



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ
ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ**

Παναγιώτογλου Δ. Θεονίτσα

Οφθαλμίατρος

Διδακτορική Διατριβή

Ηράκλειο, 2018

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
Διευθυντής: Καθηγητής Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης

**“ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ”**

Παναγιώτογλου Θεονίτσα
Οφθαλμίατρος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης(επιβλέπων)

Ιωάννης Παλλήκαρης Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης

Χαράλαμπος Σιγανός Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μιλτιάδης Τσιλιμπάρης Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης

Ιωάννης Παλλήκαρης Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης

Χαράλαμπος Σιγανός Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Κρήτης

Γεώργιος Κυμιωνής Αναπλ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Παν/μίου Αθηνών

Θωμάς Μαρής Αναπλ. Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Παν/μίου Κρήτης

Οδυσσέας Ζώρας Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Παν/μίου Κρήτης

Ευγένιος Δαφνής Αναπλ. Καθηγητής Νεφρολογίας Παν/μίου Κρήτης

Στους ανθρώπους που πίστεψαν πριν από όλους σε μένα,
Την οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, πρώτο από όλους, τον Καθηγητή *Μιλτιάδη Τσιλιμπάρη*, Επιβλέποντα της Διατριβής μου, διότι από την αρχή ενθάρρυνε την ερευνητική αυτή προσπάθεια, καθώς και τη συνεργασία μεταξύ της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής του Ηρακλείου και της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου, αφιερώνοντας χρόνο και πόρους στο ερευνητικό αυτό πρωτόκολλο προκειμένου να γίνει πράξη. Τον ευχαριστώ για την καθοδήγησή του, καθώς και την πολύτιμη βοήθειά του σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της Διατριβής.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή *Ιωάννη Παλλήκαρη*, ο οποίος είναι ο βασικός εμπνευστής της ερευνητικής προσπάθειας, στην οποία εντάσσεται και η παρούσα διατριβή. Τον ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη του, τις συμβουλές του καθώς και για την πολύτιμη καθοδήγησή του.

Επίσης, είναι σημαντικό εδώ να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κύριο *Παύλο Κουτεντάκη*, Διευθυντή της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου, για την αμέριστη υποστήριξή του όλο αυτό το διάστημα.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να εκφράσω εδώ τις ευχαριστίες μου σε όσους τόσο πρόθυμα ανταποκρίθηκαν σε αυτήν την ερευνητική προσπάθεια. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον Αναπληρωτή Καθηγητή *Γεώργιο Κυμιωνή* για το ενδιαφέρον και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στα πρώτα βήματά μου στην έρευνα. Επίσης, στους ερευνητές *κο Χαρίλαο Γκίνη* και *Dirk De Brouwere*, Φυσικούς, για τη μεγάλη τους βοήθεια στο πειραματικό κομμάτι και το

χρόνο που αφιέρωσαν στην προσπάθεια αυτή και την άμεση ανταπόκρισή τους σε ζητήματα που ανέκυπταν.

Τέλος, είναι σημαντικό εδώ να ευχαριστήσω τους ιατρούς της Οφθαλμολογικής Κλινικής και το προσωπικό του χειρουργείου του Βενιζελείου Νοσοκομείου για τη συμπαράσταση, κατανόηση και συμβολή τους στη προσπάθεια ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης.

Πίνακας περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	15
1. ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	15
1.1 Ορισμός	15
1.2 Μαθηματικές εκφράσεις	17
1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού	19
1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ελαστικότητα	23
1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση	23
1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού	24
1.4.3 Ηλικία	26
1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή	26
1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις	28
1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας	28
1.4.5.2 Γλαύκωμα	29
1.4.5.3 Άλλες παθήσεις	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	31
2. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ	31
2.1 Ενδοφθάλμια πίεση και υδατοειδές υγρό	31
2.2 Παραγωγή υδατοειδούς υγρού	32
2.3 Αποχέτευση υδατοειδούς υγρού	33
2.4 Κυκλοφορία Υδατοειδούς Υγρού – Εξισώσεις	34
2.5 Ευχέρεια εκροής και ηλικία	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	38
3. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ	38
3.1 Βασική ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού	38
3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδούς	38
3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή	40

3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου	41
3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού – Στοιχεία φυσιολογίας.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	45
4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	45
4.1 Ορισμός	45
4.2 Βιοχημικά Μονοπάτια	45
4.2.1 Ενεργοποίηση της οδού των πολυολών	46
4.2.2 Αύξηση παραγωγής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης.....	47
4.2.3 Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)	50
4.2.4 Υπερενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης	52
4.3 Ταξινόμηση	55
4.4 Επιπλοκές	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	58
5. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	58
5.1 Επιδημιολογία.....	58
5.1.1 Επιδημιολογία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας	58
5.1.2 Επιδημιολογία τύφλωσης από σακχαρώδη διαβήτη	61
5.2 Παράγοντες κινδύνου.....	62
5.3 Παθογένεια.....	64
5.3.1 Μικροαγγειακή διαρροή	64
5.3.2 Μικροαγγειακή απόφραξη.....	65
5.4 Φυσική πορεία.....	67
5.5 Ταξινόμηση.....	67
5.6 Πρόγνωση	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	71
6.1 Εισαγωγή.....	71
6.2 Σκοπός της μελέτης	73

6.3 Μέθοδος.....	73
6.3.1 Ασθενείς.....	73
6.3.2 Διαδικασία μέτρησης.....	75
6.3.3 Μαθηματική επεξεργασία δεδομένων	77
6.3.4 Στατιστική ανάλυση δεδομένων	81
6.4 Αποτελέσματα	83
6.4.1 Συντελεστές K και C	83
6.5 Συζήτηση	91
6.5.1 Οφθαλμική ελαστικότητα και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	95
6.5.2 Ευχέρεια εκροής και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.....	96
6.6 Συμπεράσματα.....	98
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	100
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	103
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

1.1 Ορισμός

1.2 Μαθηματικές εκφράσεις

1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού

1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ελαστικότητα

1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση

1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού

1.4.3 Ηλικία

1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή

1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις

1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς

1.4.5.2 Γλαύκωμα

1.4.5.3 Άλλες παθήσεις

1.1 Ορισμός

Η οφθαλμική ελαστικότητα αποτελεί μέτρο της σχέσης πίεσης-όγκου του οφθαλμού. Η παράμετρος αυτή αποτελεί εμπειρικό μέγεθος, που χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την ακαμψία, τη διατασιμότητα ή την ελαστικότητα του οφθαλμού. Έχει προταθεί σε αντιστοιχία με έννοιες της μηχανικής και της αντοχής υλικών, σύμφωνα με τις οποίες η ελαστική συμπεριφορά των διαφόρων υλικών ποσοτικοποιείται με μετρικές όπως η σταθερά Young (Young's modulus) και η σχέση τάσης-επιμήκυνσης (stress-strain). Καθώς όμως οι παραπάνω παράμετροι δεν επαρκούν και δεν προσφέρονται πρακτικά για την *in vivo* μελέτη της ελαστικότητας βιολογικών ιστών, χρησιμοποιείται γι' αυτό το σκοπό η προταθείσα από το Friedenwald¹

μακροσκοπική παράμετρος της οφθαλμικής ελαστικότητας και ως μέτρο αυτής ο συντελεστής K της οφθαλμικής ακαμψίας. Η οφθαλμική ακαμψία αποτελεί μέγεθος αντίστροφο προς την οφθαλμική ελαστικότητα. Στις αρχές του 20ού αιώνα, πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες πειραματικές μετρήσεις της σχέσης της μεταβολής ΕΟΠ με τη μεταβολή του όγκου του οφθαλμού κατά κύριο λόγο σε ζωικά μοντέλα. Αρχικά, οι Ridley² και Clark³ με τις μελέτες τους ανέδειξαν μία μη γραμμική σχέση πίεσης-όγκου, με αυξημένη ελαστικότητα σε χαμηλές πιέσεις και μικρότερη με την αύξηση της ΕΟΠ. Η βασική κινητήριος δύναμη της έρευνας προς την κατεύθυνση αυτή υποκινούνταν από την ανάγκη ακρίβειας στη μέτρηση της ΕΟΠ, που προϋπέθετε την ακριβή βαθμονόμηση των τονομέτρων. Το βασικό τονόμετρο τότε ήταν το τονόμετρο Schiotz, που στηριζόταν στην αρχή της εμβύθισης. Σύμφωνα με την αρχή λειτουργίας του οργάνου, η ένδειξη μεταβολής του όγκου ή καλύτερα η ένδειξη εμβύθισης του κερατοειδούς έπρεπε να μετατραπεί σε ένδειξη πίεσης, και αυτό ουσιαστικά επιχειρήθηκε με την εισαγωγή της οφθαλμικής ελαστικότητας. Ο Friedenwald προσέφερε με τις μελέτες του πειραματικό υπόβαθρο και με τους υπολογισμούς του δημιουργήθηκε νομόγραμμα που συνέδεε τη μεταβολή του όγκου με τη μεταβολή της πίεσης. Το νομόγραμμα αυτό μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ώστε να υπολογιστεί ο συντελεστής οφθαλμικής ελαστικότητας του οφθαλμού με δύο διαφορετικές μετρήσεις με το τονόμετρο Schiotz χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικά βάρη. Με τον τρόπο αυτό πρότεινε έναν μη επεμβατικό τρόπο μελέτης της οφθαλμικής ακαμψίας, υιοθετώντας παράλληλα ένα πλήθος παραδοχών.

Είναι παραδεκτό ότι η οφθαλμική ελαστικότητα εξαρτάται από γεωμετρικούς παράγοντες και από μηχανικές ιδιότητες του οφθαλμικού

κελύφους. Καθώς οι εσωτερικές δομές του οφθαλμού και τα υγρά είναι πρακτικά ασυμπίεστα, θεωρείται ότι στο μέγεθος αυτό συνεισφέρει η μηχανική συμπεριφορά του σκληρού χιτώνα, του κερατοειδούς και του χοριοειδούς χιτώνα, με το πλούσιο αγγειακό του δίκτυο. Παράλληλα, είναι σημαντικό ότι δεν υπάρχει ομοφωνία ούτε ως προς τις τεχνικές μέτρησης του μεγέθους αυτού με μη επεμβατικό τρόπο, αλλά ούτε και ως προς τις μαθηματικές προσεγγίσεις της σχέσης πίεσης όγκου του οφθαλμού.

1.2 Μαθηματικές εκφράσεις

Στις πρωτοπόρες μελέτες του ο Friedenwald περιέγραψε, με βάση πειραματικά δεδομένα από ζωικά μοντέλα και οφθαλμούς δοτών, μία λογαριθμική σχέση πίεσης-όγκου, δηλαδή μία σχέση κατά την οποία η κλίση της καμπύλης πίεσης όγκου, που αντιστοιχεί στην οφθαλμική ελαστικότητα, είναι ανάλογη της πίεσης στην οποία αντιστοιχεί. Ο Friedenwald εισήγαγε το συντελεστή οφθαλμικής ελαστικότητας K ως μέτρο της σχέσης αυτής. Έτσι η σχέση που προτάθηκε ήταν

$$P = P_0 \cdot e^{K \cdot \Delta V}$$

όπου P η στιγμιαία ΕΟΠ, P_0 η αρχική ΕΟΠ και ΔV η μεταβολή του όγκου που αντιστοιχεί στη μεταβολή της πίεσης από P_0 σε P . Η σταθερά K μάλιστα προκύπτει από το πηλίκο της σταθεράς k προς τον όγκο V . Με τον τρόπο αυτό αντιλαμβάνεται κανείς και την άμεση εξάρτηση του συντελεστή K από τον όγκο.

Στη συνέχεια, διάφοροι ερευνητές πρότειναν ποικίλες προσεγγίσεις βασισμένοι σε μανομετρικά και τονομετρικά δεδομένα, σε οφθαλμούς δοτών και *in vivo* προκειμένου να χαρακτηρίσουν είτε με μεγαλύτερη ακρίβεια είτε με πιο απλό μαθηματικά, κι εύχρηστο τρόπο τη σχέση της μεταβολής της πίεσης με τη

μεταβολή του όγκου, όπως φαίνεται και στον πίνακα 1^{4,5,6,7,8,9}. Η επικρατέστερη μαθηματική προσέγγιση παραμένει και σήμερα αυτή του Friedenwald με τον υπολογισμό του συντελεστή K , ενώ πρόσφατα ο Silver και οι συνεργάτες του συγκέντρωσαν τις *in vivo* μετρήσεις που υπήρχαν στη βιβλιογραφία σε ανθρώπινους οφθαλμούς και υπολόγισαν μία νέα και πιο σύνθετη μαθηματική έκφραση που συνδέει τη μεταβολή του όγκου με την πίεση¹⁰. Η εξίσωση αυτή περιλαμβάνει τον όγκο του οφθαλμού και δίνει την καλύτερη παρεμβολή των δεδομένων της βιβλιογραφίας. Επιπρόσθετα, στην ανάλυση των πρώτων αποτελεσμάτων επεμβατικών μετρήσεων σε οφθαλμούς με καταρράκτη υπό οπισθοβόλβια αναισθησία, η σχέση πίεσης όγκου προσεγγίστηκε με μία απλή γραμμική σχέση¹¹, ενώ στη μετέπειτα μελέτη των Δαστιρίδου και συν¹² λόγω της μη γραμμικότητας της σχέσης πίεσης όγκου στις μετρήσεις, υιοθετήθηκε η σχέση $P = P_0 \cdot e^{K \cdot V}$, που χρησιμοποιεί το φυσικό λογάριθμο, κατ' αντιστοιχία αυτής του Friedenwald με το δεκαδικό λογάριθμο.

Επιπρόσθετα, έχει διερευνηθεί η εξάρτηση της τιμής του μετρούμενου συντελεστή K από το επίπεδο της ΕΟΠ. Τα αποτελέσματα φαίνεται να ποικίλουν καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις η αύξηση της ΕΟΠ οδηγεί σε μείωση του συντελεστή K ^{13, 14, 15, 16} σε άλλες προκαλείται μία αρχική αύξηση που ακολουθείται από μείωση¹⁷ ενώ σε άλλες προκαλείται αύξηση του συντελεστή K ¹⁸. Σε τέσσερις μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας με την ΕΟΠ^{19, 20, 21, 22}.

Μαθηματική σχέση	Συγγραφέας/ Μελέτη
$\frac{dP}{dV} = \frac{k}{V} \cdot P = K \cdot P$	Friedenwald, 1937 ¹
$\frac{dP}{dV} = aP^n$	McBain, 1958 ⁴
$\frac{dP}{dV} = a \cdot (P - c)^n$	Holland et al, 1960 ⁵
$\frac{dP}{dV} = aP + b$	McEwen and St Helen, 1965 ⁶
$\frac{dP}{dV} = 0.016P + 0.13$	Woo et al, 1972 ⁷
$\frac{dP}{dV} = 0.02P + 0.24$	Hibbard et al, 1970 ⁸
$\frac{dP}{dV} = 3KP^{\frac{2}{3}}$	van der Werff, 1981 ⁹
$dV = V \cdot (C + C_0 \ln P + C_1 P)$	Silver et al, 2000 ¹⁰

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας των μαθηματικών εξισώσεων που έχουν προταθεί για τη σχέση πίεσης P και όγκου V (a, b, c, n, C₀, C₁ αντιστοιχούν σε σταθερές)

1.3 Μέθοδοι προσδιορισμού

Κατά τη διάρκεια των ετών, έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για τη μέτρηση της οφθαλμικής ακαμψίας, χωρίς όμως να υπάρχει μία κοινώς αποδεκτή, μη επεμβατική και ακριβής μέθοδος. Οι πρώτες μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με μανομετρική μέθοδο, με την έγχυση προκαθορισμένων μικροποσοτήτων αλατούχου διαλύματος είτε στον πρόσθιο θάλαμο είτε στην υαλοειδική κοιλότητα, σε οφθαλμούς πειραματόζων και σε ανθρώπινους οφθαλμούς *post mortem*, αλλά και σε περιορισμένο αριθμό ανθρώπινων οφθαλμών που επρόκειτο να υποβληθούν σε εξόρυξη^{14, 21, 23, 24}. Οι μανομετρικές αυτές μετρήσεις χρονολογούνται περισσότερο από μισό αιώνα τώρα, και έγιναν με διαφορετικές συσκευές και κάτω από διαφορετικές συνθήκες μέτρησης. Προκειμένου λοιπόν να δημιουργηθεί μία βάση δεδομένων για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K, η οποία θα μπορούσε να συμβάλει στη βαθμονόμηση

νέων μη επεμβατικών συσκευών αλλά και στην αξιολόγηση παραμέτρων που επηρεάζουν την τιμή του, πραγματοποιήθηκε σειρά μετρήσεων σε ανθρώπινους οφθαλμούς *in vivo*, με μανομετρική μέθοδο διεγχειρητικά. Η διάρκεια των μετρήσεων ήταν σύντομη, ώστε ο επεμβατικός χαρακτήρας να μην επηρεάσει τα μετρούμενα αποτελέσματα. Η πρώτη σειρά μετρήσεων περιλάμβανε 79 ασθενείς, οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη και η μέτρηση έγινε υπό την επίδραση οπισθοβόλβιας αναισθησίας¹¹. Στη μελέτη υιοθετήθηκε μία γραμμική προσέγγιση στα πειραματικά δεδομένα και υπολογίστηκε ο συντελεστής K, ίσος με $0.0126 \text{ mmHg}/\mu\text{l}^{-1}$ (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.0112-0.0149), σε αναλογία με την προσέγγιση του Friedenwald¹. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε νέα σειρά μετρήσεων σε 50 οφθαλμούς υπό τοπική αναισθησία με σταγόνες και χρησιμοποιήθηκε μία νέα συσκευή μέτρησης με καινούργιο λογισμικό καταγραφής και ανάλυσης και ο συντελεστής K υπολογίστηκε ίσος με $0.0224 \mu\text{L}^{-1}$ (τυπική απόκλιση 0.0049)¹². Η σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές του Friedenwald (μετά τις κατάλληλες μετατροπές) αναδεικνύει και πάλι ότι οι μετρούμενες με μανομετρική μέθοδο τιμές είναι μικρότερες. Οι διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο μελετών με μανομετρική μέθοδο είναι δυνατό να αποδοθούν κατ' αρχήν στο είδος της αναισθησίας, καθώς είναι δυνατό να έχει προκληθεί παραμόρφωση στο σχήμα του βολβού σε κάποιους ασθενείς από τον όγκο του αναισθητικού, αλλά και σε διαφορές στην ίδια την πειραματική διάταξη μέτρησης. Μάλιστα, η συσκευή αυτή καταγραφής που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε και στο πειραματικό μέρος της παρούσας διατριβής¹².

