του αμφιβληστροειδούς αλλά στην επιφάνεια της έσω αφοριστικής μεμβράνης και πολλές φορές εισχωρούν εντός της υαλοειδικής κοιλότητας. Στο τοίχωμα των νεοαγγείων τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν συνδέονται στενά μεταξύ τους με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τοιχωματικές οπές και να απουσιάζει ο έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός. Η διαρροή του ορρού του αίματος και μαζί του ινωγόνου, οδηγεί σε σχηματισμό ινωαγγειακών μεμβρανών. Οι μεμβράνες αυτές αποτελούν στηρικτικό στοιχείο των νεοαγγείων και συμμετέχουν στο σχηματισμό του συμπλέγματος του ινωαγγειακού ιστού. Τα τοιχώματα των νεοαγγείων είναι ιδιαίτερα εύθραυστα και συχνά αποτελούν πηγή ενδοϋαλοειδικών αιμορραγιών (βλ. εικόνα 3). Η συρρίκνωση του ινωαγγειακού ιστού ασκεί έλξη στον υποκείμενο αμφιβληστροειδή με επακόλουθο την ελκτική αποκόλλησή του. Οι έλξεις αυτές μπορεί να είναι ιδιαίτερα ισχυρές και να προκαλέσουν ρωγμή (διάσπαση της συνέχειας) του αμφιβληστροειδούς. Αυτή, η διπλής μορφής βλάβη του αμφιβληστροειδούς ονομάζεται μικτή αποκόλληση, δηλαδή ελκτική και ρηγματογενής ταυτόχρονα¹⁶¹.



Εικόνα 2. Φωτογραφία οπισθίου πόλου δεξιού οφθαλμού αμέσως μετά την εστιακή φωτοπηξία. Στο κάτω κροταφικό τόξο διαγράφεται νεοαγγειακός ιστός. (Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)



Εικόνα 3. Φωτογραφία οπισθίου πόλου δεξιού οφθαλμού με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου. Στο κάτω κροταφικό τόξο και ρινικά της οπτικής θηλής απεικονίζονται προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες. Παρατηρείται επίσης διαβητικό οίδημα ωχράς. (Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)

Ο παραγόμενος από τον αμφιβληστροειδή VEGF είναι δυνατόν να μεταφέρεται σε απομακρυσμένους οφθαλμικούς ιστούς.(βλ. παρ. 2.2.6.1.) όπου ασκεί τη δράση του. Σε συνθήκες βαριάς ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς είναι δυνατόν να προκληθεί ανάπτυξη νεοαγγείωσης στο πρόσθιο ημιμόριο του οφθαλμού και συγκεκριμένα στην ίριδα (NVI – new vessels on iris). Τα νεοαγγεία εμφανίζονται αρχικά στο κορικό χείλος της ίριδας (NVI – 1),επεκτείνονται στη συνέχεια στην πρόσθια επιφάνεια της ίριδας (NVI – 2) και τελικά φτάνουν στην γωνία του προσθίου θαλάμου (NVA – new vessels in angle). Ο ινοαγγειακός ιστός επικαλύπτει την επιφάνεια της γωνίας και η ακολουθούσα συρρίκνωσή του κλείνει την γωνία σαν φερμουάρ. Η καταστροφή της γωνίας του προσθίου θαλάμου έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού και σημαντική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάσταση αυτή αποκαλείται νεοαγγειακό γλαύκωμα (NVG – neovascular glaucoma) ¹⁵⁹.

Με την πάροδο του χρόνου, και πιθανό με την ολοκλήρωση της αποκόλλησης του υαλοειδούς, η παραγωγική ΔΑ φτάνει στο τελικό της στάδιο, δηλαδή στην ινώδη ή αδρανή μορφή (burned-out proliferative diabetic retinopathy). Τα επεισόδια με ενδοϋαλοειδικές αιμορραγίες γίνονται όλο και λιγότερο συχνά μέχρι να σταματήσουν τελείως. Σε αυτό το στάδιο της νόσου τα νεοαγγεία είναι λίγα και αδρανή και οι ινοαγγειακές μεμβράνες λεπτές. Τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς εμφανίζονται στενευμένα και πολλές φορές παρουσιάζουν περιχειρίδες ή και πλήρη απόφραξη (ghost-vessels). Πολύ συνηθισμένη στο στάδιο αυτό της παραγωγικής ΔΑ είναι η κάποιου βαθμού ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς με ή χωρίς την προσβολή της ωχράς. Η οπτική οξύτητα είναι, συνήθως, πολύ περιορισμένη, ακόμα και όταν απουσιάζει η αποκόλληση της ωχράς, οφειλόμενη πιθανώς στην πάντα παρούσα βαρύτατη ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς ¹⁶¹.

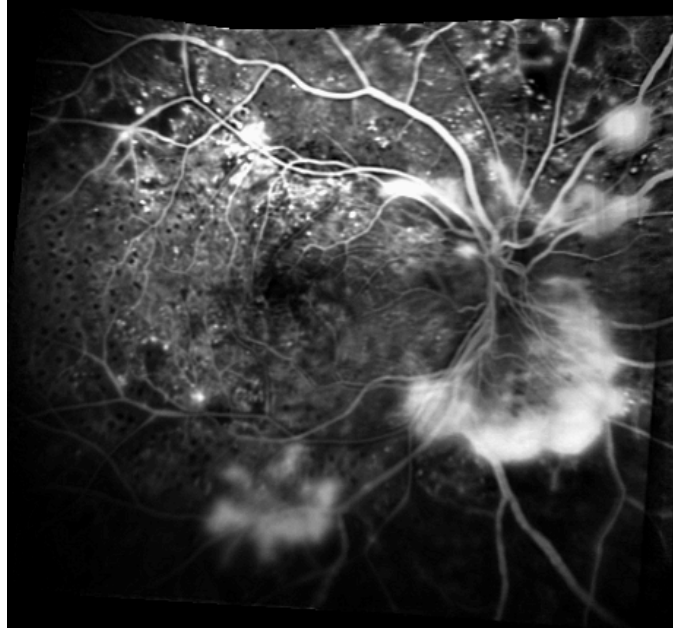
2.3.3. Φλουοροαγγειογραφία αμφιβληστροειδούς ¹⁶²

Η αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη αποτελεί το βασικό διαγνωστικό εργαλείο του οφθαλμιάτρου στην μελέτη των αγγειακών παθήσεων του βυθού και συνεπώς και της ΔΑ. Βασίζεται στην ιδιότητα του φλουορεσεΐνικού νατρίου (Sodium fluorescein) να απαντά με φθορισμό στην διέγερση με μονοχρωματικό κυανό φως με μήκος κύματος από 465 μέχρι 490 nm. Το φως το οποίο εκπέμπει η φλουορεσεΐνη, κάτω από αυ-

τές τις συνθήκες, είναι στο φάσμα του πράσινου-κίτρινου με μήκος κύματος 520-530 nm.

Ο ασθενής εξετάζεται σε μυδρίαση. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του διαλύματος φλουορεσεΐνης 10%, το 80% της ουσίας δεσμεύεται από πρωτεΐνες του ορού και δεν παρουσιάζει φθορισμό. Την ιδιότητα του φθορισμού διατηρεί το υπόλοιπο αδέσμευτο 20% της φλουορεσεΐνης. Στην κλασσική φλουοροαγγειογραφία η εκπομπή του μονοχρωματικού φωτός διέγερσης και η καταγραφή του φθορισμού της φλουορεσεΐνης εξασφαλίζονται από ειδικά φίλτρα εφαρμοσμένα σε κάμερα βυθού και συγχρονισμένα με την συμβατική φωτογραφική μηχανή με ασπρόμαυρο φωτογραφικό φιλμ. Στην φωτογραφία οι περιοχές με φθορισμό απεικονίζονται λευκές. Ανάλογα, οι περιοχές που δεν εμφανίζουν φθορισμό, φαντάζουν μαύρες. Η διαβάθμιση της έντασης του φθορισμού καταγράφεται ως αποχρώσεις του γκριζού. Στην ψηφιακή αγγειογραφία με φλουορεσεΐνη το μονοχρωματικό φως διέγερσης παράγεται από συσκευή laser και η καταγραφή της εικόνας γίνεται σε ψηφιακή μορφή. Η ψηφιακή φλουοροαγγειογραφική εικόνα έχει την ίδια εμφάνιση με την κλασσική ασπρόμαυρη μορφή και ερμηνεύεται βάση των ίδιων κανόνων.

Η φλουορεσεΐνη, όπως και ο ορός του αίματος, δεν διαπερνά τους αιματοαμφιβληστροειδικούς φραγμούς, τόσο τον έξω (μελάγχρουν επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς) όσο και τον έσω (ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του αμφιβληστροειδούς). Κάθε παθολογία του αμφιβληστροειδούς που συνοδεύεται από διάσπαση αυτών των φραγμών παρουσιάζει την φλουοροαγγειογραφική εικόνα υπερφθορισμού. Στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ο υπερφθορισμός παρατηρείται στο διαβητικό οίδημα της ωχράς, λόγω της διαταραχής του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού, αλλά και στην παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αφού τα νεοαγγεία στερούνται του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού εξ' αρχής (βλ. εικόνα 4).



Εικόνα 4. Φλουοροαγγειογραφία δεξιού οφθαλμού με παραγωγική ΔΑ υψηλού κινδύνου. Παρατηρείται νεοαγγείωση της οπτικής θηλής και αλλαγού με έντονη διαρροή της φλουορεσεΐνης.

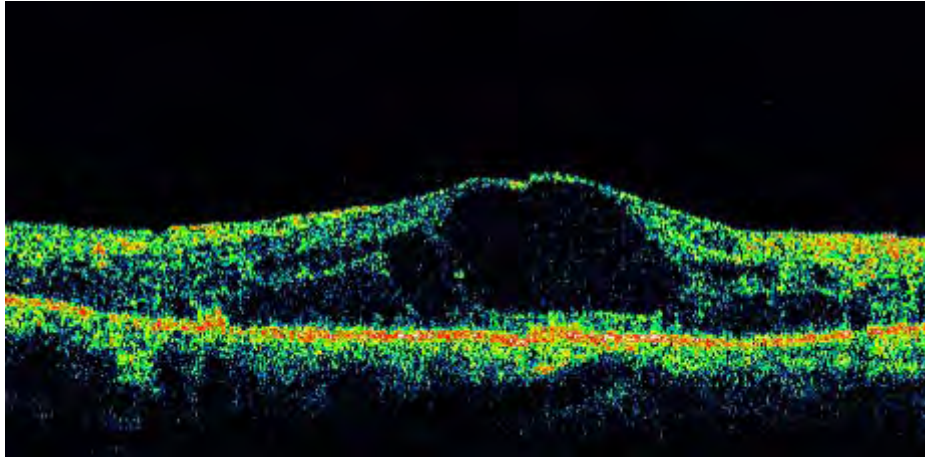
(Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)

Εκτός από τον υπερφθορισμό, παθολογικές καταστάσεις του βυθού δύνανται να απεικονισθούν με εικόνα ελάττωσης του φθορισμού, δηλαδή ως υποφθορισμός. Η μείωση της έντασης του φθορισμού μπορεί να οφείλεται σε απόκρυψη του φυσιολογικού φθορισμού από παθολογικά στοιχεία όπως αιμορραγίες (υποαμφιβληστροειδικές, ενδοαμφιβληστροειδικές και προαμφιβληστροειδικές) και σκληρά εξιδρώματα, αλλά και σε μείωση του φυσιολογικού φθορισμού. Στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μια συνηθισμένη αιτία υποφθορισμού είναι η τριχοειδική αμφιβληστροειδική απόφραξη, όπου το φυσιολογικό γκρίζο φόντο του αμφιβληστροειδούς, το οποίο οφείλεται σε πλήρωση των φυσιολογικών τριχοειδών με φλουορεσεΐνη, αντικαθίσταται από σκουρόχρωμες (μαύρες) περιοχές με τριχοειδική ερήμωση. Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της φλουοροαγγειογραφικής εικόνας της ΔΑ είναι η απόκρυψη του φυσιολογικού φθορισμού από ένδο- και προ-αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και σκληρά εξιδρώματα.

2.3.4 Τομογραφία Οπτικού Συντονισμού (Optical Coherent Tomography - OCT)

Η τομογραφία οπτικού συντονισμού (οπτική τομογραφία) αποτελεί νέα απεικονιστική μέθοδο που αναπτύχθηκε στο MIT το 1991 ¹⁶³. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ιδιότητα του υπέρυθρου φάσματος του φωτός (μήκους 830-850 nm) να υφίσταται μεταβολές στις φυσικές του ιδιότητες όταν περνάει μέσα από έναν ημιδιαφανή ιστό. Οι μεταβολές αυτές οφείλονται στην διαφοροποίηση της μικροσκοπικής δομής του ιστού και μπορούν να καταγραφούν και να μετρηθούν. Η φωτεινή δέσμη σαρώνει τον αμφιβληστροειδή κατά μήκος προεπιλεγμένης διαδρομής και σε κάθε σάρωση πραγματοποιείται ένας αριθμός προκαθορισμένων αξονικών λήψεων κάθετα προς το επίπεδο της σάρωσης. Η ένταση του φωτός που ανακλάται από τα στοιχεία του ιστού αναπαριστάται με 16 τόνους του γκριζου, από το λευκό ως το μαύρο. Τα δεδομένα, μετά από ψηφιακή επεξεργασία, αποδίδονται ως δισδιάστατη ψευδοχρωματική απεικόνιση. Το κόκκινο χρώμα αντιστοιχεί σε υψηλή αντανάκλαστικότητα. Στον φυσιολογικό αμφιβληστροειδή διακρίνουμε δύο στοιβάδες υψηλής αντανάκλαστικότητας, την έσω η οποία αντιστοιχεί στην στοιβάδα των οπτικών ινών και την έσω αφοριστική μεμβράνη, και την έξω η οποία αντιστοιχεί στο μελάγχρουν επιθήλιο και τα χοριοτριχοειδή ¹⁶⁴.

Η οπτική τομογραφία θεωρείται πλέον απαραίτητη για τη μελέτη και διάγνωση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς επιτρέποντας τη μέτρηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς και την καταγραφή των μεταβολών της δομής στην περιοχή της ωχράς (βλ. εικόνα 5). Η τυπική οπτική τομογραφία της διαβητικής ωχράς δείχνει κυστικούς χώρους χαμηλής αντανάκλαστικότητας, οι οποίοι αντιστοιχούν σε συσσωρεύσεις εξωκυττάριου υγρού (οίδημα), και εστιακές περιοχές υψηλής αντανάκλαστικότητας, που αντιστοιχούν σε σκληρά εξιδρώματα και αιμορραγίες. Το χρόνιο κυστοειδές οίδημα της ωχράς μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία ατελούς οπής η οποία απεικονίζεται στο OCT ως μερικού πάχους απώλεια του αμφιβληστροειδικού ιστού. Η βλάβη αυτή δημιουργεί ανωμαλία στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς ενδεικτική κυστικής ρήξης ¹⁶⁴.



Εικόνα 5. Οπτική τομογραφία διαβητικού οιδήματος της ωχράς με μεγάλους κυστικούς χώρους. (Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)

2.4. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

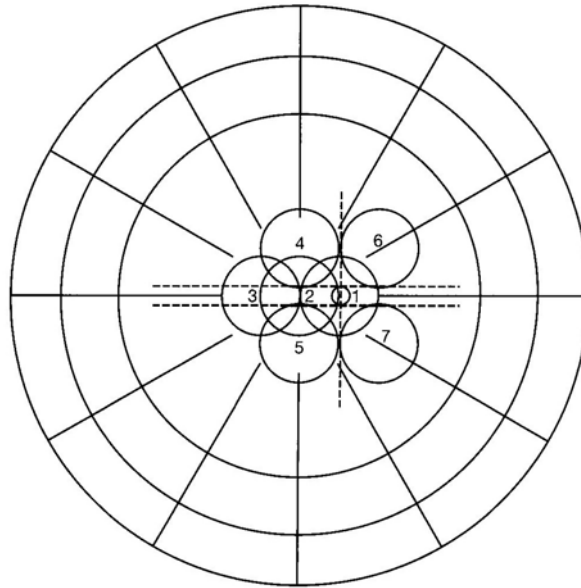
Η σταδιοποίηση της ΔΑ στηρίζεται σε δύο παθολογικά χαρακτηριστικά:

- 1/ τον βαθμό ισχαιμίας στην μέση περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς
- 2/ τον βαθμό πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, δηλαδή το διαβητικό οίδημα της ωχράς.