Εκτός από τη μανομετρία, έχουν επιχειρηθεί διάφορες μη επεμβατικές μέθοδοι προσδιορισμού της οφθαλμικής ελαστικότητας ή αντίστροφα της

οφθαλμικής ακαμψίας. Αρχικά, ο Friedenwald εισήγαγε την τεχνική της διαφορικής Schiottz τονομετρίας που χρησιμοποιεί δύο μετρήσεις με δύο διαφορετικά βάρη και υπολογίζει το συντελεστή K με τη βοήθεια ειδικών νομογραμμάτων¹. Με την εφαρμογή του τονομέτρου επί του οφθαλμού ακολουθεί μία σειρά γεγονότων που περιλαμβάνει την παραμόρφωση του σχήματος του βολβού, την εξώθηση αίματος εκτός του οφθαλμού δια του φλεβικού δικτύου και την αυξημένη εκροή του υδατοειδούς υγρού. Ο μέσος συντελεστής K με τη μέθοδο αυτή υπολογίστηκε ίσος με $0.021\mu\text{l}^{-1}$ (εύρος 0.006-0.037) σε φυσιολογικούς οφθαλμούς ασθενών ηλικίας μικρότερης από 50 ετών με χαμηλά διαθλαστικά σφάλματα (διάθλαση από +2 έως -1 διοπτρίες) και με μέση ακτίνα καμπυλότητας κερατοειδούς από 7.5 έως 7.9mm. Κατ' αντιστοιχία, στη μελέτη των Gaasterland et al²⁵ ο συντελεστής K στην ομάδα των νέων (με μέση ηλικία τα 20.8 έτη) υπολογίστηκε ίσος με $0.020\mu\text{l}^{-1}$, ενώ στην ομάδα με μέση ηλικία τα 62 έτη μετρήθηκε ίσος με $0.025\mu\text{l}^{-1}$. Η μέθοδος αυτή προσφέρει μειωμένη ακρίβεια συγκριτικά με τη μανομετρία, και στηρίζει τον υπολογισμό του συντελεστή K σε δύο μόνο μετρήσεις. Παρόλα αυτά, αποτελεί μέθοδο που έχει υιοθετηθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών, είτε με τη χρήση σε κάθε οφθαλμό δύο μετρήσεων με τονομετρία Schiottz ή με το συνδυασμό μέτρησης με Goldmann και με Schiottz²⁶.

Δεδομένων των παραδοχών και των σφαλμάτων που υπεισέρχονται στο προσδιορισμό του συντελεστή K με τη τονομετρία Schiottz, έχουν γίνει προσπάθειες τα τελευταία χρόνια για τον υπολογισμό εναλλακτικών μεθόδων χαρακτηρισμού της οφθαλμικής ακαμψίας. Την κύρια δυσκολία αποτελεί ο καθορισμός του όγκου, οπότε χρησιμοποιούνται έμμεσες παράμετροι που δηλώνουν το μέγεθός του. Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί ως μέτρο μεταβολής

της πίεσης το οφθαλμικό εύρος παλμού (ΟΕΠ), μετρημένο με πνευμοτονομετρία, και το πλάτος της παλμικής κίνησης του αμφιβληστροειδούς (fundus pulsation amplitude), με τη βοήθεια της laser ιντερφερομετρίας ως μέτρο μεταβολής του όγκου^{27, 28}. Σε άλλη μελέτη, η χοριοειδική αιματική ροή με τη βοήθεια laser Doppler ροομετρίας έχει χρησιμοποιηθεί ως μέτρο μεταβολής του όγκου²⁹. Επίσης, ένας άλλος δείκτης έχει σαν αριθμητή το ΟΕΠ, ως μέγεθος ενδεικτικό της μεταβολής της πίεσης, και παρονομαστή τη μεταβολή του αξονικού μήκους (AM) μετά λήψη ακεταζολαμίδης, που εκφράζει έμμεσα τη μεταβολή του όγκου³⁰.

Πρόσφατα, έχει εφευρεθεί το ελαστόμετρο, μία μη επεμβατική συσκευή προσδιορισμού της οφθαλμικής ακαμψίας^{31, 32}. Η συσκευή αποτελείται από έναν οπτοηλεκτρονικό αισθητήρα με μία κυρτή επιφάνεια που προκαλεί εμβύθιση της επιφάνειας του κερατοειδούς και μετατοπίζει όγκο υδατοειδούς υγρού, και έναν αισθητήρα δύναμης. Με βάση την αρχή λειτουργίας του οργάνου, οι μετρήσεις της επιφάνειας επαφής του αισθητήρα με τον κερατοειδή χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της μεταβολής του όγκου και γνωρίζοντας τη δύναμη που ασκήθηκε, για τη δεδομένη παραμόρφωση, μπορεί να δημιουργηθεί η σχέση πίεσης-όγκου.

Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί στην κλινική πράξη ένα νέο τονόμετρο, ο αναλυτής οφθαλμικής απόκρισης (Reichert Ocular Response Analyzer), που υπολογίζει εκτός από την ΕΟΠ και μία σειρά παραμέτρων που υποστηρίζεται ότι αντανakλούν σε εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή³³. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η κερατοειδική υστέρηση (corneal hysteresis) και ο παράγοντας αντίστασης του κερατοειδούς (corneal resistance factor). Η κερατοειδική υστέρηση αποτελεί φαινόμενο που οφείλεται στην ιξωδοελαστική απόκριση του κερατοειδούς μετά από τη γρήγορη παραμόρφωση που προκαλείται από την

πρόπτωση μίας ώσης αέρα επί του κερατοειδούς. Η κερατοειδική υστέρηση παρουσιάζει συσχέτιση με την παχυμετρία του κερατοειδή και είναι μειωμένη σε ασθενείς με κερατόκωνο, δυστροφία Fuchs και μετά από LASIK διαθλαστική επέμβαση³³. Ο παράγοντας αντίστασης του κερατοειδούς αποτελεί εμπειρική παράμετρο που εκφράζει τη συνολική αντίσταση του κερατοειδούς και εμφανίζεται μειωμένη, σε ασθενείς με κερατόκωνο, μετά από LASIK³⁴ και σε ασθενείς με γλαύκωμα³⁵.

Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν έχουν ακόμη πλήρως χαρακτηριστεί οι παράμετροι αυτές και δεν είναι γνωστό ακριβώς αν εκφράζουν μόνο ιδιότητες του κερατοειδούς ή αν συμμετέχουν και άλλες ανατομικές δομές του προσθίου ημιμορίου, καθώς και αν υπάρχει κάποια σχέση με το μέγεθος που αποκαλούμε οφθαλμική ακαμψία.

1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την οφθαλμική ακαμψία

1.4.1 Αξονικό μήκος και διάθλαση

Από τη μαθηματική σχέση που χαρακτηρίζει το συντελεστή K οφθαλμικής ακαμψίας του Friedenwald είναι εμφανής η αντιστρόφως ανάλογη εξάρτηση από τον οφθαλμικό όγκο¹. Ο όγκος του οφθαλμού αποτελεί βασική παράμετρο και στην εξίσωση για την οφθαλμική ακαμψία που προτάθηκε από τους Silver και Geyer¹⁰. Κατ' αναλογία, σε φυσιολογικούς οφθαλμούς, η σχέση αυτή θα μπορούσε να μεταφραστεί σε χαμηλές τιμές του συντελεστή K σε μύωπες και αντίστοιχα υψηλές σε υπερμέτρωπες. Τα πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη θεωρητική πρόβλεψη, με εξαίρεση τους πολύ υψηλούς μύωπες, στους οποίους ο συντελεστής K εμφανίζει ιδιαίτερα αυξημένη τιμή. Είναι πιθανό οι

οφθαλμοί αυτοί λόγω της παθολογικής μυωπίας να έχουν εκτανυθεί στο ελαστικό τους όριο. Επίσης, παρουσιάστηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και της μέσης ακτίνας καμπυλότητας κερατοειδούς. Η σχέση αυτή επηρεάζεται από την ισχυρή συσχέτιση της καμπυλότητας του κερατοειδούς με το AM στον πληθυσμό. Τέλος, ο Friedenwald αναλύοντας τα δεδομένα του για τη σχέση του συντελεστή K με το κερατικοειδικό αστιγματισμό, δεν αναφέρει κάποια συσχέτιση. Το εύρημα αυτό πιθανά ενισχύει την άποψη ότι οι ιδιότητες του κερατοειδούς, τουλάχιστον σε φυσιολογικό πληθυσμό, μάλλον συνεισφέρουν σε μικρό βαθμό στη συνολική ελαστική συμπεριφορά του βολβού.

Η σχέση μυωπίας και χαμηλού συντελεστή K είναι πιθανό να επηρεάζεται και από συνυπάρχουσες μεταβολές στη δομή του σκληρού χιτώνα. Κατά τη διάρκεια της αύξησης του όγκου του βολβού, βάση μελετών σε ζωικά μοντέλα μυωπίας, έχουν περιγραφεί μεταβολές στη διατασιμότητα και το πάχος του σκληρού^{36, 37, 38, 39} μεταβολές που εντοπίζονται τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και στην εξωκυττάρια ουσία³⁶, καθώς και μεταβολές στο πάχος του χοριοειδή και επακόλουθες μεταβολές στην αιματική ροή^{37, 38, 40, 41, 42}.

1.4.2 Μηχανικές ιδιότητες κερατοειδούς και σκληρού

Οι μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος του βολβού, και πιο συγκεκριμένα του κερατοειδούς και του σκληρού, διαδραματίζουν ρόλο όσον αφορά στο μέγεθος του συντελεστή K. Το πάχος του κερατοειδούς αποτελεί μία εύκολα και άμεσα μετρήσιμη παράμετρο στην κλινική πράξη, η οποία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν έμμεσο δείκτη για τον προσδιορισμό της οφθαλμικής ακαμψίας. Παρ' όλα αυτά, η σχέση αυτή έχει διερευνηθεί στις μελέτες των Παλλήκαρη και συν με τη χρήση μανομετρικής συσκευής μέτρησης, χωρίς να επιβεβαιωθεί

συσχέτιση μεταξύ του μετρούμενου συντελεστή K και της κεντρικής παχυμετρίας του κερατοειδούς^{11,12}. Σε άλλη μελέτη σε οφθαλμούς δοτών δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του συντελεστή K και του πάχους του σκληρού⁴³.

Συγκρίνοντας δύο χιτώνες, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η ακαμψία του κερατοειδούς είναι μεγαλύτερη αυτής του σκληρού^{44,45,46}. Επίσης, η ελαστικότητα του χοριοειδούς μετριέται μεγαλύτερη αυτής του σκληρού, ενώ παρατηρούνται περιοχικές διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες και των δύο ιστών⁴⁷.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η επίδραση της διαθλαστικής χειρουργικής στην οφθαλμική ακαμψία. Και οι δύο βασικές τεχνικές διαθλαστικής χειρουργικής, η φωτοθεραπευτική κερατεκτομή (PRK) και η laser in situ κερατοσμίλευση (LASIK), μεταβάλλουν τις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις φτάνουν να απειλούν την εμβιομηχανική σταθερότητα του χιτώνα αυτού. Σε πειραματική μελέτη σε οφθαλμούς κονίκλων που υποβλήθηκαν σε PRK που οδήγησε σε δραματική μείωση της παχυμετρίας κερατοειδούς, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στη μανομετρικά μετρούμενη παράμετρο της οφθαλμικής ακαμψίας⁴⁸. Αντιθέτως, μία μελέτη σε ανθρώπους κατέδειξε μεταβολή της οφθαλμικής ακαμψίας η οποία μετρήθηκε με διαφορική τονομετρία Schiottz πριν και μετά τη LASIK⁴⁹. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι οι τεχνικές υπολογισμού της οφθαλμικής ακαμψίας οι οποίες βασίζονται στην τονομετρία επηρεάζονται και αντανakλούν πιο εύκολα μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδή, όπως αυτές που επισυμβαίνουν μετά από διαθλαστική χειρουργική, συγκριτικά με μανομετρικές τεχνικές.

1.4.3 Ηλικία

Ένας από τους βασικούς παράγοντες που θεωρείται ότι έχει επίδραση στην τιμή της οφθαλμικής ακαμψίας είναι η ηλικία. Η πιθανή εξάρτηση από την ηλικία έχει εξέχουσα σημασία, καθώς είναι δυνατό να ενέχεται στην ευπάθεια σε ασθένειες όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και το γλαύκωμα, που έχουν αυξημένο επιπολασμό σε μεγαλύτερες ηλικίες^{50, 51}.

Αρχικά, η σχέση αυτή διερευνήθηκε από το Friedenwald¹, ο οποίος βασίστηκε στο γεγονός ότι η κατανομή του συντελεστή K εμφανίζει στα αποτελέσματά του μία θετικά λοξή κατανομή στις ομάδες ηλικιών πάνω από 50 χρόνων, αναδεικνύοντας μία τάση αύξησης της τιμής του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας με την ηλικία. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγήθηκαν πιο πρόσφατες μελέτες πάλι με τη χρήση τονομετρίας Schiotz^{25, 52}.

Η εξάρτηση της οφθαλμικής ακαμψίας από την ηλικία μπορεί να υποστηριχθεί με βάση τις μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες που έχουν περιγραφεί στους ιστούς στην περιθηλαία περιοχή και τον οπίσθιο σκληρό σε πρωτεύοντα θηλαστικά και στον άνθρωπο^{47, 53, 54}.

1.4.4 Αρτηριακή πίεση και αιματική ροή

Η αιματική άρδευση του χοριοειδούς επίσης διαδραματίζει ρόλο στην τιμή της οφθαλμικής ακαμψίας. Η αγγειακή ακαμψία αποτελεί μία παράμετρο η οποία χαρακτηρίζει την αντίσταση των χοριοειδικών αγγείων. Προτάθηκε από το Friedenwald προκειμένου να δικαιολογήσει τη χαμηλή μετρούμενη τιμή του συντελεστή K σε συνθήκες αγγειοδιαστολής και την υψηλή και τη χαμηλή σε αγγειοσύσπασση, που παρατηρούνται μετά από λήψη φαρμάκων ή μετά τη διάγνωση γλαυκώματος. Παλαιότερα, οι Ridley² και Clark³ δεν εντόπισαν

διαφορές στην οφθαλμική ακαμψία συγκρίνοντας τις μετρήσεις που έλαβαν από τον ίδιο οφθαλμό εν ζωή και μετά από ευθανασία *in situ*, καταλήγοντας ότι η αιματική ροή δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Σε άλλες μελέτες, όμως, οι διαφορές που εντοπίζονται συγκρίνοντας τις μετρήσεις *in vivo* και *post mortem* αποδίδονται από πολλούς κατά ένα μεγάλο μέρος στην απουσία της αιματικής ροής, με βάση πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα¹⁷, αλλά και σε ανθρώπινους οφθαλμούς πριν από εξόρυξη λόγω παρουσίας ενδοφθάλμιων όγκων^{23,24}. Η σύγκριση αυτή είναι δυνατό να επηρεάζεται από πλήθος άλλων παραγόντων (πχ θερμοκρασία, ενυδάτωση), μεταθανάτιων μεταβολών αλλά και από διαφορές στις μεθόδους μέτρησης και τον έλεγχο των σφαλμάτων. Παρ' όλα αυτά, ο μηχανισμός που έχει προταθεί ορίζει ότι με την αύξηση της ΕΟΠ, και παράλληλα με την παραμόρφωση του τοιχώματος του βολβού, εξωθείται όγκος αίματος από το φλεβικό δίκτυο και απομακρύνεται από τον οφθαλμό, αναλογικά με το επίπεδο της ΕΟΠ.

Σε άλλα πειράματα, ο Ytteborg μεταβάλλει τον όγκο αίματος του οφθαλμού ασκώντας πίεση στην ομόπλευρη καρωτίδα και μετράει υψηλότερες τιμές συντελεστή Κ μετά την άσκηση πίεσης στην ομόπλευρη έσω καρωτίδα²⁴. Σε πρόσφατη συστηματική μελέτη του σε οφθαλμούς κονίκλων, ο Kiel κατέληξε ότι το επίπεδο της αρτηριακή πίεσης επηρεάζει 1) το επίπεδο της αρχικής ΕΟΠ (εκθετική σχέση) 2) την κλίση του αρχικού τμήματος της σχέσης πίεσης-όγκου (χοριοειδική αυτορρύθμιση) και 3) το επίπεδο ΕΟΠ στο οποίο η πίεση ελάμβανε σταθερή τιμή σε σχέση με τον όγκο⁵⁵. Ο Kiel καταλήγει ότι η συστηματική αρτηριακή πίεση επηρεάζει τη σχέση πίεσης όγκου μεταβάλλοντας τον όγκο του αίματος στο χοριοειδή καθώς και την αιματική ροή. Τέλος, από τα αποτελέσματα μελέτης των Δασσιρίδου και συν σε ανθρώπινους οφθαλμούς, δεν

παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συστηματικής αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων και του μετρούμενου συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K^{12} .