Η σταδιοποίηση της κάθε προαναφερόμενης κατάστασης είναι ανεξάρτητη και βασίζεται σε διαφορετικά κριτήρια. Η εκτίμηση της κατάστασης του βυθού ενός διαβητικού επιβάλλει την ανεξάρτητη αξιολόγηση της ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς.

2.4.1. Προσδιορισμός της σοβαρότητας της ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς

Η κλασική σταδιοποίηση της ΔΑ, η οποία προτάθηκε από την ETDRS, βασίζεται στην βιομικροσκοπική εικόνα του βυθού και σκοπός της είναι η εκτίμηση του βαθμού της ισχαιμίας στην περιοχή της μέσης περιφέρειας του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή στην περιοχή γύρω από τα κροταφικά τόξα μέχρι τον ισημερινό. Για την σταδιοποίηση φωτογραφίζονται και εκτιμούνται επτά πεδία του βυθού, τα οποία απεικονίζουν συγκεκριμένες περιοχές του αμφιβληστροειδούς¹⁶⁵ (βλ. εικόνα 6).



Εικόνα 6. Επτά τυποποιημένα πεδία του βυθού σύμφωνα με την τροποποιημένη κατάταξη του Airlie House ¹⁶⁵.

Σύμφωνα με την ETDRS, η ΔΑ χαρακτηρίζεται βάση της παρουσίας ή απουσίας νεοαγγείωσης του αμφιβληστροειδούς ως παραγωγική και μη-παραγωγική αντίστοιχα. Ανάλογα με την βαρύτητα της, η μη – παραγωγική ΔΑ περιγράφεται ως ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή, ενώ η παραγωγική ΔΑ χαρακτηρίζεται ως πρώιμη και υψηλού κινδύνου ^{48, 166}.

Τα ευρήματα του βυθού που αξιολογούνται κατά την σταδιοποίηση της μη – παραγωγικής ΔΑ είναι τα μικροανευρίσματα, οι ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις (μαλακά εξιδρώματα), η ανώμαλη εμφάνιση των φλεβών και οι ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA). Στην σταδιοποίηση της παραγωγικής ΔΑ συνυπολογίζεται η ανατομική θέση και η έκταση της νεοαγγείωσης. Η ποσοτική αξιολόγηση των ευρημάτων βασίζεται σε τυποποιημένες φωτογραφίες (Airlie House standard photographs) ^{48,165,166} (βλ. εικόνες 7, 8, 9).



Εικόνα 7. Τυποποιημένη φωτογραφία Arlie House 2A: μέτριου βαθμού αιμορραγίες και μικροανευρίσματα ¹⁶⁵



Εικόνα 8. Τυποποιημένη φωτογραφία Arlie House 8A: μέτριου βαθμού αιμορραγίες και μικροανευρίσματα: μέτριας ανάπτυξης ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA) ¹⁶⁵



Εικόνα 9. Τυποποιημένη φωτογραφία Arlie House 10A: μέτριου βαθμού νεοαγγείωση της οπτικής θηλής ¹⁶⁵

2.4.1.1. Στάδια της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας σύμφωνα με ETDRS

Μη – παραγωγική ΔΑ^{48, 165}

Στάδιο 1. Έλλειψη ευρημάτων ΔΑ

Στάδιο 2. Ήπια μη παραγωγική ΔΑ: τουλάχιστο ένα μικροανεύρισμα και σκληρά εξιδρώματα, αιμορραγίες και βαμβακόμορφες αλλοιώσεις σε βαθμό μικρότερο του σταδίου 3, 4, 5

Στάδιο 3. Μέτρια μη παραγωγική ΔΑ: αιμορραγίες ή και μικροανευρίσματα περισσότερα απ' ότι στην τυποποιημένη φωτογραφία 2Α (βλ. εικόνα 7), ή παρουσία βαμβακόμορφων αλλοιώσεων, φλεβικών ανωμαλιών ή IRMA, όχι σε βαθμό του σταδίου 4, 5

Στάδιο 4. Σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ: ένα από τα εξής τρία κριτήρια (κανόνας 4-2-1):

1. αιμορραγίες ή και μικροανευρίσματα περισσότερα απ' ότι στην φωτογραφία 2Α (βλ. εικόνα 7) στα τέσσερα πεδία (βλ. εικόνα 6)

β. παρουσία φλεβικών ανωμαλιών σε τουλάχιστο δύο πεδία

γ. παρουσία IRMA έκτασης, όπως τουλάχιστο στην φωτογραφία 8Α (βλ. εικόνα 8) σε τουλάχιστο ένα πεδίο (βλ. εικόνα 6)

Στάδιο 5. Πολύ σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ: τουλάχιστο δύο από τα εξής τρία κριτήρια (κανόνας 4-2-1):

α. αιμορραγίες ή και μικροανευρίσματα περισσότερα απ' ότι στην φωτογραφία 2Α (βλ. εικόνα 7) στα τέσσερα πεδία (βλ. εικόνα 6)

β. παρουσία φλεβικών ανωμαλιών σε τουλάχιστο δύο πεδία

γ. παρουσία IRMA έκτασης, όπως τουλάχιστο στη φωτογραφία 8Α (εικόνα 8) σε τουλάχιστο ένα πεδίο(βλ. εικόνα 6)

Παραγωγική ΔΑ¹⁶⁶

Στάδιο 1. Πρώιμη παραγωγική ΔΑ: παρουσία νεοαγγείωσης σε βαθμό μικρότερο του σταδίου 2

Στάδιο 2. Υψηλού κινδύνου παραγωγική ΔΑ: τουλάχιστο ένα από τα εξής τρία κριτήρια:

α/ παρουσία νεοαγγείωσης πάνω στην οπτική θηλή (ή και σε απόσταση μικρότερη μιας θηλαίας διαμέτρου από αυτή) και παρουσία ενδοϋαλοειδικής ή και προαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας

β/ παρουσία νεοαγγείωσης πάνω στην οπτική θηλή (ή και σε απόσταση μικρότερη μιας θηλαίας διαμέτρου από αυτή) σε έκταση, τουλάχιστο όπως στην φωτογραφία 10Α (~ 1/3 επιφάνειας της οπτικής θηλής καλυμμένη με νεοαγγείωση) (βλ. εικόνα 9)

γ/ παρουσία νεοαγγείωσης συνολικής έκτασης τουλάχιστον 1/2 της επιφάνειας της οπτικής θηλής αλλού στον αμφιβληστροειδή και σε απόσταση μιας θηλαίας διαμέτρου μακριά από αυτή μαζί με παρουσία ενδοϋαλοειδικής ή και προαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας

Στην κλινική πράξη αυτός ο τρόπος σταδιοποίησης της ΔΑ αποδείχτηκε χρονοβόρος και δύσκολος στην εφαρμογή, ειδικά λόγω της ανάγκης λήψης πολλών φωτογραφιών και της απαραίτητης σύγκρισης αυτών με τις τυποποιημένες φωτογραφίες. Επίσης, ο διαχωρισμός της ΔΑ σε τόσο πολλά στάδια θεωρήθηκε υπερβολικός για την καθημερινή ρουτίνα ενός ιατρείου παθολογίας αμφιβληστροειδούς.

Στην ανάγκη για μια απλούστευση αυτής της κατά τα άλλα πολύ καλής σταδιοποίησης ανταποκρίθηκε τον Απρίλιο του 2002 η Global Diabetic Retinopathy Group στο Διεθνές Οφθαλμολογικό Συνέδριο στο Σίδνεϋ Αυστραλίας προτείνοντας την Διεθνή Κλίμακα της Σοβαρότητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (International Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale).

2.4.1.2. Διεθνής Κλίμακα ταξινόμησης της βαρύτητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας¹⁶⁷

Στάδιο 1. Έλλειψη ευρημάτων ΔΑ

Στάδιο 2. Ήπια μη παραγωγική ΔΑ: μόνο μικροανευρίσματα

Στάδιο 3. Μέτρια μη παραγωγική ΔΑ: ευρήματα περισσότερα από το στάδιο 2, αλλά λιγότερα από το στάδιο 4

Στάδιο 4. Σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ: ένα από τα εξής τρία κριτήρια (απλουστευμένος κανόνας 4-2-1) σε απουσία νεοαγγείωσης:

α/ περισσότερες από 20 ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες σε κάθε τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς

β/ σαφείς φλεβικές ανωμαλίες σε τουλάχιστο 2 τεταρτημόρια του αμφιβληστροειδούς

γ/ IRMA (ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες) σε τουλάχιστο 1 τεταρτημόριο του αμφιβληστροειδούς

Στάδιο 5. Παραγωγική ΔΑ: τουλάχιστο ένα από τα εξής δύο κριτήρια:

α/ παρουσία νεοαγγείωσης αμφιβληστροειδούς

β/ παρουσία ενδοϋαλοειδικής ή και προαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας

2.4.2. Προσδιορισμός της σοβαρότητας του διαβητικού οιδήματος της ωχράς

Η ETDRS πρότεινε τον όρο «κλινικά σημαντικό οίδημα της ωχράς» για όλες τις καταστάσεις του διαβητικού οιδήματος της ωχράς οι οποίες χρήζουν αντιμετώπισης με laser – φωτοπηξία. Η διάγνωση του κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς τίθεται όταν διαπιστώνεται έστω κι ένα από τα εξής βυθοσκοπικά ευρήματα^{37,41}.

- Πάχυνση του αμφιβληστροειδούς στο κέντρο της ωχράς ή σκληρά εξιδρώματα στο κέντρο της ωχράς σε έδαφος πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς

- Παρουσία οιασδήποτε πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς ή σκληρών εξιδρωμάτων σε έδαφος πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς, σε απόσταση τουλάχιστο 500μικρών από το κέντρο της ωχράς
- Παρουσία πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς μεγέθους τουλάχιστο μιας θηλαίας επιφάνειας, δεδομένου ότι ένα μέρος της πάχυνσης βρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστο μιας θηλαίας διαμέτρου από το κέντρο της ωχράς

Η Global Diabetic Retinopathy Group στα πλαίσια της Διεθνούς Κλίμακας της Σοβαρότητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (International Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale), και πάντα βάση της στερεοσκοπικής μικροσκοπικής εικόνας του βυθού ή και στερεοσκοπικής φωτογράφισης, προτείνει την εξής διαβάθμιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς ¹⁶⁷.

A. Απουσία διαβητικού οιδήματος της ωχράς – έλλειψη εμφανούς πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς ή σκληρών εξιδρωμάτων στον οπίσθιο πόλο

B. Παρουσία διαβητικού οιδήματος της ωχράς – εμφανής παρουσία πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς ή σκληρών εξιδρωμάτων στον οπίσθιο πόλο

- Ήπιο διαβητικό οίδημα της ωχράς – πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή σκληρά εξιδρώματα στον οπίσθιο πόλο, μακριά από το κέντρο της ωχράς
- Μέτριο διαβητικό οίδημα της ωχράς – πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή σκληρά εξιδρώματα στον οπίσθιο πόλο, κοντά στο κέντρο της ωχράς
- Σοβαρό διαβητικό οίδημα της ωχράς – πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή σκληρά εξιδρώματα στο κέντρο της ωχράς

2.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ

2.5.1. Argon Laser φωτοπηξία

Κατά την φωτοπηξία χρησιμοποιείται μια ισχυρή πηγή φωτός, το laser (light amplification by stimulated emission of radiation – ενίσχυση φωτός με διεγερόμενη εκπομπή ακτινοβολίας). Το φως το οποίο εκπέμπεται από την συσκευή laser έχει τα εξής χαρακτηριστικά: είναι μη αποκλίνον (παράλληλο), μονοχρωματικό και συμφοασικό (σύμφωνο σε φάση). Στην οφθαλμολογία το πιο διαδεδομένο είναι το Argon laser. Εκπέμπει στο πράσινο τμήμα του φάσματος (514 nm) και το φως που εκπέμπει

απορροφάται πολύ καλά από την μελανίνη του μελάγχρου επιθηλίου και την αιμοσφαιρίνη, και λιγότερο από την ξανθοφύλλη της ωχράς. Επιπρόσθετα, το πράσινο φως διαπερνά σχετικά εύκολα τα θολωμένα διαθλαστικά μέσα. Το Argon laser είναι συνδεδεμένο, με οπτική ίνα, με την σχισμοειδή λυχνία και η φωτεινή ενέργεια μεταφέρεται στο μάτι μέσω ύαλου επαφής. Η φωτεινή ενέργεια απορροφάται από τον ιστό και μετατρέπεται σε θερμότητα (40 ° - 60° C), προκαλώντας θερμικό έγκαυμα. Η φωτοπηξία με Argon laser αποτελεί την κλασσική και ευρέως διαδεδομένη θεραπεία της παραγωγικής και σοβαρής μη-παραγωγικής ΔΑ και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς. Για την διεκπεραίωση της θεραπείας δεν απαιτείται νοσηλεία και η επέμβαση γίνεται στα πλαίσια του εξωτερικού ιατρείου¹⁶⁹.

Η ευεργετική δράση της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας στην αντιμετώπιση της υψηλού κινδύνου παραγωγικής ΔΑ αποδείχτηκε στην Diabetes Retinopathy Study και, μέχρι σήμερα, στις περιπτώσεις αυτές, η αξία της laser θεραπείας θεωρείται αναμφισβήτητη. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της ETDRS, προκύπτει ότι η πρόωμη εφαρμογή της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας για την αντιμετώπιση της πρόωμης παραγωγικής και σοβαρής μη-παραγωγικής ΔΑ εξασφαλίζει μακροχρονίως καλύτερη οπτική οξύτητα και περιορισμό της ανάγκης για υαλοειδεκτομή, ειδικά στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2^{36, 46}.

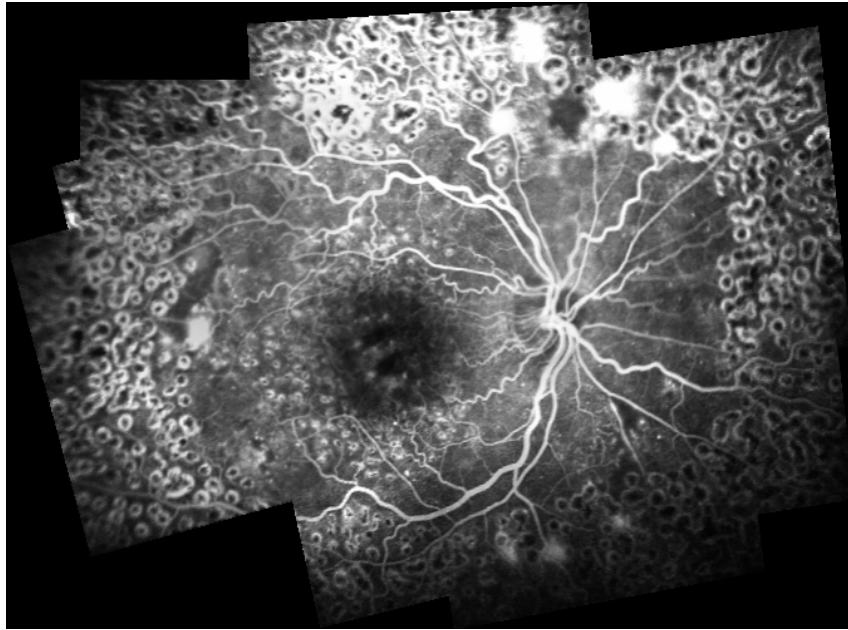
Η ETDRS επίσης προτείνει την εφαρμογή εστιακής ή την δίκην σχάρας φωτοπηξίας στην ωχρά για την θεραπεία του κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς^{37, 39- 41, 55}.

2.5.1.1. Θεραπεία του διαβητικού οιδήματος της ωχράς με laser^{169,170}

Για την θεραπεία της διαβητικής ωχροπάθειας με κλινικό χαρακτηριστικό το σημαντικό οίδημα της ωχράς (βλ. παρ.2.4.2.), χρησιμοποιούνται, ως επί το πλείστον, δύο τεχνικές: η εστιακή φωτοπηξία για περιπτώσεις εστιακού οιδήματος και η φωτοπηξία δίκην σχάρας (grid-pattern photocoagulation) για περιπτώσεις διάχυτου οιδήματος της ωχράς (βλ. παρ. 2.4.2).

Για την σωστή διεκπεραίωση της φωτοπηξίας στην ωχρά σημαντικό ρόλο παίζει ο ακριβής εντοπισμός του κεντρικού βοθρίου, ενέργεια που μπορεί να αποδειχτεί αρκετά δύσκολη, ειδικά σε περιπτώσεις με έντονο και διάχυτο οίδημα. Στις περι-

πτώσεις αυτές σημαντική βοήθεια προσφέρει η φλουροαγγειογραφική εικόνα της κεντρικής περιοχής και η κλινική εμπειρία του θεράποντα οφθαλμιάτρου. Η φωτοπηξία στην περιοχή της ωχράς ολοκληρώνεται, συνήθως, σε μια συνεδρία και η αναισθησία γίνεται με ενστάλαξη τοπικού αναισθητικού. Στην αρχή της συνεδρίας υποβάλλονται σε φωτοπηξία οι περισσότερο απομακρυσμένες από το κέντρο της ωχράς οίδηματώδεις περιοχές. Το μέγεθος της θεραπευτικής κηλίδας (spot size) ρυθμίζεται σε 50 – 100μ και η διάρκεια της βολής σε 0,1sec. Η ισχύς της βολής καθορίζεται από την διαύγεια των διαθλαστικών μέσων και την χρώση του βυθού. Συνήθως για το μέγεθος 100μ χρειάζεται δύναμη 100 -150 μW. Κατά την θεραπεία στόχος είναι η επίτευξη ελαφρών, γκριζου χρώματος, εγκαυμάτων, και, βάσει αυτού ρυθμίζεται η δύναμη του laser. Το εστιακό οίδημα οφείλεται συνήθως σε διαρροή από τα μικροαγγεία και έτσι η προσπάθεια του χειρουργού εστιάζεται στο να τα καταστρέψει με μία ή δύο εύστοχες βολές (βλ. εικόνα 2) . Σε περιπτώσεις με διάχυτο οίδημα εφαρμόζουμε την τεχνική της φωτοπηξίας δίκην σχάρας (grid pattern photocoagulation) όπου οι βολές laser, διαμέτρου 100μ – 200μ, πρέπει να καλύψουν τις οίδηματώδεις περιοχές περίξ της ωχράς κυκλικά σε 2 – 3 στίχους με τον κεντρικό στίχο να απέχει τουλάχιστο 500μ από το κεντρικό βοθρίο και ο περιφερικός να πλησιάζει στα κροταφικά τόξα. Η περιοχή ανάμεσα στην ανάγγειο ζώνη και την οπτική θηλή παραμένει κατά προτίμηση εκτός θεραπείας για να μη επηρεάζεται η λειτουργία του θηλοωχρικού δεματίου (βλ. εικόνα 10). Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της θεραπείας του οιδήματος της ωχράς με laser εξαρτάται από την βαρύτητα του οιδήματος και την έκταση της συνυπάρχουσας ισχαιμίας της ωχράς. Οι περιπτώσεις με διάχυτο ισχαιμικό οίδημα έχουν συνήθως κακή πρόγνωση. Η φωτοπηξία στην περιοχή της ωχράς δυνατόν να συνοδεύεται από επιπλοκές, όπως η πρόκληση παράκεντρων σκοτωμάτων, η πρόκληση ή επιδείνωση του κυστικού οιδήματος της ωχράς, η ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγείωσης, η ανάπτυξη υπαμφιβληστροειδικής ίνωσης και η μη αναστρέψιμη προσβολή της κεντρικής όρασης λόγω όψιμης επέκτασης των ουλών ή λόγω ιατρογενούς εγκαυματος του κεντρικού βοθρίου.



Εικόνα 10. Φλουοροαγγειογραφία δεξιού οφθαλμού. Παρατηρούνται ουλές φωτοπηξίας στον οπίσθιο πόλο περίξ της ωχράς (grid-pattern) και στην περιφέρεια (PRP). (Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)

2.5.1.2. Laser θεραπεία της παραγωγικής ΔΑ - παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP)^{170, 171}

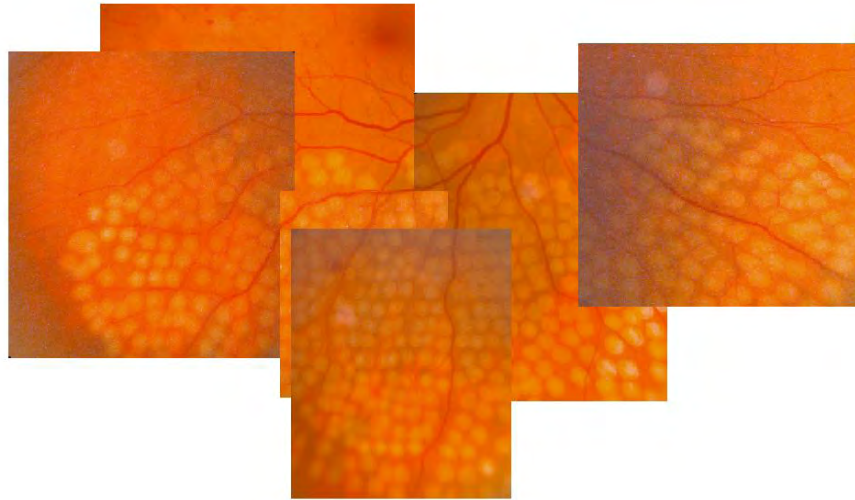
Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία αποτελεί, προς το παρόν, τη μοναδική και ευρέως αποδεκτή θεραπεία της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η εφαρμογή της PRP στοχεύει στην θερμική καταστροφή του περιφερικού αμφιβληστροειδούς και τη διάσωση της κεντρικής περιοχής, η οποία ευθύνεται για το 80% της ανθρώπινης όρασης. Παρά τις πολλές προσπάθειες της θεωρητικής τεκμηρίωσης της δράσης της PRP, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η φωτοπηξία επηρεάζει την αγγειογένεση παραμένει αδιευκρίνιστος. Υποστηρίζεται ότι η καταστροφή των φωτοϋποδοχέων μειώνει σημαντικά την ανάγκες του αμφιβληστροειδούς για οξυγόνο και η αντικατάσταση των κατεστραμμένων φωτοϋποδοχέων με κύτταρα γλοίας διευκολύνει την οξυγόνωση του αμφιβληστροειδούς από τον χοριοειδή αναστρέφοντας την υποξία. Η βελτίωση της οξυγόνωσης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της υδροστατικής πίεσης στα προτριχοειδή και στα τριχοειδή και την ελάττωση της παραγωγής του VEGF. Ο συνδυασμός της ελάττωσης της υδροστατικής πίεσης και της συγκέντρωσης του VEGF συμβάλλει στον περιορισμό της διαπερατότητας των αγγείων και του οιδήματος και στην υποστροφή της νεοαγγείωσης.

2.5.1.2.1. Τεχνική της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας¹⁷⁰

Για την επίτευξη αναισθησίας στην PRP είναι, συνήθως, αρκετή η ενστάλαξη τοπικού αναισθητικού. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις απαιτείται οπισθοβόλβια αναισθησία με ξυλοκαΐνη. Στόχος της θεραπείας είναι να προκληθούν εγκαύματα με το laser στη μέση περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή στην περιοχή που εκτείνεται ανάμεσα σε κεντρική περιοχή και τον ισημερινό του βολβού. Ο ισημερινός ορίζεται στην βιομικροσκοπική εικόνα του βυθού από τις περιδίνητες φλέβες. Η κεντρική περιοχή ορίζεται από μια ωοειδή νοητή γραμμή η οποία περιβάλλει το άνω και το κάτω κροταφικό τόξο, απέχει 4 θηλαίες διαμέτρους κροταφικά από το κέντρο της ωχράς και 1 – 2 θηλαίες διαμέτρους ρινικά της οπτικής θηλής (βλ. εικόνα 11). Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία ολοκληρώνεται, συνήθως, σε τρεις συνεδρίες. Στην πρώτη συνεδρία υποβάλλεται σε φωτοπηξία το κάτω τριτημόριο του αμφιβληστροειδούς (βλ. εικόνα 12), στην δεύτερη συνεδρία οι περιοχές ρινικά της οπτικής θηλής και κροταφικά της ωχράς και στην τρίτη συνεδρία το άνω τριτημόριο του αμφιβληστροειδούς, δηλαδή η θεραπεία ακολουθεί πορεία από κάτω προς τα άνω. Αυτή η τακτική εξασφαλίζει την δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας σε περιπτώσεις όπου ανάμεσα σε συνεδρίες εμφανίζονται καινούριες ενδοϋαλοειδικές αιμορραγίες, αφού το αίμα κατακάθεται στο κάτω τμήμα της υαλοειδικής κοιλότητας. Η εκτέλεση της θεραπείας σε τρεις συνεδρίες και όχι σε μία έχει ως σκοπό την μείωση της δυσφορίας του ασθενούς και τον περιορισμό των μετεγχειρητικών επιπλοκών¹⁷⁰.



Εικόνα 11. Σχηματική παράσταση του βυθού δεξιού οφθαλμού μετά την ολοκλήρωση της PRP



Εικόνα 12. Φωτογραφία βυθού δεξιού οφθαλμού αμέσως μετά την πρώτη συνεδρία PRP. (Από το αρχείο της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Λάρισας)

Η διάμετρος της θεραπευτικής κηλίδας κυμαίνεται από 300μ κεντρικά μέχρι 500μ περιφερικά. Το μέγεθος του στόχου έχει επίσης σχέση με τον τύπο του φακού επαφής. Για την κλασσική πλέον τρικατοπτρική ύαλο τύπου Goldman το μέγεθος της θεραπευτικής κηλίδας του laser (laser spot) αντιστοιχεί στις ενδείξεις της συσκευής. Για τους ευρυγώνιους φακούς τύπου Mainster Wide-Field, Panfundoscope και Volk TransEquador η αναλογία του μεγέθους είναι 1.7, δηλαδή η ρύθμιση στόχου στα 350μ καταλήγει σε έγκαυμα διαμέτρου 500μ. Για τους φακούς τύπου Volk QadrAspheric, Volk SuperQuad 160 και Mainster Ultrafield PRP η αναλογία αυτή είναι 2.0¹⁷⁰.

Οι αποστάσεις ανάμεσα σε βολές laser πρέπει να αντιστοιχούν στο ½ - 1 της διαμέτρου του στόχου και η ισχύς της βολής πρέπει να είναι τέτοια, ούτως ώστε να σχηματίζεται σαφές γκριζόλευκο έγκαυμα (βλ. εικόνα 12). Η διάρκεια της βολής ρυθμίζεται σε 0.1sec. Για την ολοκλήρωση της PRP απαιτείται συνολικός αριθμός 1500 – 2000 βολών, δηλαδή 500 – 650 βολές ανά συνεδρία¹⁷⁰ (βλ. εικόνα 10).

Σε περιπτώσεις με μερικώς αδιαφανή διαθλαστικά μέσα, λόγω καταρράκτη ή λόγω ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας, αρχικά υποβάλλονται σε θεραπεία οι καλώς ορατές περιοχές και μετά οι περιοχές με δυσχερή πρόσβαση. Ακολουθώντας αυτή την τακτική αλλάζουμε την ένταση του laser από χαμηλή σε πιο μεγάλη και έτσι αποφεύ-

γουμε τα υπερβολικά εγκαύματα που συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών
170.

Στις παρενέργειες της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας συγκαταλέγονται τα εξής:

- Περιφερική στένωση των οπτικών πεδίων
- Νυκταλωπία
- Εσωτερική οφθαλμοπληγία
- Ήπιες διαταραχές στην αντίληψη χρωμάτων

Στις επιπλοκές της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας συγκαταλέγονται τα εξής:

- Έγκαυμα του κεντρικού βοθρίου
- Οίδημα ωχράς
- Υαλοειδωχρική έλξη
- Εξιδρωματική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Αποκόλληση του χοριοειδούς
- Κρίση οξέως γλαυκώματος κλειστής γωνίας
- Εγκαύματα ίριδας, κερατοειδούς ή και κρυσταλλοειδούς φακού
- Δευτεροπαθής σπή και ρηγματογενής αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

2.5.2. Χειρουργική θεραπεία της παραγωγικής ΔΑ

Η χειρουργική επέμβαση στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια περιορίζεται στην οπίσθια υαλοειδεκτομή. Οι κλασσικές ενδείξεις για την επέμβαση είναι οι εξής¹⁷²:

- Αδιαφανή διαθλαστικά μέσα
- Παρατεταμένη ενδοϋαλοειδική αιμορραγία, τόσο πυκνή, ώστε να εμποδίζει την επέμβαση με laser, σε μάτια τα οποία δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε PRP (όψιμη παρέμβαση στους 6-12 μήνες και πρώιμη παρέμβαση στους πρώτους 6 μήνες). Η πρώιμη υαλοειδεκτομή συνιστάται ειδικά σε περιπτώσεις νεαρών διαβητικών (ΣΔ 1) όταν η αιμορραγία δεν τείνει να απορροφηθεί.
- Προαμφιβληστροειδική αιμορραγία στην περιοχή της ωχράς

- Νεοαγγείωση της ίριδας και αδιαφάνεια των διαθλαστικών μέσων η οποία παρεμποδίζει την κατάλληλη διεξαγωγή της PRP
- Πυκνός καταρράκτης
- Υαλοειδοαμφιβληστροειδική έλξη
- Ελκτική αποκόλληση της ωχράς
- Μικτή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Συνεχιζόμενη εξέλιξη του ινωαγγειακού ιστού παρά την εκτεταμένη επέμβαση με PRP

Επιπλοκές της προηγηθείσας υαλοειδεκτομής

- Παραμονή της ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας
- Γλαύκωμα από ερυθροκύτταρα (ghost-cell glaucoma)
- Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Πολλαπλασιασμός του ινώδους και αγγειακού στοιχείου στο πρόσθιο υαλοειδές σώμα (Anterior hyaloidal fibrovascular proliferation)
- Σύνδρομο αμφιβληστροειδικής ίνωσης (Fibrinoid syndrome)
- Επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη
- Ενδοφθαλμίτιδα

Παρά το γεγονός ότι οι καινούριες τεχνικές και ο σύγχρονος εξοπλισμός καθιστούν την οπίσθια υαλοειδεκτομή πιο ασφαλή απ' ό,τι πριν από μια δεκαετία, η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά αφού οι επιπλοκές της επέμβασης μπορεί να είναι πολύ σοβαρές.

2.5.3. Φαρμακευτική Αντιμετώπιση της ΔΑ

2.5.3.1. Έλεγχος της υπεργλυκαιμίας

Η ύπαρξη στενής συσχέτισης ανάμεσα στην υπεργλυκαιμία και την αμφιβληστροειδοπάθεια τεκμηριώθηκε με τις μελέτες DCCT και UKPDS (βλ.παρ.2.1.2). Είναι αποδεδειγμένο ότι η πιο αποτελεσματική φαρμακευτική αντιμετώπιση της εμφάνισης και της περαιτέρω εξέλιξης της υπάρχουσας ΔΑ επιτυγχάνεται με την καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας των διαβητικών ασθενών^{116, 173}.

Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της DCCT, η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε για άλλα τέσσερα χρόνια στα πλαίσια της έρευνας της ομάδας EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group). Την περίοδο αυτή παρατηρήθηκε μια τάση αύξησης των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα με αυστηρό μεταβολικό έλεγχο, καθώς και μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα με συμβατική αντιμετώπιση. Τελικά, στα πέντε χρόνια παρακολούθησης, τα επίπεδα της HbA1c και στις δύο ομάδες βρέθηκαν να είναι συγκρίσιμα (~ 7.9%). Παρόλα αυτά, η ευεργετική δράση της αρχικής καλής ρύθμισης της γλυκοζαιμίας για την πρόληψη της εμφάνισης και την εξέλιξης της ΔΑ συνεχίστηκε, και η διαφορά στην βαρύτητα της ΔΑ ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων όχι μόνο διατηρήθηκε αλλά αυξήθηκε ^{116, 173}.