1.4.5 Οφθαλμικές παθήσεις

Η μείωση της οφθαλμικής ελαστικότητας (ή η αύξηση της οφθαλμικής ακαμψίας) με την ηλικία οδήγησε στην υπόθεση ότι η αυξημένη “σκληρότητα” των οφθαλμικών ιστών με την ηλικία ίσως προδιαθέτει στην ανάπτυξη νόσων όπως η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς και το γλαύκωμα.

1.4.5.1 Ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς

Όσον αφορά την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, έχει προταθεί από το Friedman ένα αιμοδυναμικό μοντέλο στο οποίο στηρίζει τη θεωρία της παθογένεσης της νόσου⁵⁰. Σύμφωνα με αυτή, η δίαιτα καθώς και η ηλικία μπορούν να οδηγήσουν το σκληρό χιτώνα, το μελάγχρουν επιθήλιο και το τοίχωμα των αγγείων σε λιπώδη διήθηση και μειωμένη ελαστικότητα, οδηγώντας σε αυξημένες αντιστάσεις στη ροή του αίματος, μειωμένη αιμάτωση και αυξημένες πιέσεις στα χοριοτριχοειδή. Αποτέλεσμα αυτών είναι η ελαττωματική μεταφορά ουσιών μέσω του μελάγχρου επιθηλίου, ο σχηματισμός drusen, η δημιουργία αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου και νεοαγγειακών μεμβρανών, δηλαδή των δύο μορφών, της ξηρού και της υγρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Η βασική μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να διερευνήσει αρχικά την υπόθεση αυτή ήταν η μελέτη των Παλλήκαρη και συν οι οποίοι απέδειξαν ότι οι οφθαλμοί που πάσχουν από τη νεοαγγειακή μορφή της νόσου και είχαν δεχθεί φωτοδυναμική θεραπεία εμφάνιζαν αυξημένη οφθαλμική

ακαμψία συγκριτικά με οφθαλμούς ασθενών της ομάδας της ξηρού τύπου ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς και ομάδας ελέγχου¹¹.

1.4.5.2 Γλαύκωμα

Οι σύγχρονες θεωρίες παθογένεσης του γλαυκώματος υποστηρίζουν το ρόλο της σχετιζόμενης με την ΕΟΠ τάσης και παραμόρφωσης των ιστών της θηλής του οπτικού νεύρου στην εμφάνιση και την εξέλιξη της γλαυκωματικής νευροπάθειας^{51, 56, 57, 58, 59}.

Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας υπό αντι-γλαυκωματική αγωγή εμφανίζουν υψηλή τιμή της παραμέτρου^{28, 30}. Επίσης, σε μελέτη των Wang και συν, οι ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές της οφθαλμικής ακαμψίας, σε σύγκριση με φυσιολογικούς και οφθαλμικά υπέρτονες²⁹.

Αν αναλογιστεί κανείς ότι η οφθαλμική ακαμψία αυξάνεται με την ηλικία, καθώς και η επίπτωση του γλαυκώματος, μπορεί κανείς να θεωρήσει ότι η μειωμένη ελαστικότητα του οφθαλμού είναι δυνατό να προδιαθέτει στην εκδήλωση της νόσου.

1.4.5.3 Άλλες παθήσεις

Μεταβολές στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς έχουν από καιρό εμπλακεί στις θεωρίες παθογένεσης του κερατόκωνου⁶⁰, ενώ παράλληλα έχουν χαρακτηριστεί και συνοδές μορφολογικές μεταβολές σε μικροσκοπικό επίπεδο^{61, 62}. Με τη βοήθεια της τονομετρίας Schiottz, έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά ότι οι ασθενείς με κερατόκωνο παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές οφθαλμικής ακαμψίας σε σύγκριση με φυσιολογικούς^{61, 63}. Η λέπτυνση του

κερατοειδούς εμφανίζει συσχέτιση στους ασθενείς αυτούς με το συντελεστή Κ, ενώ στην ίδια μελέτη περιγράφεται επάνοδος του συντελεστή σε φυσιολογικές τιμές μετά τη θεραπευτική κερατοπλαστική⁶³. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι οι μηχανικές ιδιότητες του κερατοειδούς διαδραματίζουν ρόλο στη συνολική τιμή της οφθαλμικής ακαμψίας.

Μειωμένες τιμές οφθαλμικής ακαμψίας έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ατελή οστεογένεση (osteogenesis imperfecta)^{64, 65}, θυρεοειδικό εξόφθαλμο⁶⁶, καθώς και μετά από χειρουργική επέμβαση αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς^{67, 68}.

Τέλος, στην κλασική μελέτη του, ο Friedenwald¹ περιέγραψε μεταβολές στην οφθαλμική ακαμψία σε ασθενείς με ραγοειδίτιδα. Κατά τη διάρκεια ραγοειδίτιδικής προσβολής, είναι χαρακτηριστική η αγγειακή συμφόρηση με την απελευθέρωση προσταγλανδινών και λοιπών παραγόντων φλεγμονής, ενώ παράλληλα επισυμβαίνουν μεταβολές στην κυκλοφορία του υδατοειδούς υγρού, με αύξηση της ραγοειδοσκληρικής αποχέτευσης και συχνά μείωση της εκροής δια τη συμβατικής οδού. Ο Friedenwald αρχικά υπέθεσε ότι ο συντελεστής Κ είναι μειωμένος στους ασθενείς αυτούς, όμως, τα πειραματικά δεδομένα συνέτειναν υπέρ της αυξημένης τιμής του συντελεστή Κ στους ασθενείς αυτούς, ανεξάρτητα από το επίπεδο ΕΟΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. ΥΔΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

- 2.1 Ενδοφθάλμια Πίεση και Υδατοειδές Υγρό
- 2.2 Παραγωγή του Υδατοειδούς Υγρού
- 2.3 Αποχέτευση του Υδατοειδούς Υγρού
- 2.4 Κυκλοφορία του Υδατοειδούς Υγρού-Ευχέρεια εκροής
- 2.5 Ευχέρεια Εκροής και Ηλικία

2.1 Ενδοφθάλμια Πίεση και Υδατοειδές Υγρό

Η ΕΟΠ αποτελεί την ιστική πίεση που επηρεάζει μηχανικά τους ιστούς του βολβού. Συμβάλλει κατ' αυτόν τον τρόπο στη διατήρηση του φυσιολογικού σχήματος και κατ' επέκταση στην επιτέλεση του ρόλου του οφθαλμού σαν οπτικού συστήματος. Το επίπεδο της ΕΟΠ έχει άμεση σχέση με την παραγωγή, την κυκλοφορία και την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού. Έτσι, η βλάβη της παραγωγής και της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού οδηγούν τον βολβό σε ατροφία και φθίση. Η μέση τιμή της ΕΟΠ έχει μετρηθεί σε φυσιολογικό πληθυσμό ίση με 16mmHg σε μελέτες με τη χρήση του τονομέτρου Goldmann και Schiotz, ενώ η κατανομή της είναι θετικά λοξή^{69, 70}.

Η υδροδυναμική του οφθαλμού περιλαμβάνει τη μελέτη της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού και έχει μελετηθεί από τον προηγούμενο αιώνα. Οι διαθέσιμες τεχνικές μελέτης της κυκλοφορίας του υδατοειδούς υγρού στην κλινική πράξη περιλαμβάνουν την τονογραφία και τη φλουοροφωτομετρία⁷¹. Η τονογραφία περιλαμβάνει την καταγραφή τονογραφικών καμπύλων διάρκειας τεσσάρων λεπτών με τη χρήση ηλεκτρονικού τονομέτρου τύπου Schiotz

συνδεδεμένου με ενισχυτή και καταγραφικό σύστημα. Ακολούθως, χρησιμοποιείται η μαθηματική σχέση

$$C = \Delta V / t / P_t - P_0,$$

όπου $\Delta V/t$ ο ρυθμός μείωσης του όγκου του οφθαλμού, P_t η ΕΟΠ με την εφαρμογή του τονομέτρου Schiotz και P_0 η ΕΟΠ ισορροπίας⁷².

Αντίστοιχα, η φλουороφωτομετρία στηρίζεται στην ποσοτικοποίηση του ρυθμού κάθαρσης της χρωστικής φλουορεσεΐνης από τον κερατοειδή και τον πρόσθιο θάλαμο και επιτρέπει έτσι τη μέτρηση της ροής του υδατοειδούς⁷³. Παρά τις διαφορές και τις παραδοχές της καθεμιάς, και οι δύο αυτές τεχνικές έχουν προσφέρει πολύτιμη γνώση πάνω στην παθοφυσιολογία του της οφθαλμικής υπερτονίας, αλλά και στο μηχανισμό δράσης των αντι-γλαυκωματικών σκευασμάτων.

2.2 Παραγωγή του Υδατοειδούς Υγρού

Το υδατοειδές υγρό αποτελεί διαυγές υδατικό διάλυμα που πληροί τον πρόσθιο (250μl) και οπίσθιο (60μl) θάλαμο του οφθαλμού. Εκτός από τη ρύθμιση της ΕΟΠ, το υδατοειδές υγρό συμβάλλει στο μεταβολισμό ανάγγειων ανατομικών δομών του οφθαλμού με τις οποίες γειτνιάζει, όπως ο κερατοειδής, το γωνιακό δικτυωτό, ο κρυσταλλοειδής φακός και το πρόσθιο υαλώδες. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην ανοσολογική απάντηση στη φλεγμονή, περιέχει αντιοξειδωτικούς παράγοντες και δρα σα μερικό φίλτρο της υπεριώδους ακτινοβολίας που προσπίπτει στον οφθαλμό.

Η ροή του είναι αργή, αφού παράγεται με ρυθμό $2.4 \pm 0.6 \mu\text{l}/\text{min}$ (μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση) και ανανεώνεται πλήρως κάθε 100 λεπτά⁷⁴.

Η παραγωγή, καθώς πραγματοποιείται με καταβολή ενέργειας από το κύτταρο, είναι ουσιαστικά ανεξάρτητη του επιπέδου της ΕΟΠ. Μόνο σε καταστάσεις πολύ υψηλής ΕΟΠ, είναι δυνατό η αυξημένη ΕΟΠ να οδηγήσει σε μείωση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού (pseudofacility)⁷⁵. Ο μηχανισμός της μεταβολικής αντλίας του ακτινωτού επιθηλίου όμως μπορεί να τροποποιηθεί φαρμακευτικά από τους αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, τους αποκλειστές των β-υποδοχέων και τους α-αγωνιστές, οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως αντι-γλαυκωματικοί παράγοντες για την υποτονική τους δράση⁷⁶. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού είναι η άσκηση, η ηλικία, η μειωμένη αρτηριακή πίεση, και παθολογικές καταστάσεις όπως η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, αλλά και η οπισθοβόλβια αναισθησία. Αντιθέτως, η μείωση της οσμωτικότητας του πλάσματος και η αδρεναλίνη συνδέονται με αύξηση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού.

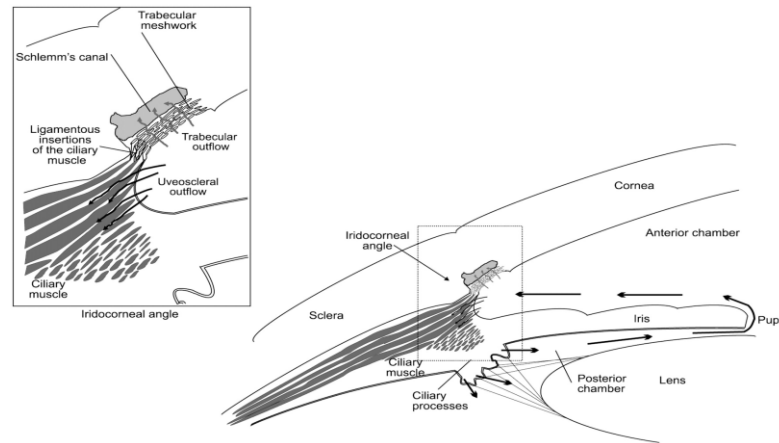
2.3 Αποχέτευση του Υδατοειδούς Υγρού

Το υδατοειδές υγρό αφού παραχθεί, οδεύει από τον οπίσθιο θάλαμο δια της φακοκοραίας σχισμής στον πρόσθιο θάλαμο σύμφωνα με την κλίση πίεσης. Η διαφορά πίεσης μεταξύ προσθίου και οπίσθιου θαλάμου καθορίζει τη ροή αυτή, ενώ οι διαστάσεις και η γεωμετρία του ιριδοφακικού διαφράγματος καθορίζουν την κλινική σημασία της αντίστασης που προβάλλεται στη ροή⁷⁷.

Στη συνέχεια, οι οδοί αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού είναι δύο: η συμβατική οδός διαμέσου του γωνιακού δικτυωτού και η εναλλακτική ή ραγοειδοσκληρική οδός. Η δεύτερη τυπικά αντιστοιχεί στο 10% της ολικής

εκροής του υδατοειδούς υγρού⁷⁸, και παρόλο που πρακτικά θεωρείται ήσσονος σημασίας, διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο σε συνθήκες φλεγμονής⁷⁹.

Η κύρια οδός εκροής σε φυσιολογικές συνθήκες είναι η συμβατική, κατά την οποία το υδατοειδές υγρό αποχετεύεται από τη γωνία του προσθίου θαλάμου, περνώντας μέσα από κανάλια και πόρους του γωνιακού δικτυωτού στο σωλήνα του Schlemm, και κατευθύνεται μέσω των αθροιστικών σωληναρίων στις επισκληρικές και σκληρικές φλέβες. (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της διαφυγής του υδατοειδούς υγρού από τους ιστούς της γωνίας.

2.4 Κυκλοφορία του Υδατοειδούς Υγρού – Ευχέρεια Εκροής

Σε κατάσταση ισορροπίας, η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού είναι ίση με την εκροή διαμέσου των δύο οδών διαφυγής του υδατοειδούς από τον οφθαλμό. Η μαθηματική περιγραφή της σχέσης αυτής έχει διατυπωθεί με την τροποποιημένη εξίσωση του Goldmann, σύμφωνα με την οποία σε συνθήκες ισορροπίας ισχύει:

$$F = C(P - P_{\text{epi}}) - U$$

όπου F ο ρυθμός παραγωγής του υδατοειδούς υγρού, P η ΕΟΠ, P_{epi} η επισκληρική φλεβική πίεση και U η εκροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό⁷⁶.

Τυπικά, η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού ισούται με 2.5μl/min και είναι πιεσοανεξάρτητη. Επίσης, η επισκληρική φλεβική πίεση κυμαίνεται από 8–10mmHg^{80, 81, 82}.

Για την ευχέρεια εκροής (facility of outflow) C ισχύει:

$$C = C_{trab} + C_u + C_{ps}$$

όπου η C μετράται σε μl/mmHgxmin, C_{trab} η ευχέρεια εκροής μέσω της συμβατικής οδού, C_u ευχέρεια εκροής διά της εναλλακτικής οδού και C_{ps} η ευκολία παραγωγής υδατοειδούς. Η C είναι επίσης αντιστρόφως ανάλογη του συντελεστή αντίστασης R ($C=1/R$), που μετράται σε mmHg*min/μl.

Η C έχει ποσοτικοποιηθεί με τονογραφία σε 0.25 ± 0.12 μl/min/mmHg σε νέους ηλικίας 20-30 χρόνων και 0.19 ± 0.11 μl/min/mmHg στην ομάδα ανθρώπων ηλικίας άνω των 60 ετών⁸³, και σε 0.28 ± 0.01 μl/min/mmHg⁸⁴.

Η C_{ps} (pseudofacility) έχει υπολογιστεί ίση με 0.02-0.06μl/min/mmHg, αλλά πιθανά πρόκειται για υπερεκτίμηση (γενικά θεωρείται αμελητέα ποσότητα σε κλινικά συναντούμενες συνθήκες)^{84, 85}. Αποτελεί σημαντική παράμετρο σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα.

Η ευχέρεια εκροής μέσω της συμβατικής οδού C_{trab} έχει μετρηθεί ίση με 0.22 μl/min/mmHg σύμφωνα με τονογραφικές μελέτες⁸⁴ και ίση με 0.3μl/min/mmHg από μελέτες με φλουοροφωτομετρία^{69, 86, 87}.

Στην κλασική προσέγγιση του Goldmann, η ευχέρεια εκροής C_{trab} θεωρείται πιεσοανεξάρτητη. Αντίθετα, σύμφωνα με τις μελέτες του Brubaker⁸⁸, η αντίσταση R που προβάλλεται από τη συμβατική οδό στην αποχέτευση είναι

πιεσοεξαρτώμενη και μάλιστα αυξάνεται με την αύξηση της ΕΟΠ, και περιγράφεται από τον τύπο:

$$R_{\text{trab}} = R_0 + R_0 \cdot Q \cdot (P_i - P_{\text{epi}})$$

όπου Q η σταθερά σύμπτωσης (σε mmHg⁻¹) των πεταλίων του γωνιακού δικτυωτού λόγω της αυξανόμενης ΕΟΠ και R₀ η αντίσταση σε συνθήκες μηδενικής κλίσης πίεσης ανάμεσα στην ΕΟΠ και την πίεση στο επισκληρικό φλεβικό δίκτυο.