Στη UKPDS, στους 4 209 ασθενείς με ΣΔ 2, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην ομάδα με συμβατική αντιμετώπιση ήταν κατά μέσο όρο 7.9% (6.9 – 8.8) και στην ομάδα με αυστηρή ρύθμιση 7.0% (6.2 – 8.2), διαφορά δηλαδή της τάξεως του 11%. Αυτή η διαφορά εξασφάλισε την κατά 12% μείωση των οφθαλμικών επιπλοκών του διαβήτη όπως την ενδοϋαλοειδική αιμορραγία, την ανάγκη για φωτοπηξία, την τυφλότητα τουλάχιστο ενός οφθαλμού και την εμφάνιση του καταρράκτη. Η μελέτη των επιπλοκών που προαναφέρθηκαν ήταν ο αντικειμενικός στόχος της UKPDS. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η ευεργετική επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου αυξάνεται όσο χαμηλώνουν τα επίπεδα της HbA1c. Επίσης, δεν βρέθηκε έστω και υποθετική ουδός γλυκαιμίας κάτω της οποίας να σταματά η προστατευτική δράση της περαιτέρω ελάττωσης των επιπέδων της γλυκοζυλίωσης του αίματος. Επομένως, η σημερινή οδηγία για την μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ, τουλάχιστο όσον αφορά την πρόληψη της ΔΑ, είναι να διατηρούνται τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος τόσο κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα, όσον είναι δυνατό ^{116, 173}.

Οι οδηγίες της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας για την μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ περιλαμβάνουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (γλυκόζη δίωρου μετά το γεύμα) και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Η εισαγωγή της μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης (συζευγμένης με γλυκόζη) αιμοσφαιρίνης (HbA1c) αποτέλεσε μια σημαντική πρόοδο στην εργαστηριακή παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών. Καθώς γηράσκουν τα ερυθροκύτταρα, επέρχεται μια προοδευτική μετατροπή

ενός κλάσματος της φυσικής αιμοσφαιρίνης A (HbA) στην γλυκοζυλιωμένη της μορφή (HbA1c), έτσι ώστε σε ένα παλαιότερο ερυθροκύτταρο το κλάσμα της HbA που έχει μετατραπεί στη μορφή HbA1c να είναι μεγαλύτερο. Ο ρυθμός σχηματισμού της HbA1c είναι πολύ μεγαλύτερος σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και είναι ανάλογος της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα. Επειδή στο φυσιολογικό pH ο σχηματισμός των προϊόντων προσθήκης της γλυκόζης γίνεται πρακτικά μη αντιστρεπτά, ο ρυθμός γλυκοζυλίωσης της αιμοσφαιρίνης που επάγεται από την υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα «αρχείο» αυτής της διαδικασίας που διατηρείται στο υπόλοιπο της ζωής του ερυθροκυττάρου, ακόμα και εάν στην συνέχεια επιτευχθεί καλή ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας. Έτσι, η συγκέντρωση της HbA1c στο αίμα αντιπροσωπεύει το χρονικά σταθμισμένο επίπεδο της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 - 8 εβδομάδων πριν την μέτρησή της. Συνοπτικά, η HbA1c αποτελεί τόσο τον δείκτη της μέσης συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα για τις τελευταίες 4 – 8 εβδομάδες, όσο και τον δείκτη ελέγχου της πορείας της αντιδιαβητικής θεραπείας. Η φυσιολογική τιμή της HbA1c είναι 4-6% της συνολικής HbA.

Για τους διαβητικούς ασθενείς, επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης άνω του 8% θεωρούνται μη αποδεκτά, ενώ επιθυμητά είναι τα επίπεδα της HbA1c χαμηλότερα του 7% (βλ. πίνακας 1) ¹⁷⁴.

	Φυσιολογικό	Επιθυμητό	Μη-αποδεκτό
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	< 110 mg/dL	80-120 mg/dL	< 80 mg/dL >140 mg/dL
HbA1c	< 6.0%	< 7.0%	> 8.0%

Πίνακας 1. Οδηγίες της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας για την μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ ¹⁷⁴

Παρ' όλο που ο γενικός κανόνας θέλει τα επίπεδα γλυκόζης όσο πιο κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα είναι δυνατό, τα «ιδανικά» επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πρέπει να εξατομικεύονται. Ειδικά για τους ασθενείς με συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια και ανεξέλεγκτη αύξηση βάρους, ο στόχος της επιθυμητής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πρέπει να τίθενται σε υψηλότερα επίπεδα. Επίσης,

δεν υπάρχουν στοιχεία τα οποία να διευκρινίζουν τα ιδανικά επίπεδα μεταβολικής ρύθμισης σε υπερήλικες και παιδιά, στις εγκύους, όπως και σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές του διαβήτη. Αμφισβητείται επίσης η ανάγκη για αυστηρή μεταβολική ρύθμιση στους διαβητικούς ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης^{116, 173}.

2.5.3.2. Έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης^{116, 173}

Όπως προκύπτει από τις επιδημιολογικές μελέτες, η αρτηριακή υπέρταση αυξάνει το ρίσκο της εμφάνισης και επιδείνωσης της ΔΑ και ειδικά του διαβητικού οιδήματος της ωχράς. Στην πολυκεντρική κλινική μελέτη WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), οι ασθενείς με προχωρημένη ΔΑ παρουσίαζαν αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη και κατά την τετραετή παρακολούθηση. Στους ασθενείς με ΣΔ 2, η αυξημένη αρτηριακή πίεση συνδυαζόταν με συχνότερη εμφάνιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς.

Το 1998, η UKPDS ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της επίδρασης του αυστηρού ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) στους ασθενείς με ΣΔ 2. Στη UKPDS οι 1148 ασθενείς υποβλήθηκαν, με τυχαία επιλογή, σε λιγότερο αυστηρή (<180/105 και > 150/ 85 mmHg) και σε πολύ αυστηρή (< 150/ 85 mmHg) ρύθμιση της ΑΠ με αναστολέα του ACE ή β-blocker. Τα κύρια συμπεράσματα μετά από μέση παρακολούθηση των 8,4 ετών ήταν ότι, ασχέτως από το φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε, η αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της ΔΑ κατά 34% και περιόρισε κατά 47% τον κίνδυνο μείωσης της οπτικής οξύτητας κατά 3 γραμμές. Επίσης, σημειώθηκε μείωση των θανάτων των σχετιζόμενων με το ΣΔ. Η επίτευξη πολύ καλής ρύθμισης της ΑΠ ήταν εξίσου δύσκολη με την ρύθμιση της γλυκαιμίας αλλά δεν συνοδευόταν από επιπλοκές.

Τα αποτελέσματα της WESDR και της UKPDS δεν επιβεβαιώθηκαν στην μελέτη ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) στην οποία, μετά από μέση παρακολούθηση 5 ετών, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του βαθμού ρύθμισης της ΑΥ στη συχνότητα και εξέλιξη της ΔΑ. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν και από την μελέτη EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes). Τα αντίθετα αποτελέσματα των μελετών ABCD και

EUCLID αποδίδονται στην απουσία σημαντικού βαθμού υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς που μελετήθηκαν.

Αυτόν τον καιρό διεξάγονται δύο άλλες προοπτικές τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες με συμμετοχή μεγάλου αριθμού διαβητικών ασθενών. Η πρώτη, Diabetic Retinopathy Candesartan Study (DIRECT) στοχεύει στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) στην πρόληψη της εμφάνισης και την αναστολή της εξέλιξης της ΔΑ. Η δεύτερη μελέτη, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), είναι σχεδιασμένη να εξετάσει την επίδραση της αυστηρής ρύθμισης της γλυκαιμίας σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, την μείωση των τριγλυκεριδίων αίματος και την αυστηρή ρύθμιση της ΑΥ. Ένα σκέλος της μελέτης, η ACCORD Eye Study, θα εκτιμήσει τις οφθαλμικές επιπτώσεις της αυστηρής ρύθμισης της γλυκαιμίας σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα των λιπιδίων του αίματος ή χαμηλή αρτηριακή πίεση.

2.5.3.3. Έλεγχος της υπερλιπιδαιμίας ^{116, 173}

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την μακροαγγειοπάθεια και τη διαβητική νεφροπάθεια (βιβλιογραφία), ενώ η επίδρασή της στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση. Επιδημιολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος σχετίζονται θετικά με αυξημένη οφθαλμική νοσηρότητα που αφορά στο διαβητικό οίδημα της ωχράς (όπως αυτό εκφράζεται σε εμφάνιση σκληρών εξιδρωμάτων) και την βαρύτητα της ΔΑ. Στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς της WESDR, η ύπαρξη σκληρών εξιδρωμάτων συνδυαζόταν σε σημαντικό βαθμό με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Παρομοίως, στην ETDRS, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης παρουσίαζαν κατά την εισαγωγή τους στην μελέτη αυξημένη πιθανότητα να έχουν σκληρά εξιδρώματα σε σχέση με τους νορμολιπιδαιμικούς ασθενείς. Στην ομάδα των ασθενών με δυσλιπιδαιμία, η εμφάνιση καινούριων εξιδρωμάτων ήταν κατά 50% μεγαλύτερη. Η δυσλιπιδαιμία στους διαβητικούς φαίνεται να έχει άμεση σχέση με την οπτική οξύτητα, η οποία επηρεάζεται σημαντικά από το διαβητικό οίδημα της ωχράς. Αυξημένος κίνδυνος ανεπανόρθωτης απώλειας της κεντρικής όρασης υπάρχει στις περιπτώσεις με μεγάλες κεντρικές εξιδρωματικές πλάκες οι οποίες καταλήγουν συνήθως σε υποαμφιβληστροειδική ίνωση. Με ενδιαφέρον

αναμένονται τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης ACCORD που προαναφέρθηκε.

2.5.3.4. Μελλοντικές κατευθύνσεις στην φαρμακολογική αντιμετώπιση της ΔΑ

Η επινόηση νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση της ΔΑ αποτελεί αντικείμενο έρευνας των τελευταίων χρόνων. Οι κατευθύνσεις αυτών των προσπαθειών συνοψίζονται στον πίνακα 2 (βλ. πίνακας 2).

Αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης C¹⁶⁷

Η επίδραση της Ruboxistaurin, (αναστολέα της PKC), στην θεραπεία της ΔΑ έχει δοκιμαστεί στην πολυκεντρική μελέτη PKC-DMES (the PKC-β Inhibitor Diabetic Edema Study). Η αρχική ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν ήταν ενθαρρυντική. Ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε το φάρμακο και στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον περιορισμό του διαβητικού οιδήματος της ωχράς. Όμως, μετά τον αποκλεισμό από την στατιστική ανάλυση των ασθενών με πολύ υψηλά επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η Ruboxistaurin βρέθηκε να έχει οριακά ευεργετική επίδραση στην πρόληψη και τον περιορισμό του διαβητικού οιδήματος της ωχράς (P = 0.019). Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε λιγότερο προχωρημένα στάδια του διαβητικού οιδήματος της ωχράς βρίσκεται υπό μελέτη. Υπό δοκιμή βρίσκεται επίσης ένας άλλος αναστολέας της PCK, ο PCK412, ο οποίος αποδείχτηκε ότι έχει αντί-αγγειογενετική δράση σε πειραματόζωα. Το φάρμακο είναι καλώς ανεχτό από ανθρώπους και η μελέτη αυτή βρίσκεται σε φάση 2 δοκιμών, σε διαβητικούς ασθενείς.

Macugen¹⁶⁷

Το Macugen (Pegaptanib) είναι ολιγονουκλεοτίδιο το οποίο μπλοκάρει ένα από τα τέσσερα ισομερή του ανθρώπινου VEGF. Έχει ήδη εγκριθεί από το FDA για την θεραπεία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και υπό εξέλιξη βρίσκεται μια πολυκεντρική μελέτη που στοχεύει στην εκτίμηση της δράσης του φαρμάκου στο διαβητικό οίδημα της ωχράς (φάση 3 κλινική δοκιμή).

Lucentis (Ranibizumab)¹⁶⁷

Αποτελεί ενεργό τμήμα (fragment) του ανθρώπινου μονοκλωνικού anti-VEGF αντισώματος, και μπλοκάρει όλα τα ισομερή του ανθρώπινου VEGF. Έχει ήδη εγκριθεί από το FDA για την θεραπεία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και υπό εξέλιξη βρίσκεται μια πολυκεντρική μελέτη που στοχεύει στην εκτίμηση της δράσης του φαρμάκου στο διαβητικό οίδημα της ωχράς (φάση 3 - κλινική δοκιμή).

Avastin (Bevacizunab)¹⁷⁹

Αποτελεί ολόκληρο ανθρώπινο μονοκλωνικό anti-VEGF αντίσωμα και μπλοκάρει όλα τα ισομερή του ανθρώπινου VEGF. Έχει εγκριθεί από το FDA για την θεραπεία του Ca παχέος εντέρου και ταυτόχρονα χρησιμοποιείται ευρέως στην οφθαλμολογία για την αντιμετώπιση χοριοειδικής, αμφιβληστροειδικής και ιριδικής νεοαγγείωσης.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Το National Eye Institute (HΠΑ) εξήγγειλε την διεξαγωγή μιας πολυκεντρικής μελέτης για την σύγκριση της δράσης του Avastin με το Lucentis στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς.

Γλυκοκορτικοστεροειδή¹⁶⁷

Η αντί-αγγειογενετική δράση των κορτικοειδών βασίζεται στην αναστολή της γονιδιακής έκφρασης του VEGF. Επίσης, τα γλυκοκορτικοειδή περιορίζουν την παραγωγή του VEGF από τους παράγοντες έναρξης της φλεγμονώδους διεργασίας (proinflammatory factors) περιορίζοντας τον χρόνο και την ένταση της δράσης τους.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει πληθώρα δημοσιεύσεων, με μικρό όμως αριθμό ασθενών, οι οποίες υποστηρίζουν την ευεργετική δράση της ενδοϋαλοειδικής χορήγησης τριαμσινολόνης στην ελάττωση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς και την αύξηση της οπτικής οξύτητας. Φαίνεται όμως ότι, η ενδοϋαλοειδική χορήγηση τριαμκινολόνης δεν εξασφαλίζει μακροχρόνιο αποτέλεσμα και παράλληλα παρατηρείται, αρκετά συχνά, αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Για να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητας τριαμκινολόνης στην αντιμετώπιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς, το Αμερικάνικο National Institutes of Health χρηματοδότησε, πρόσφατα, μια πολυκεντρική κλινική μελέτη.

Πρόληψη	<p>Αντι-υπεργλυκαιμικά</p> <p>Αναστολείς της αναγωγής της αλδόσης</p> <p>Ουσίες κατά των προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης (AGEPs)</p> <p>Αναστολείς της PKC</p>
Διατήρηση της λειτουργικότητας	<p>Αντιοξειδωτικά</p> <p>Νευροπροστασία</p>
Θεραπευτική επέμβαση	<p>Περιορισμός της αγγειοδιαπερατότητας: αναστολείς της PKC, αντι-ισταμινικά, αντι-AGEPS</p> <p>Αντι-αγγειογενετικές ουσίες: αναστολείς αυξητικής ορμόνης και IGF-1, αναστολείς της PKC και του PEDF, ολιγονουκλειτίδια</p> <p>Αναστολή της παραγωγικότητας: μεταλλοπρωτεϊνάσες, αντι-ιντεγκρίνες</p>
Αποκατάσταση	<p>Θεραπευτικά: Αρχέγονα κύτταρα Stem-cell, γονιδιακές θεραπείες</p> <p>Χειρουργικές επεμβάσεις: μεταμόσχευση αμφιβληστροειδούς, μεταμόσχευση οφθαλμού, συσκευές προσθετικής</p>

Πίνακας 2. Προοπτικές στην θεραπευτική προσέγγιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹¹⁶

3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μελέτη αυτή είχε ως στόχο την κατάδειξη της πιθανής σχέσης ανάμεσα στην μεταβολική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και την αποτελεσματικότητα της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας σε οφθαλμούς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου.

Η υπόθεση ότι η κακή μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αποτελεσματικότητα της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας, βασίστηκε στα εξής δύο δεδομένα:

- Η πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της ΔΑ συσχετίζεται στενά με την μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ
- Ένα σημαντικό ποσοστό των διαβητικών ασθενών δεν ανταποκρίνεται καλά στην παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (PRP) και οδηγείται σε υαλοειδεκτομή, συχνά δε παρουσιάζει μη αναστρέψιμη, σοβαρή απώλεια όρασης.

Αυτό το τμήμα της μελέτης περιλαμβάνει το υλικό, τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα, την συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας.

3.2. ΥΛΙΚΟ

Η μελέτη αυτή διεξήχθη στο Οφθαλμολογικό Εξωτερικό Ιατρείο του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, στα πλαίσια της λειτουργίας του Ιατρείου Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (Σεπτέμβρης 2000 – Σεπτέμβρης 2004). Κατά το χρονικό αυτό διάστημα τριακόσιοι εξήντα έξη διαβητικοί ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποβλήθηκαν σε 855 συνεδρίες παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας. Ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη περιορίστηκε από τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού σε 76 άτομα (121 οφθαλμοί).

3.2.1. Κριτήρια συμμετοχής

Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από τους ασθενείς με ΣΔ 2 με προϋπάρχουσα σοβαρή μη-παραγωγική ή ήπια παραγωγική ΔΑ, οι οποίοι βρίσκονταν σε τακτική παρακολούθηση ανά 8 εβδομάδες. Η παρακολούθηση αυτή περιελάμβανε τόσο την εκτίμηση και σταδιοποίηση της ΔΑ, όσο και τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) του αίματος και την ανίχνευση της μικροαλβουμινουρίας. Η εισαγωγή στην μελέτη λάμβανε χώρα όταν η ΔΑ του έστω και ενός εκ των δύο οφθαλμών έφτανε στο στάδιο της παραγωγικής ΔΑ υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τα κριτήρια της Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (βλ. παρ. 2.4.1.1) και μόνο εάν είχαν προηγηθεί τουλάχιστο δύο προ-εισαγωγικές επισκέψεις (βλ. σχήμα 1). Επίσης, ως απαραίτητο κριτήριο εισαγωγής, τέθηκε ότι κανένας επιλεγμένος προς μελέτη οφθαλμός δεν έπρεπε να είχε υποβληθεί προηγουμένως σε φωτοπηξία πέρα από τα κροταφικά τόξα, σε κρυοπηξία ή/ και σε υαλοειδεκτομή. Η προηγηθείσα laser-θεραπεία στην ωχρά (εστιακή ή δίκην σχάρας), δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού.

Η παρακολούθηση και η εκτίμηση της ΔΑ του κάθε οφθαλμού γινόταν ανεξάρτητα. Σε περιπτώσεις όπου και οι δύο οφθαλμοί έφταναν στο στάδιο της θεραπείας ταυτόχρονα, μόνο ο ένας οφθαλμός συμμετείχε στην μελέτη, και συγκεκριμένα ο πρώτος, ο οποίος υποβαλλόταν στην θεραπεία κατόπιν τυχαιοποιημένης επιλογής. Η παρακολούθηση των ετέρων οφθαλμών οι οποίοι δεν τηρούσαν κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη στο χρονικό διάστημα της θεραπείας του πρώτου οφθαλμού συνεχιζόταν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης. Οι έτεροι οφθαλμοί περιλαμβάνονταν στην μελέτη μόνο σε περιπτώσεις όπου από την τελευταία συνεδρία PRP του πρώτου οφθαλμού μεσολαβούσε το χρονικό διάστημα τουλάχιστο 6 μηνών. Ο περιορισμός αυτός είχε ως σκοπό την αποφυγή της υποτιθέμενης τυχόν επίδρασης της πρόσφατης PRP του ενός οφθαλμού στην αποτελεσματικότητα της laser θεραπείας του άλλου.

3.2.2. Κριτήρια αποκλεισμού

Η παρατεταμένη διάρκεια του ΣΔ αποτελεί έναν από τους επιβαρυντικούς παράγοντες στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ⁵⁴. Για να αποφευχθεί η υποτιθέμενη επίδραση της διάρκειας του ΣΔ σε αποτελεσματικότητα της PRP, αποκλείστηκαν από την μελέτη οι ασθενείς με διάρκεια νόσου μικρότερη των 15 ετών (βλ. πίνακας 3).

Για τον ίδιο λόγο αποκλείστηκαν από την μελέτη οι πάσχοντες από άλλα μεταβολικά νοσήματα όπως η νεφρική ανεπάρκεια (εκφραζόμενη ως μαζική πρωτεϊνουρία), συστηματική υπέρταση (συστολική ΑΠ >140 mmHg και διαστολική ΑΠ >85 mmHg, με ή χωρίς αγωγή), αναιμία (αιματοκρίτης <40% για τους άνδρες και <37% για τις γυναίκες) ή υπερλιπιδαιμία (ολική χοληστερόλη >220mg%, με ή χωρίς αγωγή). Συνολικά αποκλείστηκαν από την μελέτη 7 ασθενείς με ΣΔ διάρκειας κάτω των 15 ετών και 22 ασθενείς πάσχοντες από τις προαναφερόμενες συστηματικές παθήσεις. Δεδομένου ότι η επέμβαση καταρράκτου επισπεύδει την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΔΑ, οι ασθενείς με προηγηθείσες ενδοβολβικές επεμβάσεις δεν εισάγονταν στην μελέτη.

Οι οφθαλμοί με ενδοϋαλοειδική αιμορραγία η έκταση της οποίας δεν επέτρεπε την πλήρη διεκπεραίωση της φωτοπηξίας σε 3 συνεδρίες ανά 2 εβδομάδες, αποκλείστηκαν από την μελέτη (11 οφθαλμοί).

Οι ασθενείς που κατά την περίοδο παρακολούθησης παρουσίασαν σημαντική μεταβολή στην μεταβολική ρύθμιση του ΣΔ (και αυτή ορίστηκε ως άνω της μίας μονάδας διαφορά σε οποιοσδήποτε δύο από τις συνολικές 5 μετρήσεις της HbA1c), αποκλείστηκαν από την μελέτη (12 ασθενείς).

Τελικά, από τους 366 ασθενείς του Ιατρείου Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας οι οποίοι έπασχαν από παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία στο διάστημα της διεξαγωγής αυτής της μελέτης, μόνο 76 άτομα (121οφθαλμοί) πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής. Έξι άτομα δεν συμμορφώθηκαν με τον τρόπο διεξαγωγής της μελέτης και τελικά 70 ασθενείς (36 άνδρες και 34 γυναίκες) ολοκλήρωσαν την απαιτούμενη από το πρωτόκολλο θεραπεία και παρακολούθηση. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (56-76) και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 17.3 έτη (15-21) (βλ. πίνακας 3).

Αριθμός ασθενών	Σύνολο οφθαλμών	Μέση ηλικία ασθενών	Διάρκεια ΣΔ	Φύλο Α / Θ
70	115	67 (56-76)	17.3 (15-21)	36 / 34

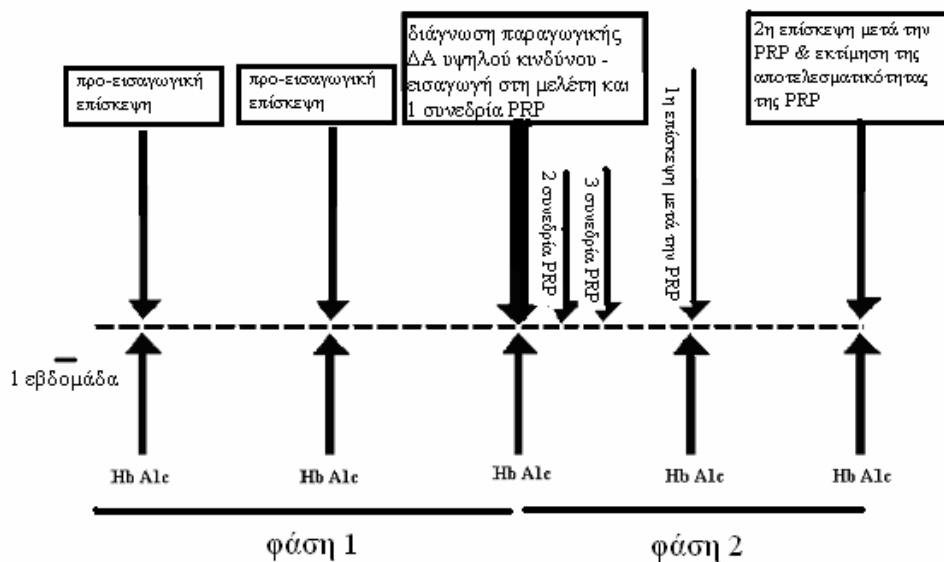
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών

3.3. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τούτη ήταν μια προοπτική παρακολούθηση κοόρτης (ομάδας ατόμων ίδιας ηλικίας που παρακολουθούνται επί μακρό χρονικό διάστημα) με παραγοντικό σχεδιασμό δύο επί δύο (prospective cohort study with 2 by 2 factorial design).

3.4. ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η επιλογή των ασθενών πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, οι οποίες θα αναφέρονται ως φάση 1 (προκαταρκτική φάση - προεπιλογή) και φάση 2 (φάση οριστικής επιλογής) (βλ. σχήμα 1).



Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση της παρακολούθησης του κάθε ασθενούς από την πρώτη επίσκεψη μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης.

3.4.1. Φάση 1 (προκαταρκτική φάση ή προεπιλογή)

Από τους ασθενείς του Ιατρείου Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας επιλέγαμε τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και με διάρκεια ΣΔ τουλάχιστο 15 έτη οι οποίοι παρουσίαζαν σοβαρή μη-παραγωγική και ήπια παραγωγική ΔΑ. Οι ασθενείς αυτοί ελέγχονταν ανά 8 εβδομάδες για εμφάνιση high – risk χαρακτηριστικών (κριτήρια της ETDRS) με παράλληλο προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Στην

φάση 1 γινόταν επίσης προσδιορισμός της αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα (2 μετρήσεις) και η laser θεραπεία του κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς (κριτήρια της ETDRS), όπου υπήρχε. Η ελάχιστη διάρκεια της φάσης 1 ήταν 16 εβδομάδες (βλ. σχήμα 1).

3.4.2. Φάση 2 (φάση οριστικής επιλογής)

Η εισαγωγή των ασθενών στην φάση 2 γινόταν κατά την επίσκεψη στην οποία διαπιστώναμε τα high – risk χαρακτηριστικά. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να είχαν προσέλθει σε τουλάχιστο 2 επισκέψεις στην προκαταρκτική φάση πριν στρατολογηθούν οριστικά.

Η εισαγωγή του δεύτερου οφθαλμού στη φάση 2 γινόταν μόνο εάν μεσολαβούσε περίοδος τουλάχιστο 6 μηνών από την 3η (τελευταία) συνεδρία της PRP στον πρώτο οφθαλμό.

Την ημέρα της οριστικής επιλογής για την μελέτη οι ασθενείς υποβάλλονταν σε 1η συνεδρία PRP. Ακολουθούσαν άλλες δύο συνεδρίες ανά 2 εβδομάδες. Η τελευταία επίσκεψη λάμβανε χώρα 8 εβδομάδες μετά την 3η (τελευταία) συνεδρία της παναμφιβληστροειδικής θεραπείας, οπότε και γινόταν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PRP σύμφωνα με τα κριτήρια της American Academy of Ophthalmology (βλ. παρ.3.4.9.) Η διάρκεια της φάσης 2 ήταν πάντα 16 εβδομάδες (βλ.σχήμα 1)

Όλοι οι ασθενείς του Ιατρείου Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας θεωρούνταν δυνητικά υποψήφιοι για συμμετοχή στη μελέτη. Η πιθανή συμμετοχή τους στη μελέτη καθιστούσε αναγκαία την πλήρη οφθαλμολογική εξέταση που περιλάμβανε λήψη ιστορικού, πλήρη οφθαλμολογική κλινική εξέταση και προαιρετικά ψηφιακή φλουοροαγγειογραφία.

3.4.3. Ιστορικό

Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού ήταν σημαντική για την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη ή για τον αποκλεισμό τους από αυτή. Ιδιαίτερη βαρύτητα κατά τη λήψη του ιστορικού δόθηκε στα εξής:

- στον τύπο και τη διάρκεια του ΣΔ
- στο αν ο ασθενής πάσχει από Αρτηριακή Υπέρταση κι αν αυτή ρυθμίζεται επαρκώς
- στο αν ο ασθενής πάσχει από κάποια μορφή υπερλιπιδαιμίας
- στο αν ο ασθενής παρουσιάζει νεφρική ανεπάρκεια και αν υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση
- στο αν ο ασθενής είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε Laser – φωτοπηξία
- στο αν ο ασθενής είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε ενδοβολβική επέμβαση και συγκεκριμένα σε εγχείρηση καταρράκτου ή και σε εγχείρηση υαλοειδectoμής

3.4.4. Κλινική εξέταση

Η οφθαλμολογική εξέταση στην οποία υποβάλλονταν οι ασθενείς σε κάθε επίσκεψη, τόσο στην φάση 1 όσο και στην φάση 2, περιλάμβανε:

- τον προσδιορισμό της οπτικής οξύτητας με την καλύτερη δυνατή διόρθωση για μακριά στο οπτότυπο του Snellen
- τον προσδιορισμό της οπτικής οξύτητας με την καλύτερη δυνατή διόρθωση για κοντά στο οπτότυπο του Jaeger
- εξέταση του προσθίου ημιμορίου και των δύο οφθαλμών στην σχισμοειδή λυχνία, και ειδικά έλεγχος της ίριδας για ύπαρξη νεοαγγείωσης
- γωνιοσκόπηση με την τρικατοπτρική ύαλο του Goldman με σκοπό τον έλεγχο της γωνίας του προσθίου θαλάμου για ύπαρξη νεοαγγείωσης
- μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης
- βιομικροσκοπική εξέταση του βυθού, σε μυδρίαση, στη σχισμοειδή λυχνία με την ύαλο επαφής τύπου Super-field

3.4.5. Φλουοροαγγειογραφία

Σε περιπτώσεις όπου από την βιομικροσκοπική εξέταση του βυθού δεν προέκυπταν σαφώς τα χαρακτηριστικά της παραγωγικής ΔΑ υψηλού κινδύνου, αλλά ταυτόχρονα υπήρχαν σαφή χαρακτηριστικά πολύ σοβαρής μη-παραγωγικής ή ήπιας παραγωγικής ΔΑ, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ψηφιακή φλουοροαγγειογραφία με συσκευή Heidelberg Retina Angiography. Σκοπός της φλουοροαγγειογραφίας ήταν η

ανίχνευση και καταγραφή αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης η οποία θα μπορούσε να μη γίνει αντιληπτή κατά την βιομικροσκοπηση και η οποία, χάρη στην δυνατότητα της ταυτόχρονης και σε αληθινό χρόνο παρακολούθησης στην οθόνη του υπολογιστή, εξασφάλιζε την άμεση εντόπιση της νεοαγγείωσης.

3.4.6. Εργαστηριακός έλεγχος

Η αξιολόγηση της μεταβολικής ρύθμισης του ΣΔ του κάθε ασθενούς βασίστηκε στον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλάμβανε την μέτρηση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κάθε 8 εβδομάδες τόσο στην φάση 1 όσο και στην φάση 2 (σχ. 1). Για τον κάθε ασθενή ορίστηκε η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης η οποία προέκυψε από πέντε μετρήσεις (δύο τελευταίες τιμές της φάσης 2 και 3 τιμές της φάσης 2).

Βάσει των ενδείξεων της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας, η ρύθμιση κρίνεται ικανοποιητική όταν η μέση τιμή HbA1c είναι $< 8\%$ ¹⁷⁴. Στην παρούσα μελέτη η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο επίπεδο του 8% χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό των ασθενών βάσει του μεταβολικού ελέγχου σε ικανοποιητικά και μη-ικανοποιητικά ρυθμισμένους. Συνεπώς, οι ασθενείς με μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $< 8\%$ θεωρήθηκαν ικανοποιητικά ρυθμισμένοι [HbA1c (-)], και οι ασθενείς με μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης $\geq 8\%$ θεωρήθηκαν μη-ικανοποιητικά ρυθμισμένοι [HbA1c (+)].