Αντίστοιχα, η ροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό U θεωρείται πιεσοανεξάρτητη και έχει υπολογιστεί ανάμεσα σε 0.3μl/min, με τη βοήθεια τεχνικής σήμανσης με ραδιενεργή ουσία⁸⁹ και 1.16μl/min με φλουοροφωτομετρία⁸³. Έχει παρομοιαστεί με τη λεμφική άρδευση άλλων ιστών⁹⁰.

Η ΕΟΠ σε συνθήκες ισορροπίας, σύμφωνα με τις προβλέψεις της εξίσωσης Goldmann, εξαρτάται γραμμικά από τη ροή. Αύξηση της επισκληρικής πίεσης (πχ σε δοκιμασία Valsalva) οδηγεί αυτόματα σε αύξηση της ΕΟΠ. Αυτό συμβαίνει αρχικά λόγω της απότομης αύξησης του όγκου του αίματος στο χοριοειδή που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της ΕΟΠ λόγω των ελαστικών ιδιοτήτων του οφθαλμικού τοιχώματος. Μία νέα ισορροπία επιτυγχάνεται σταδιακά με την εκροή υδατοειδούς υγρού και, λιγότερο με τη μείωση της παραγωγής του.

Με αφορμή την εξίσωση ισορροπίας του Goldmann θα μπορούσαμε να χαρακτηρίσουμε την επίδραση διαφορετικών παραγόντων στα σκέλη της εξίσωσης⁷⁶. Έτσι η παραγωγή του υδατοειδούς υγρού συναρτάται με την ηλικία και τη σωματική άσκηση, εμφανίζει διακύμανση (κατά τη διάρκεια του 24ώρου, με μείωση αυτής κατά τις βραδινές ώρες, αλλά και εποχιακή μεταβολή)⁹¹. Αλλάζει σε καταστάσεις όπου επέρχεται ρήξη του αιματοϋδατοειδικού φραγμού

όπως η ραγοειδίτιδα και η αποκόλληση αμφιβληστροειδούς/χοριοειδούς, και φυσικά επηρεάζεται από φαρμακευτική θεραπεία και χειρουργικές παρεμβάσεις (κυκλοδιάλυση, κυκλοδιαθερμία, κυκλοφωτοπηξία). Η ροή δια της ραγοειδοσκληρικής οδού μεταβάλλεται υπό την επίδραση της ηλικίας, φαρμάκων και σε ασθενείς με μυοτονική δυστροφία. Η ροή δια της συμβατικής οδού επηρεάζεται από την ηλικία, την παρουσία γλαυκώματος, ουλοποίησης στη γωνία, υπό την επίδραση φαρμάκων και μετά από χειρουργικές παρεμβάσεις. Τέλος, η επισκληρική φλεβική πίεση φαίνεται να εξαρτάται από τη θέση του σώματος, και την παρουσία νόσων όπως η θυρεοειδοπάθεια και το σύνδρομο Sturge-Weber⁷⁶.

2.5 Ευχέρεια Εκροής και Ηλικία

Η σχέση της ευχέρειας εκροής με την ηλικία έχει διερευνηθεί εκτενώς λόγω της μεγάλης κλινικής της σημασίας. Σε μελέτη της Toris και συν. κατά την οποία μετρήθηκε η ευχέρεια εκροής με φλουοροφωτομετρία και τονογραφία, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της ευχέρειας εκροής με την ηλικία με καμία από τις δύο τεχνικές⁸³. Σε νέους ηλικίας 20-30 χρόνων η C μετρήθηκε με τονογραφία ίση με $0.25 \pm 0.12 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ και στην ομάδα ανθρώπων ηλικίας άνω των 60 ετών ίση με $0.19 \pm 0.11 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$, ενώ οι αντίστοιχες τιμές με φλουοροφωτομετρία ήταν $0.21 \pm 0.10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ και $0.25 \pm 0.10 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$.

Αντίθετα, άλλες μελέτες με τονογραφία καταδεικνύουν ότι από τη νεαρή ηλικία (<40 έτη) στη μεγαλύτερη (>60 χρόνια) η ευχέρεια εκροής μειώνεται κατά 30%. Ο Becker υποστήριξε ότι ο συντελεστής C μειώνεται με την ηλικία, από $0.331 \pm 0.067 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ σε νεότερους από 40 χρόνια σε $0.233 \pm 0.046 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ σε μεγαλύτερους από τα 60 έτη⁹².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ

3.1 Βασική Ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού

3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδούς

3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή

3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου

3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού- στοιχεία φυσιολογίας

3.1 Βασική Ανατομική της αγγείωσης του οφθαλμού

Η αιματική άρδευση των ιστών του οφθαλμού επιτελείται από την οφθαλμική αρτηρία, η οποία είναι ο πρώτος κλάδος της έσω καρωτίδας, και τις διακλαδώσεις της. Σχηματικά, θα μπορούσαμε να χωρίσουμε την αγγείωση του οφθαλμού σε δύο βασικά αγγειακά δίκτυα: αυτό που εξυπηρετεί τον αμφιβληστροειδή και εκείνο που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ραγοειδή.

Κλάδοι της οφθαλμικής αρτηρίας είναι η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, οι οπίσθιες ακτινοειδείς και οι πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Στο επίπεδο του οφθαλμού επίσης εδράζονται αναστομωτικά δίκτυα μεταξύ έσω και έξω καρωτίδας⁹³.

3.1.1 Αγγείωση του αμφιβληστροειδούς

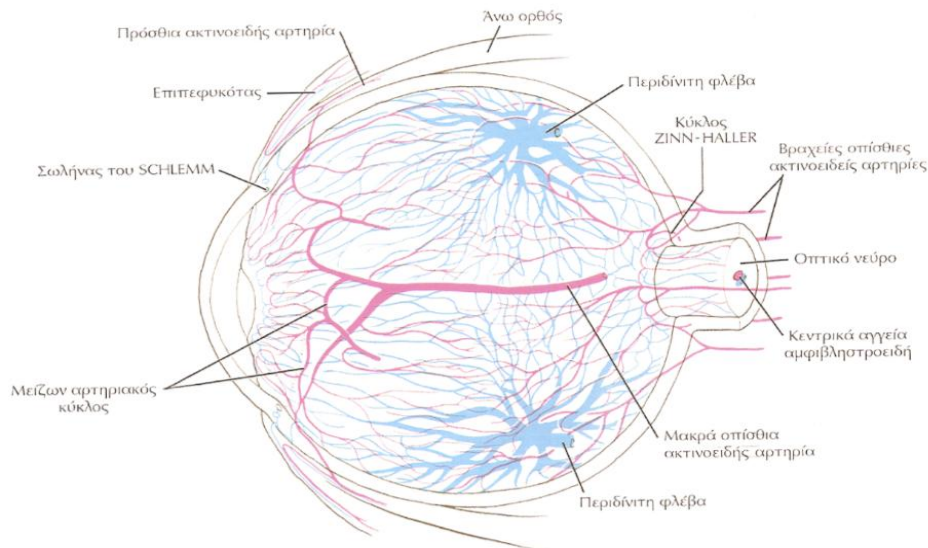
Προκειμένου να ανταποκριθεί στις μεγάλες μεταβολικές ανάγκες των εξωτερικών τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, ο αμφιβληστροειδής δέχεται αγγείωση από δύο διαφορετικά συστήματα: την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και τα χοριοειδικά αγγεία. Έτσι, τα έσω 2/3 του αμφιβληστροειδούς (μέχρι την έξω

δικτυωτή στιβάδα) αρδεύονται από τα αμφιβληστροειδικά τριχοειδή, ενώ η εξωτερική στιβάδα από τα χοριοτριχοειδή.

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς εισέρχεται από τη θηλή του οπτικού νεύρου και διακλαδίζεται σε 4 κλάδους που εξυπηρετούν το κάθε τεταρτημόριο. Οι κροταφικοί κλάδοι σχηματίζουν τόξα γύρω από την ωχρά, ώστε κεντρικά η ωχρά να παραμένει ανάγγειος. Η προοδευτική διακλάδωση δίνει ολοένα μικρότερης διαμέτρου αγγεία (αρτηρίδια) τα οποία είναι τελικά και δεν εμφανίζουν αναστομώσεις με άλλο σύστημα αγγείων.

Ενώ οι έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς αρδεύονται από τα αμφιβληστροειδικά αγγεία, οι έξω στιβάδες που συμπεριλαμβάνουν τους φωτοϋποδοχείς αιματώνονται έμμεσα από τη χοριοειδική κυκλοφορία διαμέσου της μεμβράνης του Bruch. Οι στέρες συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του μελάγχρου επιθηλίου με τη μεμβράνη του Bruch συνιστούν τον έξω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό.

Τέλος, η φλεβική αποχέτευση του αμφιβληστροειδούς επιτελείται από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς, η οποία πορεύεται μαζί με την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς και εκβάλλει στην άνω οφθαλμική φλέβα και κατόπιν στο σηραγγώδη κόλπο⁹³.



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση της αιμάτωσης του ραγοειδούς χιτώνα

3.1.2 Αγγείωση του ραγοειδή

Το αγγειακό δίκτυο του ραγοειδούς εξυπηρετεί τον πρόσθιο ραγοειδή (ίριδα, ακτινωτό σώμα, αλλά και το περιφερικό τμήμα του κερατοειδή), ενώ η οπίσθια ραγοειδική κυκλοφορία κατανέμεται στο χοριοειδή (εικόνα 2).

Οι κοινές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, που προέρχονται από την οφθαλμική αρτηρία, διακλαδίζονται σε 10-20 βραχείες οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες ακριβώς πριν ή αμέσως μετά την είσοδο στο σκληρό, και σε 2 μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες.

Οι βραχείες ακτινοειδείς αρτηρίες αρδεύουν τον οπίσθιο χοριοειδή και το πρόσθιο τμήμα του οπτικού νεύρου.. Η ίριδα, το ακτινωτό σώμα και τμήμα του περιφερικού χοριοειδούς αρδεύονται από τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται στην επιφάνεια του σκληρού, τον οποίον διαπερνούν στο επίπεδο του οριζοντίου μεσημβρινού. Επιπρόσθετα, η αγγείωση του πρόσθιου ραγοειδούς επιτελείται από τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι

οποίες προέρχονται από τους μυϊκούς κλάδους της οφθαλμικής αρτηρίας. Ακολουθούν την πορεία των ορθών μυών και αφού διαπεράσουν το σκληρό σχηματίζουν με τις μακρές οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες μέσα στο ακτινωτό σώμα το μείζονα αρτηριακό κύκλο της ίριδας, ο οποίος αρδεύει την ίριδα και το κυκλικό σώμα.

Τέλος, η φλεβική απορροή του ραγοειδούς εξυπηρετείται από τις περιδίνητες φλέβες που αρδεύουν το κυκλικό, την ίριδα και το χοριοειδή και τις πρόσθιες ακτινοειδείς φλέβες που απάγουν αίμα από τμήμα του ακτινωτού μυός. Οι περιδίνητες φλέβες είναι συνήθως 4 και αντιστοιχούν σε κάθε τεταρτημόριο. Καταλήγουν στην άνω και κάτω οφθαλμική φλέβα, οι οποίες εμφανίζουν πολλαπλές αναστομώσεις μεταξύ τους και εκβάλλουν στο σηραγγώδη κόλπο. Οι περιδίνητες φλέβες εξυπηρετούν και τη φλεβική κυκλοφορία του πρόσθιου ραγοειδούς, σε συνεργασία και με αναστομώσεις με επισκληρικές φλέβες, με τις οποίες απάγεται το υδατοειδές υγρό. Οι πρόσθιες ακτινοειδείς φλέβες πορεύονται μαζί με τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, συμβάλλουν στη φλεβική απορροή του πρόσθιου ραγοειδούς και εκβάλλουν στο φλεβικό δίκτυο των ορθών μυών του οφθαλμού. Γενικά στο φλεβικό δίκτυο του οφθαλμού δεν παρατηρούνται βαλβίδες⁹³.

3.1.3 Αγγείωση του οπτικού νεύρου

Η αγγείωση της περιοχής της οπτικής θηλής χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη μικροαρχιτεκτονική. Η πιο επιφανειακή στιβάδα του οπτικού νεύρου αρδεύεται από κλάδους της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς και σε παρουσία της, από κλάδους της θηλεωχρικής αρτηρίας⁹⁴.

Το κύριο όμως μέρος της αιμάτωσης επιτελείται από τους κλάδους των οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών. Έτσι, η προ-ηθμοειδική περιοχή και η περιοχή του ηθμοειδούς πετάλου αιματώνονται από κλάδους των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών και τον αρτηριακό κύκλο των Zinn και Haller.

Τέλος, η οπισθο-ηθμοειδική περιοχή τροφοδοτείται από το αγγειακό δίκτυο της λεπτής μήνιγγας, που προέρχεται από κλάδους των βραχέων οπίσθιων ακτινοειδών αρτηριών και τον αρτηριακό κύκλο των Zinn και Haller, ενώ συμμετέχουν και κλάδοι της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς. Η φλεβική αποχέτευση του οπτικού νεύρου επιτελείται από την κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς⁹⁵.

3.2 Αιμοδυναμική του οφθαλμού

Η αιμοδυναμική του οφθαλμού έχει αποτελέσει ισχυρό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια στην προσπάθεια κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών, αλλά και ανίχνευσης διαγνωστικών δοκιμασιών σε οφθαλμικές νόσους, όπως το γλαύκωμα, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς, η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι αγγειακές αποφράξεις του αμφιβληστροειδούς. Παράλληλα, η μελέτη της κυκλοφορίας στον οφθαλμό παρουσιάζει μοναδικές ιδιαιτερότητες, καθώς η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς μπορεί να είναι άμεσα ορατή. Επίσης, ο χοριοειδής αποτελεί τον χιτώνα του σώματος με τη μεγαλύτερη αιματική ροή ανά μονάδα όγκου και υποδέχεται το 85% της ολικής αιματικής ροής που παρέχεται στον οφθαλμό.

Στους περισσότερους ιστούς, η αιματική ροή (BF) εξαρτάται άμεσα από την αντίσταση R του αγγειακού δικτύου και τη διαφορά πίεσης στα άκρα του, που ανταποκρίνεται στην πίεση διήθησης ανάμεσα στο αρτηριακό και στο

φλεβικό σκέλος. Αντιθέτως, στον οφθαλμό, η πίεση διήθησης ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ αρτηριακής πίεσης στην οφθαλμική αρτηρία (P_0) και ΕΟΠ⁹⁶,

$$BF = (P_0 - \text{ΕΟΠ}) / R$$

Η πίεση στην οφθαλμική αρτηρία συχνά προσεγγίζεται με βάση τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και σε καθιστή θέση μπορεί να υπολογιστεί με βάση τον τύπο

$$P_0 = 2/3 \text{ ΜΑΠ} = 2/3 [\Delta\text{ΑΠ} + 1/3 (\Sigma\text{ΑΠ} - \Delta\text{ΑΠ})]$$

όπου ΔΑΠ και ΣΑΠ η διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση αντίστοιχα. Η ΕΟΠ αντιστοιχεί στην υδροστατική πίεση των ιστών του οφθαλμού. Η φλεβική πίεση είναι μεγαλύτερη ή ίση με την ΕΟΠ, ώστε να αποτρέπεται σύμπτωση των τοιχωμάτων των φλεβικών αγγείων. Η πίεση στα τριχοειδή είναι 5-10mmHg μεγαλύτερη της ΕΟΠ⁹⁷.

Εφόσον η πίεση διήθησης έχει άμεση σχέση με την ΕΟΠ, ο μόνος τρόπος η αιματική ροή να διατηρηθεί σταθερή, ενώ η ΕΟΠ αλλάζει, είναι να μεταβάλλεται αντίστοιχα και η αντίσταση του αγγειακού δικτύου, μία διαδικασία που ονομάζεται αυτορρύθμιση. Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη αυτορρύθμισης στον αμφιβληστροειδούς σε επίπεδα ΕΟΠ από 6-7mmHg έως 30mmHg^{98, 99, 100}. Εκτός των ορίων αυτών, η αιματική άρδευση του αμφιβληστροειδούς μειώνεται. Αντίστοιχα, τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς μπορούν να ανταποκρίνονται και σε μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η αιματική ροή¹⁰¹.

Η αυτορρύθμιση στον αμφιβληστροειδούς εξυπηρετείται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων, τα οποία εκκρίνουν αγγειοδραστικούς παράγοντες που επιδρούν στα λεία μυϊκά κύτταρα και τα περικύτταρα. Η αυτορρύθμιση στον αμφιβληστροειδούς φέρει χαρακτηριστικά

μυογενούς και μεταβολικού μηχανισμού. Επίσης νευρικά κύτταρα και κύτταρα γλοίας έχουν την ιδιότητα να επηρεάζουν τον τόνο των αμφιβληστροειδικών αγγείων (neurovascular coupling)¹⁰².

Τα αγγεία του χοριοειδούς διαθέτουν εκτεταμένη αυτόνομη εννεύρωση. Μάλιστα, ο ιδιαίτερα αγγειοβριθής αυτός χιτώνας του οφθαλμού έχει επιφορτιστεί επίσης με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της θερμοκρασίας του βολβού. Όσον αφορά την ικανότητα αυτορρύθμισης, πολλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν μία γραμμική σχέση μεταξύ της πίεσης διήθησης και της χοριοειδικής αιματικής ροής^{103, 104, 105}. Αντιθέτως, σε πειράματα σε πειραματόζωα και ανθρώπους έχει διαφανεί κάποια ικανότητα αυτορρύθμισης του χοριοειδούς^{106, 107, 108} και πιθανολογείται ότι υπεισέρχεται νευρογενής ή/και μυογενής μηχανισμός. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο χοριοειδής είναι ικανός να ανταπεξέρχεται καλύτερα σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, παρά σε αλλαγές της ΕΟΠ¹⁰⁹.