Για να μελετήσουμε ταυτόχρονα την απάντηση της ΔΑ σε PRP σε σχέση με την μικροαλβουμινουρία, προσδιορίστηκε η αποβολή αλβουμίνης στα ούρα ως δείκτης μικροαγγειοπάθειας των νεφρικών αγγείων (αλβουμίνη/ 1γρ κρεατινίνης ούρων 24ώρου σε 2 μετρήσεις κατά την περίοδο της παρακολούθησης). Εάν η τιμή και στις δύο μετρήσεις βρισκόταν στα επίπεδα των 30mg/24h και άνω, ο ασθενής κατατάσσονταν στην ομάδα με μικροαλβουμινουρία [M/alb(+)], ειδάλλως κατατάσσονταν σε ομάδα ασθενών χωρίς μικροαλβουμινουρία [M/alb(-)]. Επομένως, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις (2x2) ομάδες βάσει του συνδυασμού των παραγόντων HbA1c (+/-) and M/alb (+/-).

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν στην φάση 1 σε γενική εξέταση αίματος για ανίχνευση αναιμίας, σε γενική εξέταση ούρων για ανίχνευση μαζικής πρωτεϊνουρίας και σε βιοχημικό έλεγχο ο οποίος περιλάμβανε την εξέταση της ολικής χοληστερίνης, κρεατινίνης και ουρίας.

3.4.7. Κατάταξη των ασθενών σε ομάδες

Βάσει της μέσης τιμής της HbA1c και της ύπαρξης ή μη της μικροαλβουμινουρίας, οι ασθενείς χωρίστηκαν στις εξής 4 ομάδες:

Ομάδα 1:

Μη ικανοποιητική HbA1c και αλβουμινουρία [HbA1c (+)][M/alb(+)]

Ομάδα 2:

Μη ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας [HbA1c (+)][M/alb(-)]

Ομάδα 3:

Ικανοποιητική HbA1c και αλβουμινουρία [HbA1c (-)][M/alb(+)]

Ομάδα 4:

Ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας [HbA1c (-)][M/alb(-)]

3.4.8. Θεραπευτική επέμβαση - Παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία

Οι ασθενείς οι οποίοι επιλέχθηκαν οριστικά για την μελέτη υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία Argon laser σε τρεις συνεδρίες ανά 2 εβδομάδες, με την πρώτη συνεδρία την ημέρα της οριστικής εισαγωγής στην μελέτη (βλ. σχήμα 1).

Προετοιμασία πριν την συνεδρία laser

Για την διεκπεραίωση της φωτοπηξίας οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μυδρίαση με σταγόνες Tropinamide 0.5% και Phenylephrine 5% σε χρόνο 15 λεπτά και 30 λεπτά πριν την επέμβαση και σε τοπική αναισθησία με σταγόνες Alcain 0.5% αμέσως

πριν την συνεδρία. Σε κανέναν από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς δεν χρειάστηκε να εφαρμοστεί οπισθοβόλβια αναισθησία

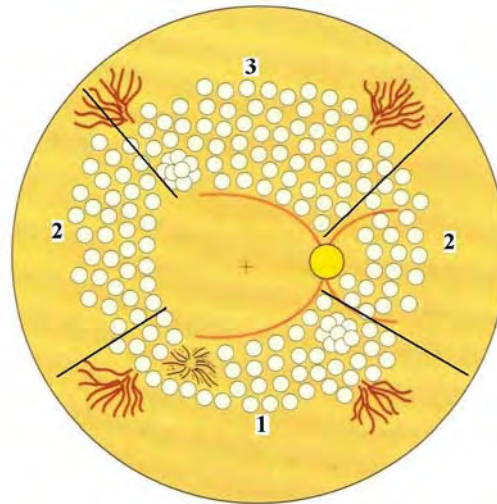
Εξοπλισμός

Χρησιμοποιήθηκε το Argon laser VIRIDIS–lite BVI–Biovision ενσωματωμένο στην σχισμοειδή λυχνία Haag and Straight 900. Η εφαρμογή της φωτοπηξίας γινόταν με τη εξεταστική ύαλο επαφής τύπου Super Field της εταιρίας Volk, η οποία εξασφαλίζει την αληθινή μεγέθυνση της διαμέτρου του στόχου του Laser κατά 1,7.

Τεχνική της PRP laser – φωτοπηξίας

Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία του κάθε συμμετέχοντος οφθαλμού ολοκληρώθηκε σε τρεις συνεδρίες οι οποίες λάμβαναν χώρα ανά 2 εβδομάδες. Σε 69 περιπτώσεις οι ασθενείς υποβλήθηκαν στην φάση 1 της μελέτης σε εστιακή ή δίκην σχάρας φωτοπηξία της ωχράς λόγω κλινικά σημαντικού DME, σύμφωνα με τις οδηγίες της ETDRS (βλ. παρ 2.5.1.1.).

Όλες οι laser – θεραπείες πραγματοποιήθηκαν από έναν οφθαλμίατρο και η τεχνική της επέμβασης ήταν όσο γίνεται πιο ομοιόμορφη για όλους τους ασθενείς (βλ. παρ. 2.5.1.2.). Ο συνολικός αριθμός των εγκαυμάτων για μια ολοκληρωμένη PRP ήταν 1800, με 600 εγκαυματα ανά συνεδρία. Η διάμετρος των εγκαυμάτων κυμαινόταν από 300μ κεντρικά μέχρι 500μ περιφερικά. Η απόσταση μεταξύ των δύο γειτονικών εγκαυμάτων ήταν ίσια με το1/2 της διαμέτρου των βολών. Η ένταση της κάθε βολής laser ήταν τέτοια, ούτως ώστε να επιτευχθεί ένα ευκρινές έγκαυμα γκριζωπού χρώματος, και άλλαζε από οφθαλμό σε οφθαλμό και από περιοχή σε περιοχή σε σχέση με τον βαθμό χρώσης του βυθού και με την διαύγεια των διαθλαστικών μέσων. Γενικώς η ένταση της φωτοπηξίας για βολές διαμέτρου 300μ κυμαινόταν από 300 μέχρι 400 μW και για βολές διαμέτρου 500μ από 500 μέχρι 650μW.



Εικόνα 13. Σχηματική παράσταση των περιοχών που υποβάλλονται σε PRP ανά συνεδρία (1^η, 2^η και 3^η συνεδρία).

Ανά συνεδρία, οι βολές του laser κάλυπταν τις εξής περιοχές του αμφιβληστροειδούς (βλ. εικόνα 13):

1η συνεδρία:

Περιοχή έκτασης περίπου του 1/3 του αμφιβληστροειδούς, την οποία όριζε κεντρικά το κάτω αγγειακό κροταφικό τόξο και περιφερικά ο ισημερινός του αμφιβληστροειδούς (βλ. εικόνα 12).

2η συνεδρία:

Δύο περιοχές συνολικής έκτασης περίπου του 1/3 του αμφιβληστροειδούς. Η μία περιοχή κάλυπτε περίπου 1/6 του αμφιβληστροειδούς ξεκινώντας κεντρικά από απόσταση μιας θηλαίας διαμέτρου ρινικά της οπτικής θηλής και επεκτεινόμενη μέχρι των ισημερινό, και η άλλη, της ίδιας έκτασης, κάλυπτε την περιοχή κροταφικά της ωχράς, ξεκινώντας από απόσταση περίπου τεσσάρων θηλαίων διαμέτρων από το κεντρικό βοθρίο και επεκτεινόμενη μέχρι τον ισημερινό.

3η συνεδρία:

Περιοχή έκτασης περίπου του 1/3 του αμφιβληστροειδούς, την οποία όριζε κεντρικά το άνω αγγειακό κροταφικό τόξο και περιφερικά ο ισημερινός του αμφιβληστροειδούς.

Η επιλογή της συγκεκριμένης διαδοχής των προς θεραπεία περιοχών δεν ήταν τυχαία. Ο σκοπός μας ήταν να ξεκινάει η θεραπευτική μας επέμβαση από τις κατώτερες περιοχές του αμφιβληστροειδούς και να επεκτείνεται προς τα πάνω. Έτσι, σε περιπτώσεις εμφάνισης ανάμεσα σε δύο συνεδρίες μιας ήπιας ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας, οι ανώτερες περιοχές του αμφιβληστροειδούς ήταν συνήθως επαρκώς προσπελάσιμες για το laser και δεν προέκυπτε ανάγκη για διακοπή της θεραπείας και αποκλεισμό του ασθενούς από την μελέτη.

3.4.9. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της PRP

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της laser – θεραπείας λάμβανε χώρα 8 εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία με βιομικροσκόπηση και προαιρετικά φλουοροαγγειογραφία.

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως τυφλή. Επομένως, ο ειδικός που εκτελούσε τις θεραπείες και εκτιμούσε τα αποτελέσματα δεν γνώριζε την μεταβολική κατάσταση του έκαστου ασθενούς.

Για τον κάθε οφθαλμό, η ανταπόκριση της παραγωγικής ΔΑ σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία χαρακτηρίστηκε ως καλή και όχι καλή σύμφωνα με τις οδηγίες της American Academy of Ophthalmology¹⁷⁰:

Καλή ανταπόκριση – χωρίς ενδείξεις για επαναληπτική θεραπεία

- Αποδρομή ή ελάττωση της νεοαγγείωσης και ο βυθός επαρκώς καλυμμένος με PRP (χωρίς μεγάλες ακάλυπτες περιοχές)
- Τα νεοαγγεία που υπολείπονται δεν είναι ενεργά (παραμένουν τα μεγάλης διαμέτρου)
- Σημαντική απορρόφηση της προϋπάρχουσας ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας
- Απουσία καινούριας ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας

Όχι καλή ανταπόκριση –ενδείξεις για επαναληπτική θεραπεία

- Αύξηση της προϋπάρχουσας νεοαγγείωσης
- Καινούριες περιοχές με νεοαγγειακούς σχηματισμούς

- Ύπαρξη ενεργών νεοαγγείων, δηλαδή λεπτών αγγείων με διευρυμένες και καλυμμένες με αιμορραγίες άκρες
- Καινούρια ενδοϋαλοειδική αιμορραγία
- Περιοχές με νεοαγγείωση ανεπαρκώς φωτοπηχθείσες
- Νεοαγγείωση της ίριδας

Όλοι οι οφθαλμοί οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν καλά στην παναμφιβληστροειδική θεραπεία υποβάλλονταν σε επαναληπτική PRP στα πλαίσια της λειτουργίας του Ιατρείου Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας.

3.4.10. Μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης

Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ένα λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης. Σε αυτό το μοντέλο διερευνήθηκε η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP σε σχέση με το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) στο πλάσμα και με το επίπεδο της αλβουμίνης (M/alb) στα ούρα. Με βάση αυτό το μοντέλο υπολογίστηκαν οι λόγοι πιθανοτήτων (odds ratio) ικανοποιητικής απόκρισης για ασθενείς A1C(+) σε σχέση με ασθενείς A1C(-) και για ασθενείς M/alb(+) σε σχέση με ασθενείς M/alb(-). Οι αναλογίες συγκρίθηκαν με βάση το Z τεστ σημαντικότητας. Η ανάλυση διεκπεραιώθηκε χρησιμοποιώντας τη θεωρία των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (Generalized Linear Models, McCullagh and Nelder 1989) και το πακέτο λογισμικού SPSS 11¹⁸⁰.

3.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

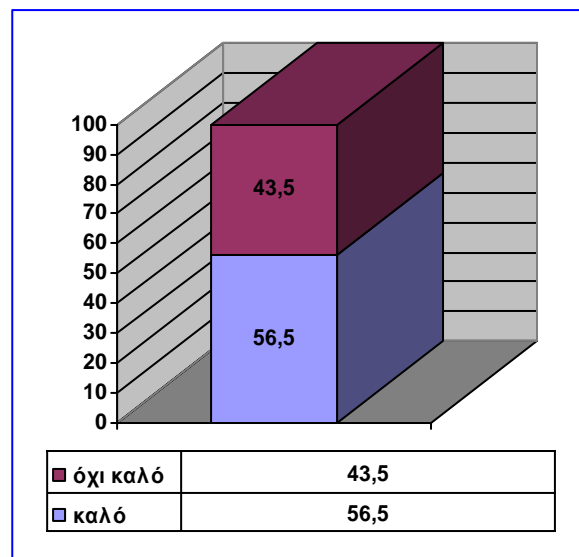
Από τους 76 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν στη φάση 2 της μελέτης, οι έξι δεν συμμορφώθηκαν, δηλαδή οι 70 ασθενείς (36 άνδρες και 34 γυναίκες) ολοκλήρωσαν την απαιτούμενη από το πρωτόκολλο θεραπεία και παρακολούθηση.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (56-76) και η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 17.3 έτη (15-21) (Πίνακας 3).

Συνολικά, εκατόν δέκα πέντε οφθαλμοί με παραγωγική ΔΑ υψηλού κινδύνου μελετήθηκαν και υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία. Η κάθε ομάδα αριθμούσε τους εξής οφθαλμούς:

- Ομάδα 1 (Μη ικανοποιητική HbA1c και αλβουμινουρία): 31 οφθαλμοί
- Ομάδα 2 (Μη ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας): 29 οφθαλμοί
- Ομάδα 3 (Ικανοποιητική HbA1c και αλβουμινουρία): 20 οφθαλμοί
- Ομάδα 4 (Ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας): 35 οφθαλμοί

Εξήντα πέντε οφθαλμοί (56.5%) απάντησαν καλά στην θεραπεία και πενήντα οφθαλμοί (43.5%) δεν απάντησαν καλά ($p>0.05$) (βλ. διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της PRP επί του συνόλου των οφθαλμών σε ποσοστά

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα για την κάθε ομάδα είχε ως εξής (βλ. πίνακα 4 και διάγραμμα 2):

Ομάδα 1 (μη ικανοποιητική HbA1c και παρουσία αλβουμινουρίας):

- Σύνολο: 31 οφθαλμοί, 19 ασθενείς
- Καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 10 οφθαλμοί (32%)
- Όχι καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 21 οφθαλμοί (68%)

Ομάδα 2 (μη ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας):

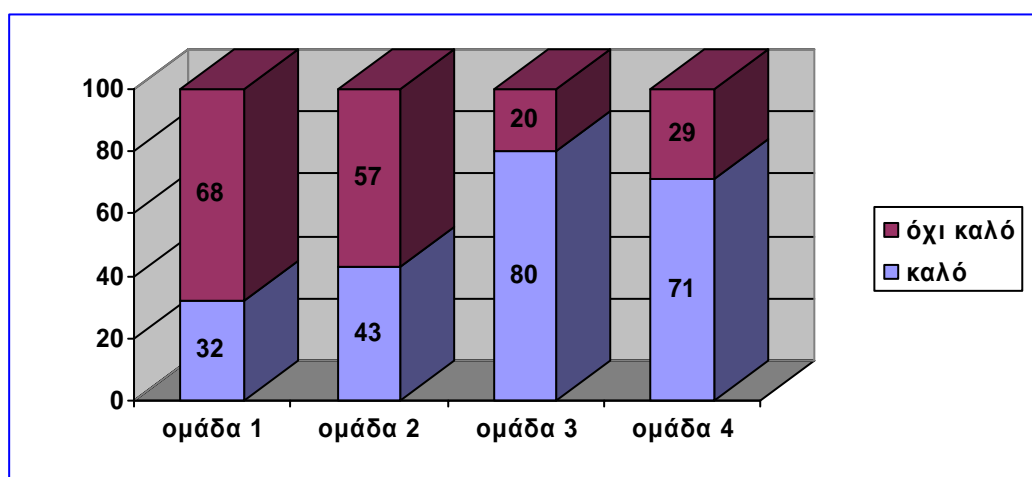
- Σύνολο: 29 οφθαλμοί, 18 ασθενείς
- Καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 15 οφθαλμοί (43%)
- Όχι καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 14 οφθαλμοί (57%)

Ομάδα 3 (ικανοποιητική HbA1c και παρουσία αλβουμινουρίας):

- Σύνολο: 20 οφθαλμοί, 12 ασθενείς
- Καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 15 οφθαλμοί (80%)
- Όχι καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 5 οφθαλμοί (20%)

Ομάδα 4 (ικανοποιητική HbA1c και απουσία αλβουμινουρίας):

- Σύνολο: 35 οφθαλμοί, 21 ασθενείς
- Καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 25 οφθαλμοί (71%)
- Όχι καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα: 10 οφθαλμοί (29%)



Διάγραμμα 2. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της PRP για την κάθε ομάδα των οφθαλμών σε ποσοστά

Ομάδα	HbA1c	Μικροαλβουμουρία	Σύνολο οφθαλμών	Καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα (αριθμός/ποσοστό)		Όχι καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα (αριθμός/ποσοστό)		Ασθενείς (αριθμός)	Μέση ηλικία	Διάρκεια ΣΔ (έτη)	Φύλο Α / Θ
1	≥ 8%	ναι	31	10	32%	21	68%	19	67.6 (62-76)	16.9 (15-20)	11/ 8
2	≥ 8%	όχι	29	15	43%	14	57%	18	66.2 (56-73)	17.0 (15-20)	8/ 10
3	< 8%	ναι	20	15	80%	5	20%	12	66.9 (62-71)	17.3 (16-20)	7/ 5
4	< 8%	όχι	35	25	71%	10	29%	21	67.1 (59-73)	18.0 (15-21)	10/ 11

Πίνακας 4 - Θεραπευτικό αποτέλεσμα της PRP, όπου ο διαχωρισμός των ασθενών σε ομάδες βασίζεται σε επίπεδα της HbA1c και σε παρουσία ή απουσία της μικροαλβουμουρίας.