Τέλος, η οπτική θηλή διαθέτει ικανότητα αυτορρύθμισης, όπως και ο αμφιβληστροειδής^{110, 111}. Είναι σημαντικό όμως ότι δεν υπάρχει στην περιοχή αιματοαμφιβληστροειδικός φραγμός, που να προφυλάσσει από την επίδραση αγγειοδραστικών ουσιών, ορμονών ή και φαρμάκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

4.1 Ορισμός

4.2 Βιοχημικά Μονοπάτια

4.2.1 Ενεργοποίηση της οδού των πολυολών

4.2.2 Αύξηση παραγωγής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

4.2.3 Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)

4.2.4 Υπερενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης

4.3 Ταξινόμηση

4.4 Επιπλοκές

4.1 Ορισμός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα¹¹².

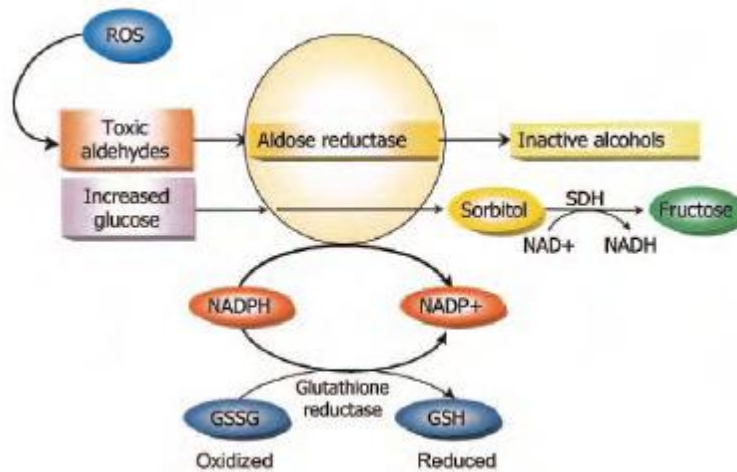
4.2 Βιοχημικά Μονοπάτια Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο πρώτος μηχανισμός πρόκλησης διαβητικών επιπλοκών που ανακαλύφθηκε ήταν η αυξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού της πολυόλης, που

περιγράφηκε το 1966. Δέκα χρόνια αργότερα στα τέλη της δεκαετίας του '70, ένας δεύτερος μηχανισμός που ανακαλύφτηκε ήταν η συσσώρευση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End - Products - AGEs). Στα τέλη της δεκαετίας του '80, προτάθηκε η υπερδραστηριότητα του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης C (Protein Kinase-C - PKC) και στα τέλη της δεκαετίας του '90 ανακαλύφτηκε το τέταρτο κομμάτι του παζλ, η αυξημένη ροή μέσω του μονοπατιού της εξοζαμίνης.

4.2.1. Ενεργοποίηση της οδού των πολυολών

Το κυτταροπλασματικό ένζυμο αναγωγή της αλδόζης προκαλεί αναγωγή της γλυκόζης σε σορβιτόλη. Το ανηγμένο φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NADPH) είναι το συνένζυμο αυτής της αντίδρασης, αλλά ταυτόχρονα και της αντίδρασης αναγωγής της γλουταθειόνης από το ένζυμο αναγωγή της γλουταθειόνης (Εικόνα 3). Λόγω της χαμηλής συγγένειας της γλυκόζης προς τη αναγωγή της αλδόζης, αυτή η οδός συμμετέχει πολύ λίγο στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε κατάσταση ευγλυκαιμίας. Όταν όμως η γλυκόζη περνά μέσα στο κύτταρο σε μεγάλες ποσότητες κατά τα επεισόδια υπεργλυκαιμίας, η δραστηριότητα της οδού της αναγωγή της αλδόζης γίνεται πιο έντονη. Κατά την αναγωγή μεγάλης ποσότητας γλυκόζης σε σορβιτόλη, αυτή η αντίδραση καταναλώνει περισσότερο NADPH ως συνένζυμο. Με τη μείωση της ποσότητας του NADPH, που αποτελεί σημαντικό σύστημα ενδοκυττάριας αντιοξειδωτικής άμυνας, η ανηγμένη γλουταθειόνη σιγά σιγά μειώνεται, κάνοντας έτσι το κύτταρο πιο ευάλωτο στο οξειδωτικό στρες (Εικόνα 3)¹¹³.



Εικόνα 3. Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα της οδού των πολυολών.

Η χρήση ποντικών γενετικά τροποποιημένων ώστε να απουσιάζει η δραστηριότητα της αναγωγάση της αλδόζης άνοιξε νέους ορίζοντες στην πιθανή συμμετοχή αυτού του ενζυμικού συστήματος στην ανάπτυξη της ΔΑ. Το συγκεκριμένο ένζυμο ταυτοποιήθηκε στα νευρογλοιακά κύτταρα με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Μετά από κατάλληλες διασταυρώσεις, τα ποντίκια *db/db* (διαβητικά) που ήταν φορείς της μετάλλαξης *AR*^{-/-} (απουσία γονιδίου αναγωγάση της αλδόζης) ήταν προστατευμένα κατά της απώλειας περικυτάρων, της ενεργοποίησης της αστρογλοίας, του οξειδωτικού στρες, και της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας¹¹⁴.

4.2.2. Αύξηση παραγωγής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

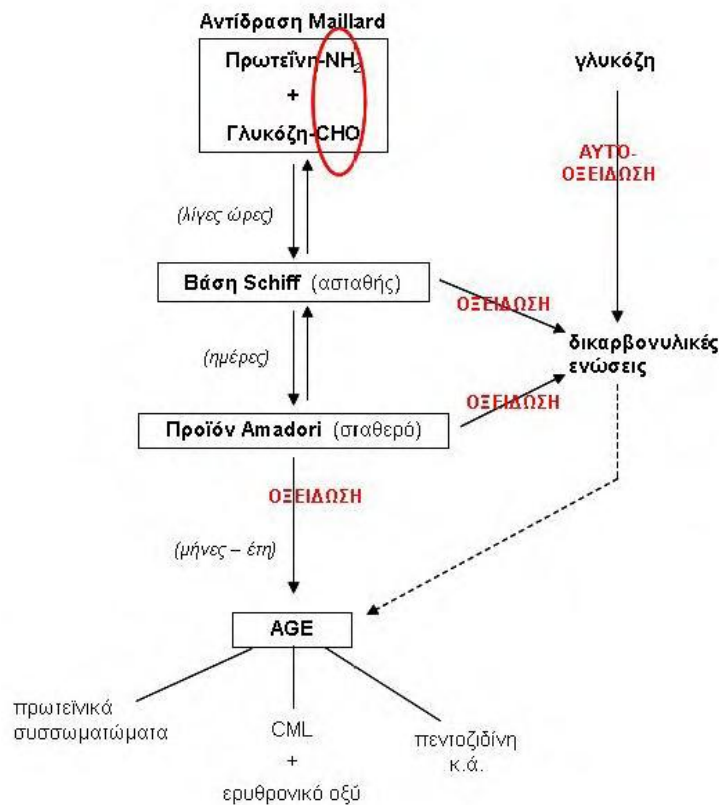
Τα AGEs έχουν ταυτοποιηθεί σε πολλούς διαβητικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του αμφιβληστροειδούς. Εναποθέσεις AGEs στο επίπεδο του αμφιβληστροειδούς έχουν εντοπιστεί σε αγγειακά δίκτυα και σε νευρογλοιακά κύτταρα, ανάλογα με τον τύπο των AGEs που ανιχνεύονται και τη διάρκεια της νόσου¹¹⁵. Η αρχική βιοχημική άποψη πρότεινε ότι τα AGEs ήταν

αποτέλεσμα μη ενζυμικών αντιδράσεων μεταξύ της γλυκόζης και των εξωκυττάρων πρωτεϊνών. Αυτή η αντίδραση περιγράφηκε το 1912 από τον Louis Maillard και ονομάζεται αντίδραση Maillard. Η αντίδραση Maillard στη πραγματικότητα δεν είναι μόνο μια αντίδραση αλλά μια σειρά μη ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν την αντίδραση καρβονυλικών ομάδων σακχάρων, όπως της γλυκόζης ή κάποιας άλλης δραστηκής αλδεΐδης, που έχει αναχθεί, με αμινομάδες πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων ή φωσφολιπιδίων, σχηματίζοντας βάσεις Schiff, ακολουθούμενες από ανακατατάξεις Amadori και οξειδωτικές τροποποιήσεις (γλυκοξειδώσεις) που επάγονται από την επίδραση ελευθέρων ριζών οξυγόνου¹¹⁶. Όμως, ο σχηματισμός των AGEs από τη γλυκόζη είναι πολύ πιο αργός από ό,τι ο ενδοκυττάριος σχηματισμός τους από τα πρόδρομά τους δικαρβονυλικά παράγωγα της γλυκόζης (Εικόνα 4). Είναι πιθανό επομένως ότι η αυξημένη ποσότητα γλυκόζης στον ενδοκυττάριο χώρο αποτελεί το έναυσμα για το σχηματισμό των AGEs τόσο στον ενδοκυττάριο όσο και στον εξωκυττάριο χώρο¹¹⁷.

Τα ενδοκυττάρια AGEs μπορούν να παραχθούν μέσω τριών ανεξάρτητων μηχανισμών:

- i) ενδοκυττάριας αυτο-οξειδωσης της γλυκόζης¹¹⁸ (Εικόνα 4),
- ii) αποσύνθεσης προϊόντων Amadori σε δικαρβονυλική 3-δεσοξυγλυκοζόνη (3-DG)¹¹⁹ (Εικόνα 4), και
- iii) κατακερματισμού και αποφωσφορυλίωσης των τριοζών 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης και φωσφορικής διυδροξυακετόνης με σχηματισμό μεθυλγλυοξάλης¹²⁰.

Μη ενζυμική γλυκοζυλίωση



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών και παραγωγής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).

Μια άλλη ουσία που προκύπτει από τις βιοχημικές αντιδράσεις που επιτελούνται στους διαβητικούς ιστούς είναι το προϊόν γλυκο-οξειδωσης Νε-καρβοξυ-μεθυλ-λυσίνη (CML), που σχηματίζεται μέσω οξειδωτικής αποκοπής (cleavage) της υδατανθρακικής ομάδας ενός προϊόντος Amadori, με σχηματισμό ερυθρονικού οξέος (Εικόνα 4)¹²¹.

Η CML, παρούσα επίσης στο μη διαβητικό αμφιβληστροειδή, αυξάνεται μέσα στις αγγειακές και νευρογλοιακές δομές του αμφιβληστροειδούς σε περίπτωση διαβήτη. Τα AGEs του τύπου 3-DG είναι παρόντα μόνο στις αγγειακές δομές κατά την έναρξη της ΔΑ. Όμως, τόσο η CML όσο και τα AGEs

του τύπου 3-DG ανευρίσκονται σε όλον τον αμφιβληστροειδή σε περίπτωση προχωρημένης ΔΑ στον άνθρωπο¹¹⁵.

Τα AGEs και τα ενδοκυττάρια πρόδρομα μόριά τους επιδρούν στους διαβητικούς ιστούς-στόχους με τριών ειδών αλληλεπιδράσεις:

- i) μεταβολή της λειτουργίας των πρωτεϊνών,
- ii) αλληλεπίδραση με τους κυτταρικούς υποδοχείς διαφόρων τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, και
- iii) παρεμβολή ανάμεσα στα μόρια μακροζωίας της διάμεσης ουσίας των κυττάρων και τους υποδοχείς της ουσίας αυτής.

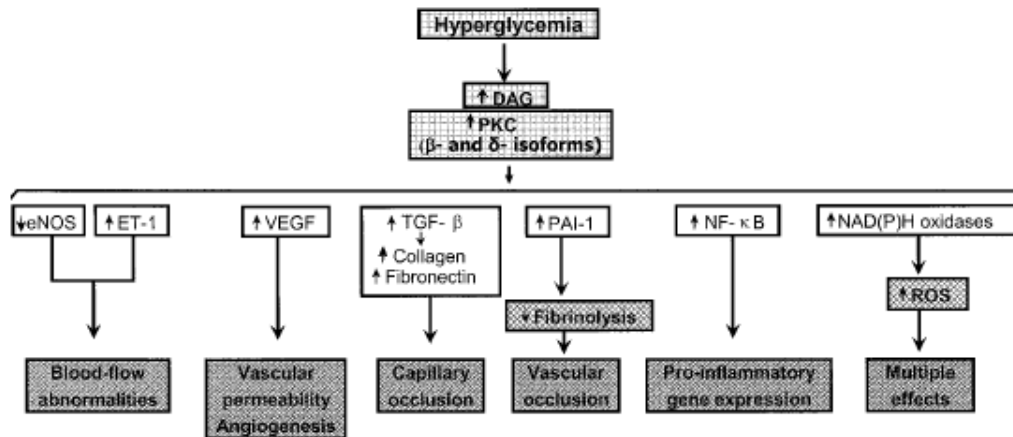
Διάφοροι αναστολείς των AGEs έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους. Οι μελέτες αυτές έδειξαν δομική και λειτουργική βελτίωση ορισμένων χαρακτηριστικών της ΔΑ, όπως της απώλειας περικυττάρων και της παρουσίας μικροανευρυσμάτων και ακυτταρικών τριχοειδών^{115, 122}.

4.2.3 Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C

Η περίσσεια της ενδοκυττάριας γλυκόζης μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση ορισμένων μελών της οικογένειας των πρωτεϊνικών κινασών C μέσω *de novo* σύνθεσης ενός δευτέρου αγγελιοφόρου προερχόμενου από τα λιπίδια, της διακυλογλυκερόλης (DAG), που παράγεται από τη φωσφορική διυδροξυακετόνη, ένα ενδιάμεσο προϊόν της γλυκόλυσης, περνώντας από διαδικασίες αναγωγής και ακυλίωσης (Εικόνα 4.2).

Η DAG ενεργοποιεί κυρίως τις PKC β και δ, αλλά ειδικά στον αμφιβληστροειδή και τις PKC α και ε. Η ενεργοποίηση της PKC προκαλεί πολλαπλές μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση, που οδηγούν σε διαταραχή της αιματικής ροής και της αγγειακής διαπερατότητας μέσω αγγειοδραστικών μορίων

όπως είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η ενδοθηλίνη-1 και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας VEGF¹²³ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Συνέπειες της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) από την υπεργλυκαιμία.

Σε πειραματικό μοντέλο παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας προκληθείσης από υποξία, ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να υπερεκφράζουν την PKC-β ανέπτυξαν περίπου 2,5 φορές συχνότερα νεοαγγεία αμφιβληστροειδούς σε σχέση με ποντίκια χωρίς γενετική τροποποίηση, ενώ τα ποντίκια που υποβλήθηκαν σε γενετική κατάργηση του γονιδίου της PKC-β εμφάνισαν λιγότερο από 50% νεοαγγείωση αμφιβληστροειδούς σε σχέση με τα ποντίκια χωρίς γενετική τροποποίηση¹²⁴.

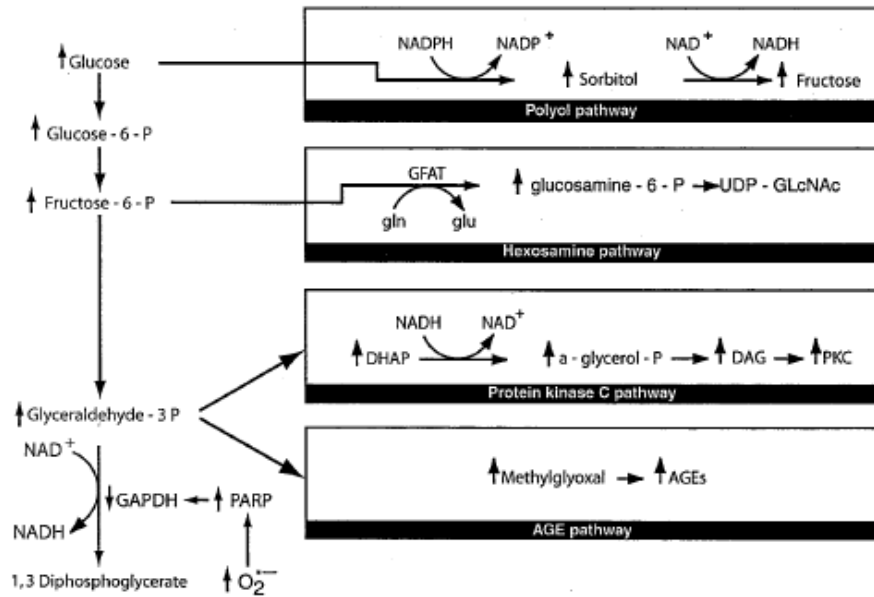
Χορηγώντας ειδικούς αναστολείς της PKC-β από το στόμα σε αρουραίους με υπεργλυκαιμία, αποδείχτηκε ότι η ενεργοποίηση της PKC από την υπεργλυκαιμία μπορεί να ανασταλεί με τρόπο δόσοεξαρτώμενο, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της αιματικής ροής του αμφιβληστροειδούς¹²⁵. Επίσης, σε προκλινικό μοντέλο νεοαγγείωσης αμφιβληστροειδούς προκληθείσης από

φωτοπηξία σε χοίρους, η αναστολή της PKC-β επέτρεψε μείωση της παραγωγικής διαδικασίας κατά 50% περίπου¹²⁶.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η PKC θα μπορούσε να αποτελέσει έναν θεραπευτικό στόχο σε ασθενείς με ΔΑ. Η ρουβοξισταυρίνη, ο αναστολέας της PKC-β που χορηγείται από το στόμα, χορηγούμενη σε ασθενείς με μη παραγωγική ΔΑ, επέτρεψε τη μείωση της απώλειας όρασης, τον περιορισμό της ανάγκης για φωτοπηξία και τη μείωση της επιδείνωσης του οιδήματος της ωχράς¹²⁷.

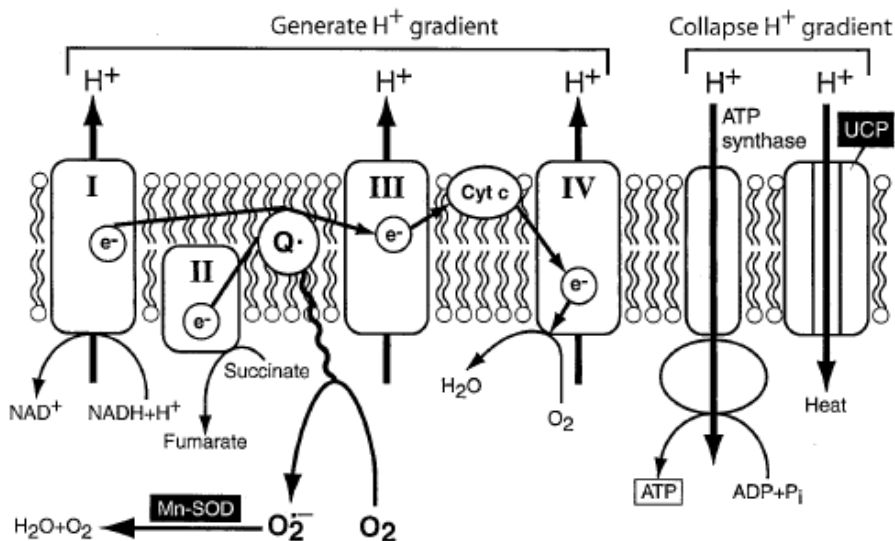
4.2.4 Υπερενεργοποίηση της οδού της εξοζαμίνης

Πρόσφατα διατυπώθηκε μια νεωτεριστική άποψη για την πρόκληση μικροαγγειοπάθειας από την υπεργλυκαιμία. Πρόκειται για τις αλληλεπιδράσεις των παραπάνω παθοβιοχημικών οδών και της οδού ενεργοποίησης της εξοζαμίνης^{128, 129} (Εικόνα 6). Αυτή η καινούργια άποψη βασίζεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα που εκτίθενται σε μεγάλες ποσότητες γλυκόζης στο περιβάλλον τους, όπως για παράδειγμα τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιούν την οδό της γλυκόλυσης και τον κύκλο του Krebs.



Εικόνα 6. Η ενοποιημένη θεωρία. Η μιτοχονδριακή υπερπαραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) ενεργοποιεί 4 κύριες οδούς υπεργλυκαιμικής βλάβης με αναστολή της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH).

Οι ανωτέρω περιγραφείσες αλληλεπιδράσεις δίνουν γένεση σε δότες ηλεκτρονίων, δημιουργώντας μεγάλη διαφορά ηλεκτροχημικού δυναμικού διαμέσου της έσω μεμβράνης των μιτοχονδρίων, παρατείνοντας το χρόνο ημιζωής των μεσολαβητών παραγωγής ανιόντος υπεροξειδίου, όπως είναι το ισοένζυμο Q. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της παραγωγής ανιόντος υπεροξειδίου από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων του μιτοχονδρίου¹³⁰ (Εικόνα 7). Το γεγονός αυτό προκαλεί τεράστια μείωση της δραστηριότητας του γλυκολυτικού ενζυμικού συστήματος της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH), με αποτέλεσμα τη συσσώρευση γλυκολυτικών μεταβολιτών που έχουν παραχθεί προηγουμένως, όπως σορβιτόλης.



Εικόνα 7. Παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου (O_2^-) από τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων σε υπεργλυκαιμία. Σημειώνεται παράλληλα ότι η υπεροξειδική δισμουτάση του μαγγανίου (Mn-SOD) συμμετέχει στην αντιοξειδωτική άμυνα του κυττάρου αδρανοποιώντας το ανιόν υπεροξειδίου.

Η μεθυλ-γλυοξάλη, σημαντικό ενδοκυττάριο AGEs, μπορεί επίσης να συσσωρευτεί ως απάντηση στην υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα μιτοχόνδρια, προκαλώντας απόπτωση στα περικύτταρα του αμφιβληστροειδούς¹³¹. Η συσσώρευση αυτή αντανακλά την αύξηση της ποσότητας των φωσφορικών τριοζών ως αποτέλεσμα της αναστολής της γλυκόλυσης στο επίπεδο της GAPDH. Το ίδιο συμβαίνει και στην οδό της PKC, όπου η παραγωγή του μορίου που την ενισχύει, δηλαδή της DAG, επιταχύνεται μέσω της γλυκολυτικής φωσφορικής διυδροξυακετόνης.

Ο περιορισμός της μιτοχονδριακής υπερπαραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου μπόρεσε να επιτευχθεί σε πειραματικό επίπεδο με αύξηση της έκφρασης της υπεροξειδικής δισμουτάσης του μαγγανίου (Mn-SOD) σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια. Στα ποντίκια αυτά μπόρεσε να προληφθεί η μείωση

της ανηγμένης γλουταθειόνης και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του αμφιβληστροειδούς, παράλληλα με τον περιορισμό της παραγωγής νιτροτυροσίνης και 8-υδροξυ-2-δεσοξυγουανοσίνης. Οι διαταραχές αυτές, που είχαν διαπιστωθεί στα ληφθέντα δείγματα διαβητικού αμφιβληστροειδούς, ήταν σημαντικά βελτιωμένες μετά από αύξηση της έκφρασης της Mn-SOD, υποδηλώνοντας ότι η Mn-SOD πρέπει να συμμετέχει στους μηχανισμούς προστασίας του αμφιβληστροειδούς από τις οξειδωτικές βλάβες που προκαλούνται από το σακχαρώδη διαβήτη¹³².

4.3 Ταξινόμηση

Η παρούσα ταξινόμηση που ισχύει από το 1997 κατατάσσει το ΣΔ σε τέσσερις κατηγορίες¹³³:

- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1: Οφείλεται σε καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται 0.6 - 2.6‰ και η επίπτωσή του, σε άτομα ηλικίας ≤ 15 ετών, 9.7 - 49.0/100000 ετών/κατ' έτος. Στην Ελλάδα η επίπτωση είναι 9.7/100000/κατ' έτος¹³⁴.

- Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2: Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς ανταπόκρισης του β-κυττάρου για την έκκριση της ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται 5-10%. Στην Ελλάδα έχει τριπλασιασθεί τα τελευταία 35 χρόνια και σήμερα κυμαίνεται περί το 8%¹³⁴.

- Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης: Ορίζεται ή διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας $>92\text{mg/dl}$, υπό την προϋπόθεση ότι κατά την έναρξη της κύησης δεν διαγιγνώσκεται ή ύπαρξη επίσημου ΣΔτ2 (γλυκόζη νηστείας $>126\text{mg/dl}$). Η συχνότητα του ΣΔΚ κυμαίνεται περί το 18% επί του συνόλου των κυήσεων¹³⁴.

- Άλλοι ειδικοί τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη: Οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά. Εξ αυτών ιδιαίτερη σημασία έχει ο όψιμου έναρξης διαβήτης των νέων τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ο οποίος είναι μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, στην οποία υπάρχει ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, με κάθετη προσβολή 2 τουλάχιστον προηγούμενων γενεών (π.χ. παππούς, πατέρας) και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο¹³⁴.

4.4 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες¹³⁵. Οξείες επιπλοκές:

- υπογλυκαιμία (τα συμπτώματα επέρχονται όταν το σάκχαρο αίματος πέφτει κάτω του $30 - 40\text{mg/dl}$, συνίστανται σε αστάθεια, ταχυκαρδία, τρόμο, ωχρότητα, εφίδρωση, διαταραχή όρασης και ομιλίας κ.α.) επί μη αναστροφής μπορεί να οδηγήσει σε κώμα, ενώ, παρατεταμένη υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλικές διαταραχές, επιληψία και θάνατο.

- φαινόμενο της αυγής (χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία κατά τις πρώτες πρωινές ώρες)

- κώμα (χαρακτηρίζεται από απώλεια συνείδησης και έλλειψη αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα). Διακρίνουμε το κώμα με κέτωση (ύπαρξη κετονικών σωμάτων στα ούρα και το αίμα) που συμβαίνει σε νεαρούς διαβητικούς και το κώμα χωρίς κέτωση που συμβαίνει σε ηλικιωμένους και, συνήθως, είναι βαριάς μορφής και χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση, γλυκοζουρία, υπερνατριαιμία.

Χρόνιες επιπλοκές:

- Η μικροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια. Πρόκειται για δομικές αλλοιώσεις της βασικής μεμβράνης των μικρών αγγείων και των τριχοειδών (πάχυνση), με αποτέλεσμα τη μείωση της άρδευσης των ιστών. Οι επιπτώσεις αφορούν σε όλους τους ιστούς, αλλά κυρίως τους οφθαλμούς, τους νεφρούς, και το νευρικό ιστό.

- Η μακροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών, των καρωτίδων, της αορτής, και των περιφερικών αρτηριών, που αναφέρονται και με το γενικό όρο καρδιοαγγειακή νόσος. Ο όρος περιγράφει τη διαταραχή της μακροκυκλοφορίας λόγω αθηροσκλήρωσης (κυρίως), διαταραχών των παραγόντων του αίματος, και αλλοιώσεων στα αρτηριακά τοιχώματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

5.1 Επιδημιολογία

5.1.1 Επιδημιολογία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

5.1.2 Επιδημιολογία τύφλωσης από σακχαρώδη διαβήτη

5.2 Παράγοντες κινδύνου

5.3 Παθογένεια

5.3.1 Μικροαγγειακή διαρροή

5.3.2 Μικροαγγειακή απόφραξη

5.4 Φυσική πορεία

5.5 Ταξινόμηση

5.6 Πρόγνωση

5.1 Επιδημιολογία

5.1.1 Επιδημιολογία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Ο επιπολασμός της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί πριν από τα 30 έτη ηλικίας κυμαίνεται από 47% ως 75% ανάλογα με τις μελέτες, ενώ ο επιπολασμός της παραγωγικής ΔΑ κυμαίνεται από 10% ως 23%^{136, 137, 138, 139, 140, 141, 142}. Στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν υπογλυκαιμικά φάρμακα από το στόμα, ο επιπολασμός της ΔΑ κυμαίνεται από 17% ως 65%, ενώ αυτός της παραγωγικής ΔΑ από 1,4% ως 8,8%. Αντίθετα, στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν ινσουλίνη, ο επιπολασμός της ΔΑ και της παραγωγικής ΔΑ είναι αυξημένος και

προσεγγίζει τα ποσοστά του επιπολασμού που παρατηρούνται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

Οι διαφορές του επιπολασμού ανάμεσα στις μελέτες οφείλονται εν μέρει στη μέθοδο που υιοθετείται για την εντόπιση της ΔΑ. Η οφθαλμοσκόπηση είναι γενικά πιο ευαίσθητη από τη μέθοδο αναφοράς, που είναι η στερεοσκοπική φωτογράφιση των 7 πεδίων του βυθού του ματιού. Σε μια σύνθεση πρόσφατων μελετών που διενεργήθηκαν στο γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ΔΑ στις ΗΠΑ εκτιμήθηκε στο 40,3%, και αυτός των σοβαρών μορφών ΔΑ που απειλούν το όραση στο 8,2%¹⁴³.

Η επίπτωση της ΔΑ στα 4 και στα 10 έτη διερευνήθηκε στη μελέτη **Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WEDRS)**, που διενεργήθηκε στο γενικό πληθυσμό του Wisconsin των ΗΠΑ^{144, 145, 146}. Σε αυτήν τη μελέτη, η αθροιστική επίπτωση της ΔΑ στα 4 έτη ήταν περίπου 60% για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και περίπου 40% για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η αθροιστική επίπτωση της παραγωγικής ΔΑ στα 4 έτη ήταν 10,5% και 5% για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και 2 αντίστοιχα. Σε πιο πρόσφατες μελέτες, που αναφέρονται σε διαβητικούς των οποίων ο διαβήτης διαγνώστηκε προς το τέλος της δεκαετίας του 1980, τα ποσοστά της επίπτωσης της ΔΑ είναι πιο χαμηλά. Έτσι, στη μελέτη **Blue Mountains Eye Study** από την Αυστραλία, στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 η αθροιστική επίπτωση της ΔΑ στα 5 έτη ήταν 22,2%, ενώ η αθροιστική επίπτωση της παραγωγικής ΔΑ ήταν 4,1%¹⁴⁷. Στη μελέτη **Liverpool Diabetic Eye Study**, η αθροιστική επίπτωση των σοβαρών μορφών ΔΑ που απειλούν την όραση σε ασθενείς χωρίς ΔΑ αρχικά ήταν 3,9% τόσο στους διαβητικούς τύπου 1 όσο και στους διαβητικούς τύπου 2^{148, 149}. Οι

αριθμοί αυτοί αντανακλούν μια καλύτερη αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών και μια πιο εντατική ρύθμιση του σακχάρου τα νεότερα χρόνια.

5.1.2. Επιδημιολογία τύφλωσης από σακχαρώδη διαβήτη

Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες δεν υπάρχουν αξιόπιστες πληροφορίες για τον επιπολασμό και την επίπτωση της τύφλωσης από σακχαρώδη διαβήτη, κυρίως εξαιτίας της έλλειψης καταχώρησής της. Εντούτοις, η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών αναφέρει τη ΔΑ ανάμεσα στις 5 πρώτες αιτίες τύφλωσης, μαζί με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, το γλαύκωμα, τον καταρράκτη και την εκφυλιστική μυωπία. Η ΔΑ εμφανίζεται ως η πρώτη αιτία τύφλωσης πριν από την ηλικία των 50 ετών¹⁵⁰.

Οι καλύτερες εκτιμήσεις του επιπολασμού της τύφλωσης από σακχαρώδη διαβήτη προέρχονται από κοινοτικές μελέτες της Ευρώπης και από τις ΗΠΑ, κυρίως από τη μελέτη WEDRS. Η WEDRS αναφέρει επιπολασμό τύφλωσης λόγω ΔΑ στο 3,6% των διαβητικών ασθενών τύπου 1 και στο 1,6% των διαβητικών ασθενών τύπου 2¹⁵⁰. Στην Ευρώπη, η μελέτη **EURODIAB Study**, πολυκεντρική επιδημιολογική έρευνα που διεξάχθηκε σε 3250 διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 προερχόμενους από 31 ευρωπαϊκά νοσοκομειακά διαβητολογικά κέντρα, αναφέρει επιπολασμό τύφλωσης 2,3%¹³⁹. Η επίπτωση της τύφλωσης από διαβήτη μελετήθηκε επίσης στη μελέτη WEDRS. Η ετήσια επίπτωση τύφλωσης από διαβήτη ήταν 3,3/100.000 κάτοικοι¹⁵¹. Πολύ διαφορετικοί αριθμοί επιπολασμού και επίπτωσης τύφλωσης λόγω διαβήτη ανευρίσκονται σε χώρες με προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου. Πράγματι, η συστηματική ανίχνευση της ΔΑ με προγράμματα επιτρέπει τη μείωση σχεδόν στο μηδέν της ετήσιας επίπτωσης της τύφλωσης λόγω διαβήτη^{152, 153}.

5.2 Παράγοντες κίνδυνου

Πολλοί παράγοντες κίνδυνου ενέχονται στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ΔΑ (Πίνακας 2). Οι πιο σημαντικοί από αυτούς είναι η **διάρκεια του διαβήτη** και η **υπεργλυκαιμία**^{136,137,144,145,147, 154}. Οι μελέτες Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) και United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) αναφέρουν σαφή ευεργετική επίδραση της καλής ρύθμισης του σακχάρου τόσο στην επίπτωση όσο και στην εξέλιξη της ΔΑ^{155, 156}.