Ακολούθησε η στατιστική μελέτη της σχέσης του θεραπευτικού αποτελέσματος με το μεταβολικό έλεγχο του διαβήτη, συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των τεσσάρων ομάδων ασθενών [διαχωρισμός βάσει του συνδυασμού των παραγόντων HbA1c (+/-) and M/alb (+/-)]¹⁸⁰.

3.5.1. Αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης

Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP εξαρτάται από το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($P < 0.05$). Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) για μια ικανοποιητική απόκριση στη PRP μεταξύ ασθενών A1C(+) και ασθενών A1C(-) ήταν 0.28 (διάστημα εμπιστοσύνης 0.13 έως 0.62). Συμπερασματικά, οι πιθανότητες για μια ικανοποιητική απόκριση στη PRP ήταν 72% λιγότερες για τους ασθενείς A1C(+) σε σύγκριση με τους ασθενείς A1C(-).

Από την άλλη μεριά, η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP, δεν έδειξε να εξαρτάται από την αλβουμουρία ($P > 0.05$) ή και την αλληλεπίδρασή της

με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($P > 0.05$). Η πιθανότητα ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP ήταν 33% μικρότερη για θετικούς ασθενείς (M/alb+) σε σύγκριση με αρνητικούς ασθενείς (M/alb-) δηλαδή ο λόγος πιθανοτήτων (OR) ικανοποιητικής απόκρισης στη PRP ήταν ίσος με 0.67 (διάστημα εμπιστοσύνης 0.31 έως 1.48) άρα το αποτέλεσμα θεωρείται στατιστικά μη σημαντικό. Είναι δυνατόν αυτό το αποτέλεσμα να αλλάξει αν χρησιμοποιηθεί ένας μεγαλύτερος αριθμός ματιών ή ασθενών¹⁸⁰.

3.6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια αποτέλεσε το αντικείμενο πολλών σοβαρών πολυκεντρικών μελετών (βλ. παρ.2.1.2.). Στο διάστημα αυτό σημαντικά στοιχεία συγκεντρώθηκαν για την φυσική πορεία και την θεραπεία της νόσου. Η εισαγωγή της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας με laser αποδείχτηκε ευεργετική και μέχρι σήμερα αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας³⁶.

Παρά ταύτα όμως πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται καλά στην PRP και ένα μέρος αυτών, οι λεγόμενοι «non-responders», δεν ανταποκρίνονται αρκετά στη laser θεραπεία και δυστυχώς καταλήγουν σε τύφλωση¹⁸¹.

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Υπάρχει μάλιστα ισχυρή απόδειξη για την άμεση σχέση ανάμεσα σε έλεγχο της γλυκαιμίας και την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ)^{59, 65, 75, 182- 187}.

Η σχέση όμως της υπεργλυκαιμίας με την ανταπόκριση των διαβητικών ασθενών σε laser θεραπεία δεν έχει μελετηθεί προηγουμένως. Επομένως, ο συσχετισμός της αποτελεσματικότητας της PRP με την μεταβολική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) θα μπορούσε να προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες ως προς την πρόγνωση για την όραση των διαβητικών ασθενών. Επίσης, η διαπίστωση μιας τέτοιας σχέσης θα συνεισέφερε στη συζήτηση για την χρησιμότητα της αυστηρής μεταβολικής ρύθμισης στον ΣΔ.

Στην μελέτη μας, καλή απάντηση σε PRP σημειώθηκε στους 65 από τους 115 οφθαλμούς (56.5%). Συγκρίνοντας το αποτέλεσμά μας με τα αποτελέσματα άλλων συγγραφέων παρατηρούμε ότι είναι λιγότερο ικανοποιητικά από αυτά των Dofl και Blankenship (καλό αποτέλεσμα της PRP στο 70 % του συνόλου 50 οφθαλμών)¹⁸⁸ και

ότι είναι παρόμοια με των Vander και συνεργατών του (από τους 59 οφθαλμούς οι 35 – 59.3% - αποκρίθηκαν καλά σε PRP)¹⁸¹, του Reddy et al¹⁸⁹ αλλά και της Diabetic Retinopathy Study. Στην DRS, από τα 188 μάτια τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Argon laser και εκτιμήθηκαν μετά από παρακολούθηση ενός έτους, καλό αποτέλεσμα παρουσίασαν 108 οφθαλμοί (54%) ενώ από το σύνολο των 163 ματιών τα οποία υποβλήθηκαν σε φωτοπηξία με Xenon arc, καλό αποτέλεσμα σημειώθηκε σε 98 οφθαλμούς (60%)³³. Όμως, σε καμία από τις προαναφερόμενες εργασίες δεν βρίσκουμε πληροφορίες σχετικά με την μεταβολική ρύθμιση των καλώς ή όχι καλώς αποκρινόμενων σε PRP ασθενών.

Αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αποτελούν ισχυρό παράγοντα προδιάθεσης για εξέλιξη της ΔΑ σε παραγωγική και για σοβαρή απώλεια όρασης (μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας κατά 6 γραμμές στον πίνακα Snellen) στους πάσχοντες από ΣΔ τύπου 1 και 2^{59, 65, 75, 182- 187}. Επίσης, η ETDRS απέδειξε την στενή σχέση ανάμεσα σε υψηλά επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σοβαρή απώλεια όραση και ανάγκη για υαλοειδεκτομή^{59, 185}. Από τα δικά μας αποτελέσματα προκύπτει ότι η καλή απόκριση της υψηλού κινδύνου παραγωγικής ΔΑ σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία σχετίζεται με καλή μεταβολική ρύθμιση του διαβήτη.

Η αλληλεπίδραση των τελικών προϊόντων προωθημένης γλυκοζυλίωσης (AGEPs) με τους υποδοχείς τους στην επιφάνεια των κυττάρων και η αυξημένη δραστηριότητα της οδού των πολυαλκοολών έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη διαπερατότητα των μικρών αγγείων, την ισχαιμία και την νεοαγγειογένεση^{190- 192} (βλ. παρ. 2.2.). Η ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς προάγει την αγγειογένεση διεγείροντας την παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων και ειδικότερα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF)¹⁹³. Έχει υποστηριχθεί ότι η υπεργλυκαιμία, μέσου αυξημένης μετατροπής της γλυκόζης προς σορβιτόλη, προκαλεί μεταβολές ανάλογες με τη υποξία στα κυτταρικά αναγωγικά συστήματα (ελάττωση της σχέσης NADH/NAD+)¹⁹⁴. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ιστική υποξία είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της παραγωγής του VEGF, θεωρείται ότι η αναφερθείσα μεταβολή των κυτταρικών αναγωγικών συστημάτων προκαλεί απρόσφορη αύξηση της έκφρασής του. Επιπρόσθετα, έχει υποστηριχθεί ότι, σε συνθήκες in vitro, τα προϊόντα καταβολισμού της γλυκόζης και τα τελικά προϊόντα προωθημένης γλυκοζυλίωσης προκα-

λούν αύξηση της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Εάν και κατά πόσο τα ανωτέρω ισχύουν σε κανονικές συνθήκες θα πρέπει να διερευνηθεί. Η θεραπεία με Laser προκαλεί καταστροφή των ισχαιμικών περιοχών του αμφιβληστροειδούς που θεωρούνται πηγές του ενδοφθάλμιου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα ^{195, 196} (βλ. παρ. 2.2.6.1.). Αυτή η θεραπευτική ενέργεια ακολουθείται από αλλαγές στην έκφραση αρκετών γονιδίων όπως δείχθηκε στον αμφιβληστροειδή ποντικών. Ειδικότερα, αυξάνεται η έκφραση γονιδίων που αναστέλλουν τη σύνθεση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (π.χ. ο τύπου-2 υποδοχέας της αγγειοτενσίνης-II) και καταστέλλεται η έκφραση γονιδίων που διεγείρουν τη σύνθεση του (π.χ. η ιντερλευκίνη 1β, ο αναστολέας-2 του πλασμινογόνου κτλ.) ¹⁹⁷. Αυτές οι μεταβολές ενδεχομένως ελαττώνουν την ενδοφθάλμια συγκέντρωση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και με τον τρόπο αυτό ευνοούν την αρχική απάντηση του αμφιβληστροειδούς στην παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία. Είναι επίσης πιθανό η ευνοϊκή επίδραση της φωτοπηξίας να οφείλεται σε τροποποίηση ενδοφθάλμιων αυξητικών παραγόντων, να παρεμποδίζεται από τη χρόνια υπεργλυκαιμία, οδηγώντας σε ελαττωμένα θεραπευτικά αποτελέσματα. Οι ενδοφθάλμιες συγκεντρώσεις του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα θα μπορούσαν να είναι ένας πολύτιμος δείκτης για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ούτως ώστε να είναι εφικτός ο προσδιορισμός του από τεχνική και ηθική άποψη. Στην παρούσα μελέτη, οι συγκεντρώσεις του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα στο πλάσμα δεν μετρήθηκαν γιατί δεν αντικατοπτρίζουν αξιόπιστα τις ενδοφθάλμιες μεταβολές του ^{198, 199}.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν αποδεικνύουν την ύπαρξη σχέσης ανάμεσα σε μικροαλβουμινουρία και σε αρχική απάντηση της ΔΑ σε PRP. Η αυξημένη έκκριση της αλβουμίνης στα ούρα θεωρείται η πιο πρόωμη εκδήλωση της διαβητικής νεφροπάθειας και εναλλακτικός δείκτης της νεφρικής μικροαγγειοπάθειας. Η υπεργλυκαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου στην εμφάνιση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Επίσης, έχει σημειωθεί άμεση σχέση ανάμεσα σε επίπεδα της γλυκαιμίας και σε εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ και νεφροπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ^{183, 200}. Η ύπαρξη της αλβουμινουρίας φαίνεται να συσχετίζεται με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ^{201, 202} κάτι το οποίο υποδεικνύει το ενδεχόμενο κοινού παθογενετικού μηχανισμού στην εξέλιξη και των δύο επιπλοκών του ΣΔ ²⁰³. Επομέ-

νως, το θεραπευτικό αποτέλεσμα της laser φωτοπηξίας πιθανό να εξαρτάται επί το πλείστον από τοπική επίδραση της PRP στον πάσχοντα αμφιβληστροειδή.

3.7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας στόχευε στο να καταδείξει την πιθανή σχέση ανάμεσα σε μεταβολική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και την αποτελεσματικότητα της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας σε οφθαλμούς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου.

Όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη, η δράση της laser φωτοπηξίας αποδεικνύεται πιο αποτελεσματική σε συνθήκες χαμηλής γλυκοζυλίωσης του αίματος, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ύπαρξη ή απουσία της αλβουμινουρίας. Στους ασθενείς με επίπεδα της HbA1c κάτω του 8% η υποχώρηση της σοβαρής παραγωγικής ΔΑ μετά την επέμβαση με PRP επιτυγχάνεται πιο συχνά απ' ό,τι στους ασθενείς με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στα επίπεδα του 8% και άνω.

Μπορούμε επομένως να συμπεράνουμε ότι ο συνδυασμός των δύο πιο ισχυρών θεραπευτικών όπλων που διαθέτει σήμερα η ιατρική για την αντιμετώπιση της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δηλαδή της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας και της ικανοποιητικής μεταβολικής ρύθμισης, είναι πλέον απαραίτητος για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορεί να φανούν χρήσιμα σε περιπτώσεις, όπου οι ενδείξεις για την παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία είναι σχετικές, όπως σε ασθενείς με ήπια παραγωγική και σοβαρή μη-παραγωγική ΔΑ. Τότε, ο μη ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος του διαβητικού ασθενούς, μπορεί να αποτελέσει κριτήριο επιλογής μιας πρώιμης laser θεραπείας, πάντα σε συνδυασμό με προσπάθεια καλύτερης ρύθμισης της βασικής νόσου. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με ανάλογη σοβαρότητα της περιφερικής ισχαιμίας αλλά με μακροχρόνια ικανοποιητική γλυκοζυλίωση του αίματος, μπορεί να απέχουν προσωρινά από την θεραπεία και να παραμένουν υπό παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δεδομένου ότι δυνητικά σε αυτούς τους ασθενείς ακόμα και η όψιμη εκτέλεση της PRP θα έχει καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Κατά τη γνώμη μας, αυτή η τακτική οδηγεί σε πιο εξατομικευμένη αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς και βοηθάει στην διατήρηση χρήσιμης οπτικής οξύτητας χάρη στην έγκαιρη επέμβαση με laser από την μια, και από την άλλη στην αποφυγή των περιττών θεραπειών και των επιπλοκών που απ' αυτές συνεπάγονται.

Το τελευταίο, αλλά ίσως και το πιο σημαντικό συμπέρασμα που προκύπτει από την παρούσα μελέτη, είναι η αναμφισβήτητη ανάγκη για συνεργασία ανάμεσα σε οφθαλμίατρο και διαβητολόγο για την σωστή παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association: All about diabetes.Ιστοσελίδα:
<http://www.diabetes.org/about-diabetes.jsp>
2. Kahn CR, Weir GC, eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 13th edn. Philadelphia :
Lea and Febiger, 1994
3. Harris M, IFlega KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fast-
ing glucose and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National
Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998,
21: 518-524
4. Harris MI: Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. Diabetes
Care 16:642-652, 1993
5. Bouchardat A. Nouveau memoire la glycosurie. Ann de Therap suppl. 1846;
162-311.
6. Tavignot B. De l'amblyopie symptomatique du diabete. Gaz des Hop 1853 ;
412-413.
7. Helmholtz H. Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der
Netzhaut im lebenden Auge. Berlin: Jeanrenaud, 1851.
8. Jaeger E. Beitr zur pathol des Auges. Wien: 1956; vol p. 33.
9. Von Graefe A. Ueber die mit Diabetes Mellitus vorkommenden Sehstorungen.
Dies Arch. 1858;IV 920;230-234.
10. Noyes HD. Retinitis in glycosuria. Trans Am Ophthalmol Soc. 1869; 4:71-75.
11. Nettleship G. On oedema or cystic disease of the retina. Roy Ophthal Lond
Hosp Rep. 1872; VII (3): 343 – 351
12. Mackenzie S, Nettleship G. A case of glucosuric retinitis. Roy Ophthal Lond
Hosp Rep. 1877; 9:134.
13. Bouchardat A. De la glycosurie ou diabète sucré. Paris : Librairie Germer
Bailliere, 1975.
14. Leber T. Ueber die Erkrankungen des Auges bei Diabetes mellitus. Graefes
Arch Clin Exp Ophthalmol. 1875; 21 (3): 206 – 253.
15. Manz W. Retinitis Proliferans. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1876; 22:
229.