Ωστόσο, παρατηρείται συχνά επιδείνωση της ΔΑ κατά τους πρώτους μήνες βελτίωσης της ρύθμισης του σακχάρου στο αίμα με χορήγηση ινσουλίνης και στους δύο τύπους του διαβήτη^{156, 157, 158, 159, 160}. Πολλοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί: η ρήξη του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού μέσω ενεργοποίησης των αυξητικών παραγόντων VEGF και HIF-1α¹⁶¹, αθηρωματογενής και θρομβογενής δράση της ινσουλίνης¹⁶², διέγερση αποπτωτικών διεργασιών στα αγγειακά κύτταρα και τους νευράξονες¹⁶³, επιβάρυνση των νευρώνων από συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια¹⁶⁴, και απότομη αύξηση της ταχύτητας του αίματος μέσα στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς¹⁶⁵ με δευτερογενή αύξηση της ενδοθηλίνης-1¹⁶⁶.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα εμφανίζουν επίσης σχέση ανάμεσα στον έλεγχο της **αρτηριακής πίεσης** και τη ΔΑ^{136,145}. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 ήταν σαφώς ευεργετική, διότι επέτρεψε τη μείωση της επίπτωσης των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 37%, της εξέλιξης της ΔΑ κατά 34% και της απώλειας όρασης κατά 47% στα 9 έτη¹⁶⁷. Επίσης, από τη μελέτη των Hovind και συν. φάνηκε ότι η μείωση της επίπτωσης της ΔΑ στα 10 έτη οφειλόταν κατά μεγάλο μέρος σε σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με πρώιμη

εγκατάσταση αντιϋπερτασικής αγωγής, κυρίως με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II¹⁶⁸.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ή εξέλιξης της ΔΑ που αναφέρονται είναι η ύπαρξη **νεφροπάθειας**¹⁶⁹, η **υπερλιπιδαιμία**^{154, 170, 171}, η **παχυσαρκία**^{172, 173, 174, 175} και η **εφηβεία**^{144, 176}. Τέλος, η **εγκυμοσύνη** επιβαρύνει τη φυσική πορεία της ΔΑ^{177, 178, 179, 180}. Ο κίνδυνος επιβάρυνσης της ΔΑ είναι μεγαλύτερος στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, ενώ σημειώνεται βελτίωση μετά τον τοκετό^{181, 182, 183, 184}. Σε περίπτωση παραγωγικής ΔΑ που συμβαίνει κατά την κύηση, η πλήρης υποστροφή της μετά τον τοκετό είναι δυνατή αλλά συμβαίνει εξαιρετικά σπάνια. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιβαρύνεται η ΔΑ κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχουν διευκρινιστεί.

1. Ο χρόνος , ως ηλικία έναρξης του σακχαρώδη διαβήτη, ως διάρκεια και ως προσδόκιμο επιβίωσης
2. Η υπεργλυκαιμία
3. Η εγκυμοσύνη (ιδίως στην παραγωγική ΔΑ και το διαβήτη τύπου 1)
4. Η αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
5. Η υπέρταση (ιδιοπαθής ή νεφρογενής)
6. Η λευκωματινουρία και η προσβολή των νεφρών
7. Η θεραπεία με ινσουλίνη
8. Το βάρος του σώματος και η παχυσαρκία
9. Η υπερλιπιδαιμία
10. Τοπικοί στον οφθαλμό παράγοντες ή νοσήματα

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ).

5.3 Παθογένεια

Η ΔΑ είναι μικροαγγειοπάθεια που προσβάλλει τα προτριχοειδικά αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς. Μπορεί όμως να προσβληθούν και τα μεγάλα αγγεία. Η αμφιβληστροειδοπάθεια που προκύπτει φέρει τα χαρακτηριστικά μικροαγγειακής διαρροής και μικροαγγειακής απόφραξης.

5.3.1 Μικροαγγειακή διαρροή

Τα κυτταρικά στοιχεία του τοιχώματος των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς αποτελούνται από ενδοθηλιακά κύτταρα και από περικύτταρα. Οι στενές συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων αποτελούν τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό. Τα περικύτταρα περιβάλλουν τα τριχοειδή και θεωρούνται ότι είναι υπεύθυνα για την ανατομική ακεραιότητα του τοιχώματός τους. Στα υγιή άτομα αντιστοιχεί ένα περικύτταρο για κάθε ενδοθηλιακό κύτταρο, ενώ στους διαβητικούς ασθενείς υπάρχει μείωση του αριθμού των περικυττάρων. Αυτή η μείωση του αριθμού των περικυττάρων πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για τη διάταση του τοιχώματος των τριχοειδών και τη ρήξη του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη διαρροή συστατικών του πλάσματος εντός του αμφιβληστροειδούς. Τοπικές διατάσεις του τοιχώματος των τριχοειδών δημιουργούν επίσης σακοειδείς ανευρύσματα, τα μικροανευρύσματα. Τα μικροανευρύσματα μπορούν είτε να διαρρέουν είτε να θρομβώνονται.

Τα επακόλουθα της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας είναι η αιμορραγία και το οίδημα του αμφιβληστροειδούς, το οποίο μπορεί να είναι διάχυτο ή εντοπισμένο.

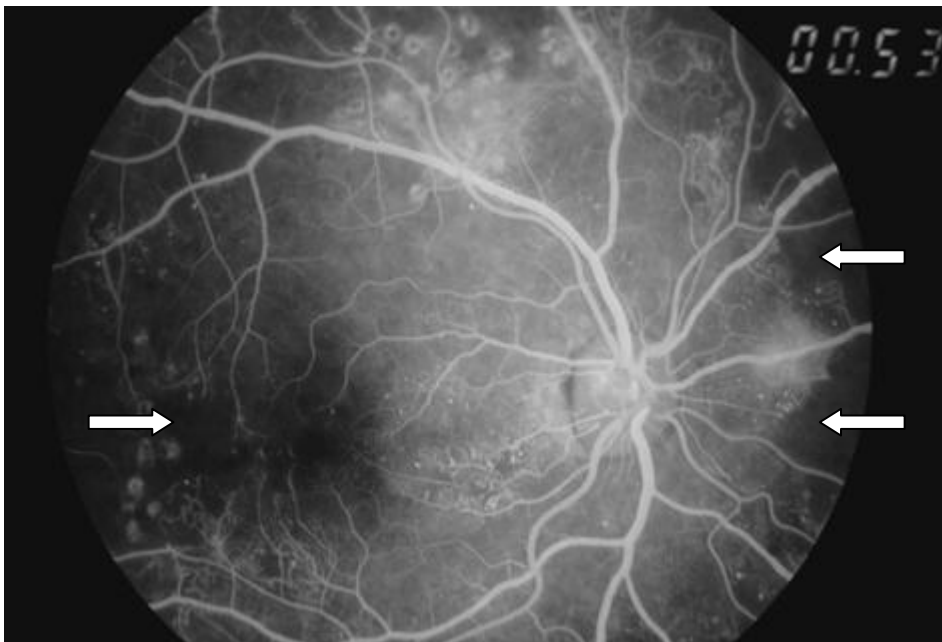
Το διάχυτο οίδημα του αμφιβληστροειδούς προκαλείται από εκτεταμένη τριχοειδική διάταση και διαρροή. Το εντοπισμένο οίδημα του αμφιβληστροειδούς προκαλείται από εστιακή διαρροή από μικροανευρύσματα και διεσταλμένα τριχοειδή κατά τμήματα. Το χρόνιο εντοπισμένο οίδημα του αμφιβληστροειδούς οδηγεί στην εναπόθεση σκληρών εξιδρωμάτων στο όριο μεταξύ υγιούς και οιδηματώδους αμφιβληστροειδούς. Τα εξιδρώματα αυτά, που αποτελούνται από λιποπρωτεΐνες και από μακροφάγα γεμάτα λιπίδια, περιβάλλουν συνήθως κυκλοτερώς τις διαρρέουσες μικροαγγειακές αλλοιώσεις. Σε μερικούς οφθαλμούς απορροφώνται αυτόματα μετά από περίοδο μηνών ή ετών, είτε διαμέσου των πέριξ υγιών τριχοειδών είτε δια φαγοκυτταρώσεως του λιποειδικού περιεχομένου τους. Σε άλλες περιπτώσεις περαιτέρω χρόνια εξαγγείωση οδηγεί σε αύξηση των εξιδρωμάτων και στην εναπόθεση χοληστερίνης¹⁸⁵.

5.3.2 Μικροαγγειακή απόφραξη

Το επακόλουθο της απόφραξης των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς είναι η αμφιβληστροειδική ισχαιμία, η οποία με τη σειρά της δημιουργεί αμφιβληστροειδική υποξία. Οι περιοχές τριχοειδικής απόφραξης εμφανίζονται στη φλουοραγγειογραφία ως υποφθορίζουσες περιοχές τριχοειδικής ερήμωσης ή “μη διήθησης” (capillary nonperfusion) (Εικόνα 8). Αρχικά οι περιοχές αυτές εντοπίζονται στη μέση περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Τα δύο κύρια αποτελέσματα της υποξίας που προκύπτει είναι η δημιουργία αρτηριοφλεβικών αναστομών και η νεοαγγείωση.

Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις συνοδεύονται από σημαντική τριχοειδική απόφραξη, που εκτείνεται από τα φλεβίδια προς τα αρτηρίδια. Καθόσον δεν είναι σαφές κατά πόσο οι αλλοιώσεις αυτές αποτελούν νέα αμφιβληστροειδικά αγγεία ή προϋπάρχοντα αγγεία που διαστέλλονται, συχνά αναφερόμαστε σε αυτές με τον όρο ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (intraretinal microvascular abnormalities ή IRMAs).

Η νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς προκαλείται από την έκλυση αγγειογενετικών ουσιών (κυρίως του αυξητικού παράγοντα VEGF), οι οποίες παράγονται από τον υποξαιμικό αμφιβληστροειδούς σε μια προσπάθεια να επαναγγειώσει υποξυγοναιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς. Η νεοαγγείωση προάγεται επί του αμφιβληστροειδούς και της κεφαλής του οπτικού νεύρου (παραγωγική ΔΑ) και επί της ίριδας (ερύθρωση ίριδας)¹⁸⁵.



Εικόνα 8. Φλουοραγγειογραφία δεξιού οφθαλμού γυναίκας 28 ετών με σοβαρή μη παραγωγική (προπαραγωγική) διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Διακρίνονται εκτεταμένες υποφθορίζουσες περιοχές τριχοειδικής ερήμωσης ή “μη διήθησης” (capillary nonperfusion) (βέλη).

5.4 Φυσική πορεία

Η ΔΑ εξελίσσεται από την ήπια μη παραγωγική μορφή (που προκαλείται από αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα και διαρροή) στη μέτρια και σοβαρή μη παραγωγική ΔΑ (που προκαλείται από μικροαγγειακή απόφραξη) και, στη συνέχεια, στην παραγωγική μορφή της ΔΑ (που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νέων αγγείων επί του αμφιβληστροειδούς και επί της οπίσθιας υαλοειδικής επιφάνειας). Οίδημα της ωχράς κηλίδας, που χαρακτηρίζεται από αμφιβληστροειδική πάχυνση λόγω μικροαγγειακής διαρροής, μπορεί να συμβεί σε όλα τα στάδια της ΔΑ. Όπως αναφέρθηκε, η κύηση, η εφηβεία, η κακή ρύθμιση του σακχάρου, η αρτηριακή υπέρταση και η εγχείρηση καταρράκτη είναι ικανές να επιταχύνουν την εμφάνιση αυτών των αλλοιώσεων.

5.5 Ταξινόμηση

Πολλά συστήματα ταξινόμησης της ΔΑ έχουν προταθεί μέχρι σήμερα και έχουν διαδεχθεί το ένα το άλλο. Οι πρώτες ταξινομήσεις ήταν ποιοτικές και βασίζονταν στη φυσική πορεία της ΔΑ όπως προέκυπτε από την κλινική εμπειρία. Έτσι, η κλασική ταξινόμηση που είχε επικρατήσει και που χρησιμοποιούταν μέχρι πρόσφατα ήταν η διαίρεση κατά σειρά βαρύτητας σε **ΔΑ υποστρώματος**, σε **προπαραγωγική ΔΑ** και σε **παραγωγική ΔΑ**. Η πρόοδος όμως της θεραπείας της ΔΑ και ιδιαίτερα η εισαγωγή της φωτοπηξίας με λέιζερ κατέστησαν απαραίτητη την ανάπτυξη μελετών με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των νέων θεραπειών. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη, εδώ και 25 χρόνια περίπου, ημι-ποσοτικών συστημάτων ταξινόμησης, με το πιο πρόσφατο να αποτελεί το σύστημα της μελέτης Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), που παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα

3¹⁸⁶,¹⁸⁷. Στο σύστημα αυτό, η ήπια και η μέτρια μορφή μη παραγωγικής ΔΑ αντιστοιχούν αδρά στη ΔΑ υποστρώματος, ενώ η σοβαρή μορφή μη παραγωγικής ΔΑ αντιστοιχεί στην προπαραγωγική ΔΑ¹⁸⁵.

Η μελέτη ETDRS αξιολόγησε, μεταξύ άλλων, τον κίνδυνο εξέλιξης σε παραγωγική ΔΑ υψηλού κινδύνου σε συνάρτηση με το στάδιο της ΔΑ κατά την είσοδο στη μελέτη. Ο κίνδυνος αυτός στα 5 έτη αυξάνεται με την επιδείνωση της ΔΑ και περνά από ένα 15% σε περίπτωση ήπιας μη παραγωγικής ΔΑ σε ένα 70% σε περίπτωση σοβαρής μη παραγωγικής ΔΑ ή ήπιας έως μέτριας παραγωγικής ΔΑ¹⁸⁸.

Στάδιο βαρύτητας ΔΑ	Ορισμός
Απουσία αμφ/πάθειας	Απουσία διαβητικών αλλοιώσεων
Ήπια ΜΠΔΑ	Μόνο μικροαγγειώματα, ή μικροαγγειώματα με σκληρά εξιδρώματα, μαλακά εξιδρώματα ή/και ήπιες αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς
Μέτρια ΜΠΔΑ	Μικροαγγειώματα με ήπιες ή μέτριες IRMA, μέτριες ή σοβαρές αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, ή κομβολογιοειδείς φλέβες σε μόνο 1 τεταρτημόριο
Σοβαρή ΜΠΔΑ	Σοβαρές αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς σε 4 τεταρτημόρια, ή κομβολογιοειδείς φλέβες σε τουλάχιστον 2 τεταρτημόρια, ή σοβαρές IRMA σε τουλάχιστον 1 τεταρτημόριο
Ήπια ΠΔΑ	NVE μεγέθους < ½ επιφάνειας οπτικού δίσκου σε 1 ή περισσότερα τεταρτημόρια
Μέτρια ΠΔΑ	NVE μεγέθους ≥ ½ επιφάνειας οπτικού δίσκου σε 1 ή περισσότερα τεταρτημόρια, ή NVD μεγέθους < 1/4-1/3 της επιφάνειας του οπτικού δίσκου
ΠΔΑ υψηλού κινδύνου	NVD μεγέθους ≥ 1/4-1/3 της επιφάνειας του οπτικού δίσκου ή/και αιμορραγία στο υαλώδες σώμα

ΜΠΔΑ = μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

ΠΔΑ = παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

IRMA = ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες

NVE = νεοαγγείωση μακριά από τον οπτικό δίσκο

NVD = νεοαγγείωση πάνω στον οπτικό δίσκο ή μέσα σε 1 διάμετρο δίσκου απόσταση από το δίσκο

Πίνακας 3. Ταξινόμηση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ).

5.6 Πρόγνωση

Η ΔΑ είναι η κύρια αιτία μόνιμης τύφλωσης στους ασθενείς της εργασιακά ενεργού ηλικίας στο βιομηχανοποιημένο κόσμο¹⁸⁹. Για ορισμένους τύπους ΔΑ (π.χ. παραγωγική ΔΑ), αποτελεσματική θεραπεία με λέιζερ φωτοπηξία είναι διαθέσιμη για περισσότερο από 25 έτη. Επίσης, το οίδημα της ωχράς κηλίδας, που είναι πιο σύνηθες στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση και επομένως μπορεί να υφίσταται ήδη κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ΔΑ. Η ενδοϋαλοειδική έγχυση αντι-αγγειογενετικού παράγοντα αποτελεί σημαντικό στοιχείο της θεραπείας της διαβητικής ωχροπάθειας. Επίσης, ο προσυμπτωματικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών για πρώιμα σημεία ΔΑ, που είναι θεραπεύσιμα, βελτιώνει την πρόγνωση όσον αφορά την όραση και αποτελεί αναγκαίο μέτρο για τη βελτίωση των επιδημιολογικών δεικτών της ΔΑ. Τέλος, συντηρητικά μέτρα όπως η καλή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και η ρύθμιση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος θεωρούνται επίσης μεγάλης σπουδαιότητας για την καταπολέμηση της ΔΑ και την πρόληψη των επιπλοκών της¹⁹⁰.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 Εισαγωγή

6.2 Σκοπός της μελέτης

6.3 Μέθοδος

6.3.1 Ασθενείς

6.3.2 Διαδικασία μέτρησης

6.3.3 Μαθηματική επεξεργασία δεδομένων

6.3.4 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

6.4 Αποτελέσματα

6.4.1 Συντελεστές K και C

6.5 Συζήτηση

6.5.1 Οφθαλμική ακαμψία και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

6.5.2 Ευχέρεια εκροής και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

6.5.3 Περιορισμοί μελέτης

6.6 Συμπεράσματα

6.1 Εισαγωγή

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα, καθώς είναι ήδη παρούσα στο 99% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 διάρκειας 20 ετών και περίπου στο 80% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 διάρκειας 20 ετών¹⁹¹. Το χειρότερο είναι όμως ότι αποτελεί την κύρια αιτία τύφλωσης στον εργασιακά ενεργό πληθυσμό στο δυτικό κόσμο^{150, 192}.

Η μη παραγωγική ΔΑ ξεκινά με πάχυνση της βασικής μεμβράνης των αιμοφόρων αγγείων και με απώλεια τριχοειδικών περικυττάρων και

ενδοθηλιακών κυττάρων¹⁹³,¹⁹⁴,¹⁹⁵, οδηγώντας προοδευτικά σε μικροανευρύσματα, αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς, κομβολογιοειδείς φλέβες, μικροαγγειακή διαρροή και οίδημα της ωχράς κηλίδας. Σε επόμενα στάδια, η μικροαγγειακή απόφραξη προκαλεί αμφιβληστροειδική ισχαιμία, που με τη σειρά της πυροδοτεί την παραγωγή αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης (τη «σφραγίδα» της παραγωγικής ΔΑ), αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα σοβαρής μείωσης της όρασης.