16. Ballantyne AJ, Loewenstein A. Exudates in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc. UK* 1943; 63: 95
17. Michaelson IC: The mode of development of vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68;137-180
18. Ashton N: Retinal neovascularisation in health and disease. *Am J Ophthalmol* 1957;44:7-24
19. Ashton N. Cunha-Vaz JG. Effect of histamine on the permeability of the ocular vessels. *Arch Ophthalmol.* 1965; 73: 211-223
20. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922; 7: 251 – 266.
21. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J.* 1922; 145: 1281-1286
22. Meyer – Schwickerath G. Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht. *Berl Dtsch Ophthalmol Ges.* 1950; 55: 256 – 259.
23. Wetzig PC, Worlton JT. Treatment of diabetic retinopathy by light – coagulation: a preliminary study. *Br J Ophthalmol.* 1963; 47: 539 – 541
24. Beetham WP, Aiello LM, Balodimos MC, Koncz L. Ruby laser photocoagulation of early diabetic neovascular retinopathy: preliminary report of a long-term controlled study. *Arch Ophthalmol.* 1970; 261-272.
25. L'Esperance FA. An ophthalmic argon laser photocoagulation system: design, construction, and laboratory investigation. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1968; 66: 827-904
26. Patz A, Maumenee AE, Ryan SJ. Argon laser photocoagulation: advantages and limitations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971; 75: 569-579
27. Paulsen JE. Recovery from retinopathy in case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes.* 1953; 2:7.
28. Machemer R, Buettner H, Norton WE, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971; 75: 813-820
29. Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 1987; 94(7): 741-6

30. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report number 6: design, methods and baseline results. Report number 7: a modification of the Arlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 1-226
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic fundus photographs – an extension of the modified Arlie House classification of diabetic retinopathy ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98:786-806.
32. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 383–396.
33. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82–106.
34. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 654–655.
35. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. Diabetic Retinopathy Study report no. 5. *Dev Ophthalmol* 1981; 2: 248–261.
36. The 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.
37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796–1806.
38. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy. ETDRS report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1600–1606
39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report number 2. *Ophthalmology* 1987; 94:761-774
40. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. ETDRS report number 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 254-264

41. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 265-272
42. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Case Reports to accompany Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS reports number 3 and 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 273-333
43. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L and Ferris F, III. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography – ETDRS report number 5. *Ophthalmology* 1989; 96: 746-750
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patients characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 741-756
45. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 757-765
46. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 766-785
47. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 807–822
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 823–833.
49. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. *Ophthalmology* 1991; Suppl 98: 834–840
50. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–1300
51. Fong D.S., Barton F.B. and Bresnick G.H. Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 15. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 612–617.
52. Chew E.Y., Williams G.A., Burton T.C., Barton F.B., Remaley N.A. and Ferris F.L., III, Aspirin effects on the development of cataracts in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 16. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 339–342.

53. Flynn H.W., Jr, Chew E.Y., Simons B.D., Barton F.B., Remaley N.A.. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group and F.L. Ferris, III, Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. *Ophthalmology* 1992; 99: 1351–1357.
54. Davis M.D., Fisher M.R., Gangnon R.E. et al., Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 3: 233–252.
55. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144–1155
56. Chew E.Y., Klein M.L., Murphy R.P., Remaley N.A. and Ferris F.L., III, Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 52–55.
57. Chew E.Y., Klein M.L., Ferris, F.L. III et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079–1084.
58. Fong D.S., Segal P.P., Myers F., Ferris F.L., Hubbard L.D. and Davis M.D. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 873–877.
59. Fong DS, Ferris FL, Davis MD, Chew EY: Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report number 24: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127:137–141
60. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report 1. *Ophthalmology* 1985; 92: 492–502.
61. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Ophthalmology* 1985; 103: 1644–1652.
62. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology* 1988; 95: 1321–1334.

63. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology* 1988; 95: 1307–1320.
64. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958–964.
65. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: 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* 329:977–986, 1993
66. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36–51.
67. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
68. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647–661.
69. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996; 276: 1409–1415.
70. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298.
71. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial Cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 99–111.
72. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389.

73. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 704–705
74. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160):703–13
75. UK Prospective Diabetes Study Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
76. UK Prospective Diabetes Study Group, Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713–720.
77. Kohner E.M., Stratton I.M., Aldington S.J., Holman R.R. and Matthews D.R., Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001; 18: 178–184.
78. Kohner E.M., Aldington S.J., Stratton I.M. et al., United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 297–303.
79. Chihara E, Matsuoka T, Oguar Y, Matsumara M : Retinal nerve layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:1147-1151
80. Palmowski AM, Sutter EE, Bearnse MA Jr, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2586-2596
81. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL: Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993; 42: 80–89
82. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P: Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96: 1802–1814
83. Gabbay KH, Merola LO, Field RA: Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 1966; 151: 209–210

84. Lee AY, Chung SS: Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999;13: 23–30
85. Engerman RL, Kern TS, Larson ME: Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia* 1994; 37: 141–144
86. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M: Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 110–117
87. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, Brownlee M: Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest* 1998; 101: 1142–1147
88. McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH: Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 21–29
89. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi-Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, Tsilibary EC: Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990; 39: 807–814
90. Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowicz D, Shimizu N, Li J, Stitt A, He C, Banerjee D, Vlassara H: Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11047–11052
91. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A: Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 14998–15004
92. Smedsrod B, Melkko J, Araki N, Sano H, Horiuchi S: Advanced glycation end products are eliminated by scavenger-receptor-mediated endocytosis in hepatic sinusoidal Kupffer and endothelial cells. *Biochem J* 1997; 322: 567–573
93. Vlassara H, Li YM, Imani F, Wojciechowicz D, Yang Z, Liu FT, Cerami A: Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. *Mol Med* 1995; 1: 634–64
94. Abordo EA, Thornalley PJ: Synthesis and secretion of tumour necrosis factor-alpha by human monocytic THP-1 cells and chemotaxis induced by human serum albumin derivatives modified with methylglyoxal and glucose-derived advanced glycation endproducts. *Immunol Lett* 1997; 58: 139–147

95. Doi T, Vlassara H, Kirstein M, Yamada Y, Striker GE, Striker LJ: Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 2873–2877
96. Kirstein M, Aston C, Hintz R, Vlassara H: Receptor-specific induction of insulin-like growth factor I in human monocytes by advanced glycosylation end product-modified proteins. *J Clin Invest* 1992; 90: 439–446
97. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D: Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice: a potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1395–1403
98. Koya D, King GL: Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859–866
99. DeRubertis FR, Craven PA: Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994; 43: 1–8
100. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL: Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994; 43: 1122–1129
101. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, Ishii H, Kuboki K, King GL: Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 115–126
102. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL: Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728–731
103. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL: Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676–681
104. Studer RK, Craven PA, Derubertis FR: Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* 1993; 42: 118–126
105. Feener EP, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, Kunisaki M, King GL: Role of protein kinase C in glucose- and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 180–187

106. Bishara NB, Dunlop ME, Murphy TV, Darby IA, Sharmini Rajanayagam MA, Hill MA: Matrix protein glycation impairs agonist-induced intracellular Ca²⁺ signaling in endothelial cells. *J Cell Physiol* 2002; 193: 80–92
107. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED: High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 160–169
108. Browlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625
109. Tomlinson DR, Willars GB, Carrington AL: Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Pharmacol Ther* 1992; 54:151–194
110. Arauz-Pacheco C, Ramirez LC, Pruneda L, Sanborn GE, Rosenstock J, Raskin P: The effect of the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, on the progression of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 1992; 6:131–137
111. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy: the Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:1234–1244
112. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101:527–537
113. Wautier JL, Guillausseau PJ: Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabete Metab* 2001; 27:535–542
114. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:11555–11558
115. Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS, Takagi H, Newsome WP, Jirousek MR, King GL: Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996; 98:2018–2026
116. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, Klein F: Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27:2540-2353
117. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M: Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 12222–12226

118. Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C, Brownlee M: Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049–1057
119. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–790
120. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, Umeda F, Nawata H, King GL: Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995; 269:E239–E246
121. Bursell SE, King GL: Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45:169–182
122. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, Laffel L, King GL: High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1245–1251
123. Adamis A., Shima D The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005; 25:111-118
124. Ruhrberg C, Gerhardt H., Golding M et al. Spacially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessels branching morphogenesis. *Genes Dev* 2002; 16: 2684-2698
125. Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol* 2003; 161: 1163-1177
126. Shima D, Adamis AP, Ferrara N, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterisation of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the sole mitogen. *Mol Med* 1995; 2: 182-193
127. Miller G, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994; 145: 574-584
128. Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, et al. Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2000; 21: 655-661

129. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularisation in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 66-77
130. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP et al. Prevention of experimental choroidal neovascularisation with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:338-346
131. Viores SA, Youssri AI, Luna JD et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997; 12:99-109
132. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2408-2413
133. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leucocyte-mediated endothelial cell injury and death in diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158: 147-152
134. Roberts WG, Palade GE. Neovascularisation induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 1997; 57: 756-772
135. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolper EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274: 23463-23467
136. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820-1828
137. Dvorak HF, Siousat TM, Brown LF, et al. Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 1991; 174: 1275-1278
138. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF-164 mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularisation. *J Exp Med* 2003; 198: 483-489
139. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF-164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:2155-2162
140. Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM: Long term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987; 30:199-207

141. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB Aarons JH, the National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group: Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18:631–637
142. Chantelau E: Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration causes acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:725–730
143. McCombe M, Lightman S, Eckland DJ, Hamilton AM, Lightman SL: Effect of a long-acting somatostatin analogue (BIM23014) on proliferative diabetic retinopathy: a pilot study. *Eye* 1991; 5:569–575
144. Mallet B, Vialettes B, Haroche S, Escoffier P, Gastaut P, Taubert JP, Vague P: Stabilization of severe proliferative diabetic retinopathy by long-term treatment with SMS 201-995. *Diabetes Metab* 1992; 18:438–444
145. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group: The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:2266–2272
146. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, Estes KS: The efficacy of octreotide in the therapy of severe non-proliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000; 23:504–509
147. Sharp PS: Growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Review* 1995; 3:164–176
148. Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Klein M, Schatz H, Pfeiffer A: Deficient activation and different expression of transforming growth factor-B isoforms in active proliferative diabetic retinopathy and neovascular eye disease. *Exp Clin Endocrinol* 1999; 107:21–28
149. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, Bouck NP: Pigment epithelium-derived growth factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science* 1999; 285:245–248
150. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N: Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2593–2597
151. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas of Clinical Ophthalmology* 2nd edn, Wolfe Publishing 1994 pp.13.3-13.9
152. Ryan SJ. *Retina* 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.43-102

153. Kolb, H. () The neural organization of the human retina. In "Principles and Practices of Clinical Electrophysiology of Vision" (Eds. Heckenlively, J.R. and Arden, G.B.) 1991, Mosby Year Book Inc. , St. Louis, pp. 25-52
154. Ιστοσελίδα: <http://webvision.med.utah.edu/sretina.html>
155. Henkind , P., Hansen, R.I. and Szalay, J. Ocular circulation. In "Physiology of the human eye and visual system" (Ed. Records, R.E.) 1979 pp 98-155. Harper & Row, new York.
156. Zhang, H.R, Scanning electron-microscopic study of corrosion casts on retinal and choroidal angioarchitecture in man and animals. Prog. Ret. Eye Res. 1994;13: 243-270.
157. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.1253-1258
158. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.1271-1276
159. Retina and Vitreous. AAO Basic and Clinical Science Course 12. 1993 American Academy of Ophthalmology pp. 54-62
160. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.2633-2639
161. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.1287-1292
162. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.873-916
163. Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. Science 1991;254:1178-1181
164. Ryan SJ. Retina 4th edn, Elsevier Inc 2006 pp.1533-1538
165. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report Number 10. Ophthalmology 1991; 98 Suppl: 786-806
166. Diabetic Retinopathy Study Research Group. A modification of the Arlie house classification of diabetic retinopathy. DRS report No. 7. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21:210-226
167. Lloyd M, Aiello MD. Perspectives on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 103:122-135
168. Folk JC, Pulido JS. Laser photocoagulation of the retina and choroid. Ophthalmology Monographs 11., American Academy of Ophthalmology 1997 pp.1-22

169. Folk JC, Pulido JS. Laser photocoagulation of the retina and choroid. *Ophthalmology Monographs* 11., American Academy of Ophthalmology 1997 pp.25-62
170. Flynn HW, Smiddy WE. Diabetes and Ocular Disease. Past, Present and Future Therapies. *Ophthalmology Monographs* 14, American Academy of Ophthalmology 2000 pp.115-154
171. Folk JC, Pulido JS. Laser photocoagulation of the retina and choroid. *Ophthalmology Monographs* 11., American Academy of Ophthalmology 1997 pp. 63-96
172. Flynn HW, Smiddy WE. Diabetes and Ocular Disease. Past, Present and Future Therapies. *Ophthalmology Monographs* 14, American Academy of Ophthalmology 2000 pp.155-180
173. Flynn HW, Smiddy WE. Diabetes and Ocular Disease. Past, Present and Future Therapies. *Ophthalmology Monographs* 14, American Academy of Ophthalmology 2000 pp.181-194
174. American Diabetes Association standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:S23-S32
175. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006; 26(9):1006-13
176. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006; 26(9):999-1005
177. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1695.e1-15.
178. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y Regressio of iris neovascularisation after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):155-8
179. Ιστοσελίδα: <http://en.wikipedia.org/wiki/Avastin>
180. Mc Cullagh P. & Nelder JA *Generalized Linear Models* 2nd edn. Chapman & Hall 1989
181. Vander JF, Duker JS, Benson WE, Brown GC, McNamara JArch, Rosenstein RB: Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98: 1575-1579

182. Wang PH, Lau J, and Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341:1306-1309
183. Klein, R, Klein, BE, Moss, SE, et al. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154:2169.
184. Brownlee M: Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43:836-841
185. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL 3rd, Knatterud GL. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(2):233-52.
186. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII: the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105:1801-1815
187. Leese G. Longitudinal study examining the risk for proliferative retinopathy and maculopathy in type-I diabetes. *Eye* 2004; 18:814-82
188. Doft BH, Blankenship G. Retinopathy risk factors regression after laser pan-retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1453-7
189. Reddy VM, Zamora RL, Olk RJ. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119:760-766
190. Bonnardel-Phu E, Vicaut E: Reactive oxygen species and acute modulation of albumin microvascular leakage in the microcirculation of diabetic rats in vivo. *J Vasc Res* 2000; 37: 32-38
191. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O, Wautier MP, Guillausseau PJ, Cao R, Hori O, Stern D, Schmidt AM: Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 238 -243
192. Tilton RG, Chang K, Pugliese G, Eades DM, Province MA, Sherman WR, Kilo C, Williamson JR: Prevention of hemodynamic and vascular albumin filtration changes in diabetic rats by aldose reductase inhibitors. *Diabetes* 1989; 38:1258 -1270
193. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA: Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem* 1995; 270:13333-13340

194. Tilton RG, Kawamura T, Chang KC, Ido Y, Bjerkke RJ, Stephan CC, Brock TA, Williamson JR: Vascular dysfunction induced by elevated glucose levels in rats is mediated by vascular endothelial growth factor. *J Clin Invest* 1997; 99:2192 -2202
195. Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami K, Saito A, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K: Glucose degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: Role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. *FEBS Lett* 1999; 63 : 260-264
196. Lu M, Kuroki M, Amano S, Tolentino M, Keough K, Kim I, Bucala R, Adamis AP: Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224
197. Wilson A S, Hobbs B G, Wei-Yong Shen, Speed T P, Schmidt U, Begley C. G, and Rakoczy E P. Argon Laser Photocoagulation – Induced Modification of gene expression in the Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1426-1434
198. Lip PL, Belgore F, Blann AD, Hope-Ross MW, Gibson JM, Lip GY. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 1; 41(8): 2115-9
199. Lip PL, Chatterjee S, Caine GJ, Hope-Ross MW, Gibson JM, Blann AD, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-2, and soluble angiopoietin receptor tie-2 in diabetic retinopathy: effects of laser photocoagulation and angiotensin receptor blockade. *Br J Ophthalmol.* 2004 Dec; 88(12):1543-6
200. Gilbert, RE, Tsalamandris, C, Bach, LA, et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic renal disease. *Kidney Int* 1993; 44:855
201. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE: The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:862-867
202. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, et al. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:947
203. Gilbert, RE, Tsalamandris, C, Allen, TJ, et al. Early nephropathy predicts vision-threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:85.