Η οφθαλμική ακαμψία είναι η μακροσκοπική παράμετρος που χαρακτηρίζεται από τη σχέση μεταβολής ενδοφθάλμιας πίεσης- εδοφθάλμιου όγκου στο ανθρώπινο οφθαλμό. Εξαρτάται από την αρχιτεκτονική και τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των ιστών του βολβού. Μετρήσεις της οφθαλμικής ακαμψίας έχουν γίνει κυρίως με τη βοήθεια της τονομετρίας με τονόμετρο Schiottz ή επεμβατικών μανομετρικών συσκευών. Οι μετρήσεις αυτές βασίζονται στην έγχυση (ή μετατόπιση) συγκεκριμένου όγκου υγρού μέσα στον οφθαλμό και της επακόλουθης μεταβολής της ενδοφθάλμιας πίεσης. Ο οφθαλμικός όγκος, η ηλικία η ενδοφθάλμια πίεση, το αξονικό μήκος του οφθαλμού και η αρτηριακή πίεση έχουν όλα αποδειχθεί πως επηρεάζουν την οφθαλμική ακαμψία. Επιπλέον, η ακαμψία του οφθαλμού σχετίζεται με την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, το πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, καθώς και τη ραγοειδίτιδα. Μέχρι στιγμής, λίγα είναι γνωστά για την πιθανή σχέση της οφθαλμικής ακαμψίας και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η ευχέρεια εκροής είναι η παράμετρος της αντίστασης της κύριας οδού διέλευσης του υδατοειδούς υγρού. Μία παλαιότερη μελέτη παρουσιάζει χαμηλότερο τον συντελεστή ευχέρειας εκροής σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό.

6.2 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να χαρακτηρίσουμε τη σχέση πίεσης-όγκου σε ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και να διερευνήσουμε εάν οι συντελεστές οφθαλμικής ακαμψίας και C διαφέρουν σε ασθενείς με NPDR και ομάδα ελέγχου. Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα μανομετρικών μετρήσεων της σχέσης πίεσης όγκου σε διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, στη μελέτη διερευνάται ο υπολογισμός του συντελεστή ευχέρειας εκροής C σε διαβητικούς ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό.

6.3 Μέθοδος

6.3.1 Ασθενείς

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη στρατολογήθηκαν από την Οφθαλμολογική Κλινική του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου. Ήταν όλοι τους ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση καταρράκτη. Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 24 διαβητικοί ασθενείς, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με ήπια, μέτρια και σοβαρή μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, και 24 ασθενείς ως ομάδα ελέγχου. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου είχαν φυσιολογική οφθαλμολογική εξέταση (εκτός από την παρουσία καταρράκτη), ενδοφθάλμια πίεση χαμηλότερη από 22 mmHg και αρνητικό ιστορικό για σακχαρώδη διαβήτη. Οι μετρήσεις έγιναν σε έναν οφθαλμό ανά ασθενή. Ως γενικά κριτήρια αποκλεισμού καθορίστηκαν η παρουσία οφθαλμικής νόσου, εκτός βεβαίως από καταρράκτη και μη παραγωγική διαβητική

αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς και το ιστορικό προηγηθείσας ενδοφθάλμιας επέμβασης, θεραπείας με laser ή οφθαλμικού τραύματος. Επίσης, πάσχοντες από σοβαρή καρδιαγγειακή ή αναπνευστική νόσο αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ενώ ασθενείς με φαρμακευτικά ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς παθολογικά βυθοσκοπικά ευρήματα, ήταν ελεύθεροι να συμμετέχουν στη μελέτη. Τέλος, ασθενείς με παθήσεις συνδετικού ιστού, κληρονομούμενες ή αυτοάνοσες, αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω πιθανής μεταβολής της ελαστικότητας του σκληρού χιτώνα.

Η οφθαλμολογική εξέταση που πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς περιελάμβανε βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία, τονομετρία με Goldmann τονόμετρο και βυθοσκόπηση. Η μέτρηση του Αξονικού μήκους (AM) και του Κεντρικού Πάχους του Κερατοειδή (ΚΠΚ) έγινε με βιομετρία και παχυμετρία με υπερήχους (Ocuscan, Alcon Laboratories Inc, Irvine, CA).

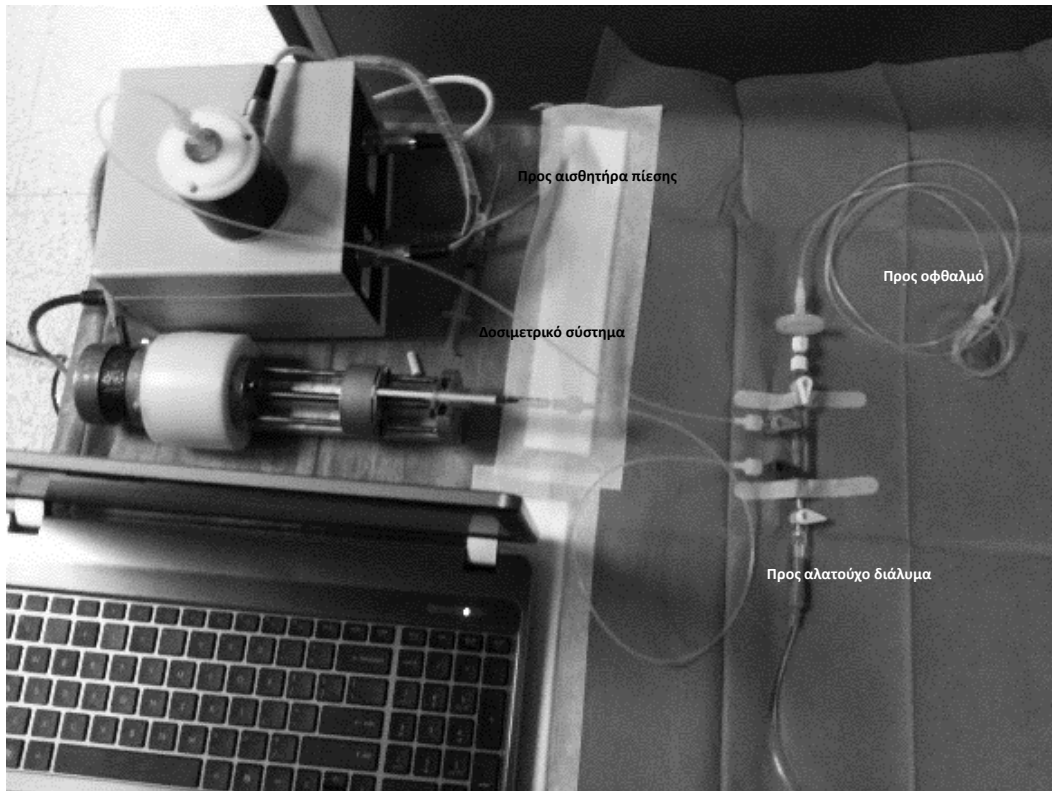
Ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια που παρακολουθούνται στο τμήμα βυθού της οφθαλμολογικής κλινικής του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου επάνδρωσαν την ομάδα μελέτης. Η διάγνωση και η ταξινόμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας βασίστηκε στην εμφάνιση του αμφιβληστροειδή κατά την βυθοσκόπηση υπό μυδρίαση στη σχισμοειδή λυχνία. Η ταξινόμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ήπια, μέτρια και σοβαρή βασίστηκε στην ταξινόμηση κατά την Early Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)^{186,187}.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου και βρίσκεται σε συμφωνία με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Έγγραφο συναίνεση ελήφθη από όλους τους

συμμετέχοντες στη μελέτη, μετά από αναλυτική συζήτηση πάνω στα προσδοκώμενα οφέλη, καθώς και τους πιθανούς κινδύνους.

6.3.2 Διαδικασία μέτρησης

Η συσκευή της μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε δημιουργήθηκε στο Ινστιτούτο Οπτικής και Όρασης. Περιλαμβάνει αισθητήρα πίεσης, μικροδοσιμετρικό σύστημα και συνδεσμολογία από ανελαστικούς σωληνίσκους μιας χρήσης (Vygon, Ecouen, France) (εικόνα 9). Η συσκευή ελέγχεται από ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή για την αυτοματοποίηση της όλης διαδικασίας. Ο αισθητήρας πίεσης έχει ευαισθησία καταγραφής πίεσης 0.05mmHg και λαμβάνει δεδομένα με συχνότητα δειγματοληψίας 200Hz. Το δοσιμετρικό σύστημα χρησιμοποιείται για την έγχυση όγκου σε βήματα με ακρίβεια έγχυσης 0.08ml ανά βήμα. Πριν από κάθε μέτρηση, γίνεται, κάτω από άσηπτες συνθήκες, η συναρμολόγηση συστήματος ανελαστικών σωληνίσκων, μέσω του οποίου συνδέεται ο αισθητήρας πίεσης με το δοσιμετρικό σύστημα, ενώ το άλλο άκρο του συστήματος των σωληνίσκων καταλήγει σε πεταλούδα 21gauge, μέσω της οποίας γίνεται ο καθετηριασμός του οφθαλμού. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η επικοινωνία μεταξύ της συσκευής μέτρησης-καταγραφής και του οφθαλμού. Το σύστημα των σωληνίσκων, κατά την προετοιμασία, πληρώνεται με αλατούχο διάλυμα (Balanced Salt Solution, Alcon) και εξετάζεται διεξοδικά για πιθανή παραμονή, σε οποιοδήποτε τμήμα του, φυσαλίδων αέρα, ώστε να μεγιστοποιείται η ακρίβεια της μέτρησης.



Εικόνα 9: Η διάταξη του συστήματος πριν από τη μέτρηση.

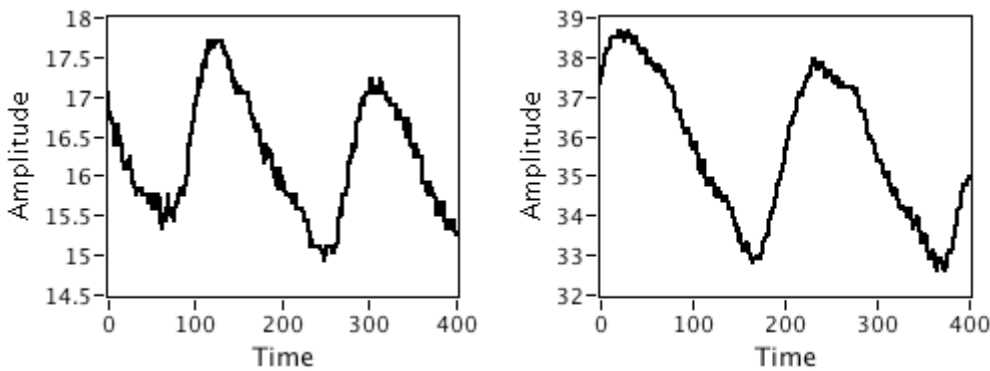
Το τυποποιημένο πρωτόκολλο το οποίο χρησιμοποιείται για την προεγχειρητική μυδρίαση των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση καταρράκτη με σταγόνες φαινυλεφρίνης 5% και τροπικαμίδης 1% χρησιμοποιήθηκε στους ασθενείς οι οποίοι συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Η μέτρηση ελάμβανε χώρα στη χειρουργική αίθουσα, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, υπό άσηπτες συνθήκες, ακριβώς πριν από την επέμβαση του καταρράκτη και υπό τοπική αναισθησία με σταγόνες τετρακαΐνης. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε σε όλες τις μετρήσεις.

Στην αρχή της διαδικασίας της μέτρησης, γίνεται η βαθμονόμηση του συστήματος και ο πρόσθιος θάλαμος καθετηριάζεται με πεταλούδα 21gauge, επιτρέποντας επικοινωνία μεταξύ του οφθαλμού και του συστήματος μέτρησης. Η αρχική ΕΟΠ του οφθαλμού καταγράφεται και η ΕΟΠ ρυθμίζεται στο ύψος των 10mmHg μετά από αντίστοιχη ανταλλαγή αλατούχου διαλύματος και υδατοειδούς υγρού. Με τη βοήθεια του δοσιμετρικού συστήματος, πραγματοποιείται έγχυση αλατούχου διαλύματος σε βήματα των 4ml, ενώ παράλληλα η ΕΟΠ αυξάνεται από τα 10 στα 40mmHg. Μετά από κάθε βήμα έγχυσης, πραγματοποιείται συνεχής καταγραφή της ΕΟΠ για χρονικό διάστημα 2sec, η οποία ξεκινά 700msec μετά από κάθε βήμα έγχυσης, προκειμένου να αποφεύγεται η καταγραφή θορύβου από το σύστημα. Στο διάστημα των 2sec, λαμβάνεται καταγραφή της μεταβαλλόμενης με το χρόνο ΕΟΠ και του εύρους αυτής κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού. Ακολουθώς, ξεκινώντας από ΕΟΠ ίση με 40mmHg, η διαδικασία της έγχυσης διακόπτεται και το σύστημα αφήνεται να καταγράψει τη διαρκώς μειούμενη με το χρόνο ΕΟΠ, υπό την επίδραση της εκροής του υδατοειδούς υγρού, για χρονικό διάστημα 1-4min. Η συστηματική αρτηριακή πίεση καθώς και ο καρδιακός ρυθμός καταγράφονται καθ' όλη τη διάρκεια της μέτρησης.

6.3.3 Μαθηματική Επεξεργασία Δεδομένων

Σε κάθε μέτρηση, λαμβάνουμε καταγραφές ΕΟΠ διάρκειας 2sec για κάθε βήμα που έκανε το μικροδοσιμετρικό σύστημα, ενώ γνωρίζουμε και το συνολικό όγκο έγχυσης (διάγραμμα 1). Αναλύοντας το κάθε παράθυρο καταγραφής, υπολογίζουμε τη μέση ΕΟΠ που αντιστοιχεί σε αυτό, καθώς και το εύρος της διακύμανσης της ΕΟΠ σύγχρονα με τον καρδιακό ρυθμό, που εκφράζει το ΟΕΠ.

Ο υπολογισμός αυτός του πλάτους της διακύμανσης έγινε με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου ο οποίος υπολογίζει την τυπική απόκλιση της στιγμιαίας ΕΟΠ σε κάθε παράθυρο καταγραφής.

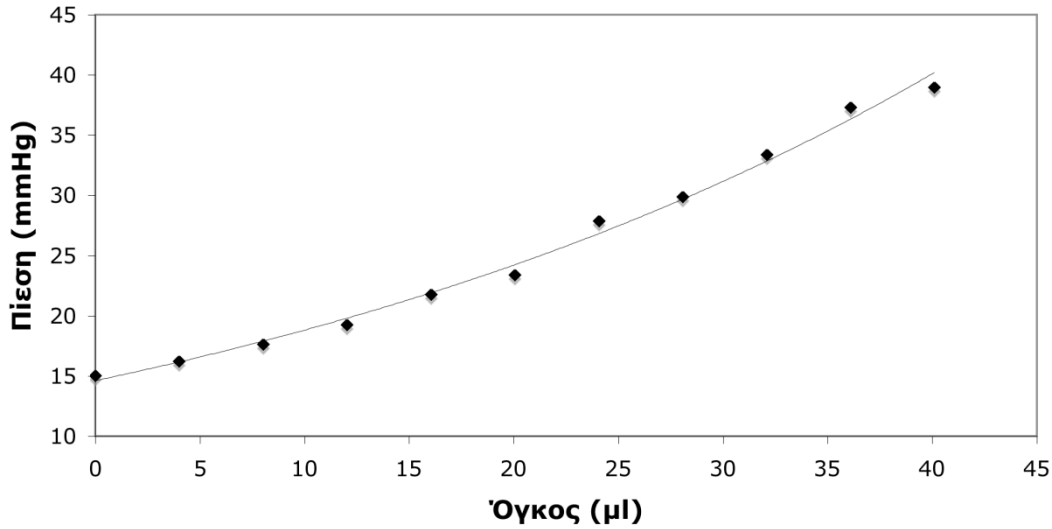


Διάγραμμα 1: Τυπικό παράδειγμα δύο παραθύρων καταγραφής, αριστερά σε χαμηλή ΕΟΠ και δεξιά σε υψηλή ΕΟΠ, όπου απεικονίζεται η διακύμανση της ΕΟΠ λόγω της ρυθμικής μεταβολής του όγκου αίματος του οφθαλμού υπό την επίδραση του καρδιακού ρυθμού.

Προκειμένου να υπάρχει το ίδιο εύρος ΕΟΠ στη διαδικασία της μέτρησης και εφόσον σε κάποιες από τις μετρήσεις στα αρχικά ένα ή δύο βήματα υπήρχε θόρυβος, προχωρήσαμε στη σύγκριση των δεδομένων από το ύψος των 15mmHg. Έτσι, διαμορφώθηκε μια αρχική σχέση πίεσης- όγκου (διάγραμμα 2) για καθεμιά από τις μετρήσεις και ακολουθώντας μια εκθετική προσέγγιση στα ζεύγη πίεσης-όγκου, υπολογίζεται μία αρχική τιμή για το συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας K , σύμφωνα με την εξίσωση ,

$$P = P_0 \cdot e^{K \Delta V}$$

όπου P η στιγμιαία ΕΟΠ, P_0 η αρχική ΕΟΠ, ΔV η μεταβολή του όγκου του οφθαλμού και K ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας. Η εκθετική προσέγγιση στη μαθηματική ανάλυση των δεδομένων πίεσης όγκου είχε χρησιμοποιηθεί και σε προηγούμενη μελέτη των Δαστιρίδου και συν¹².



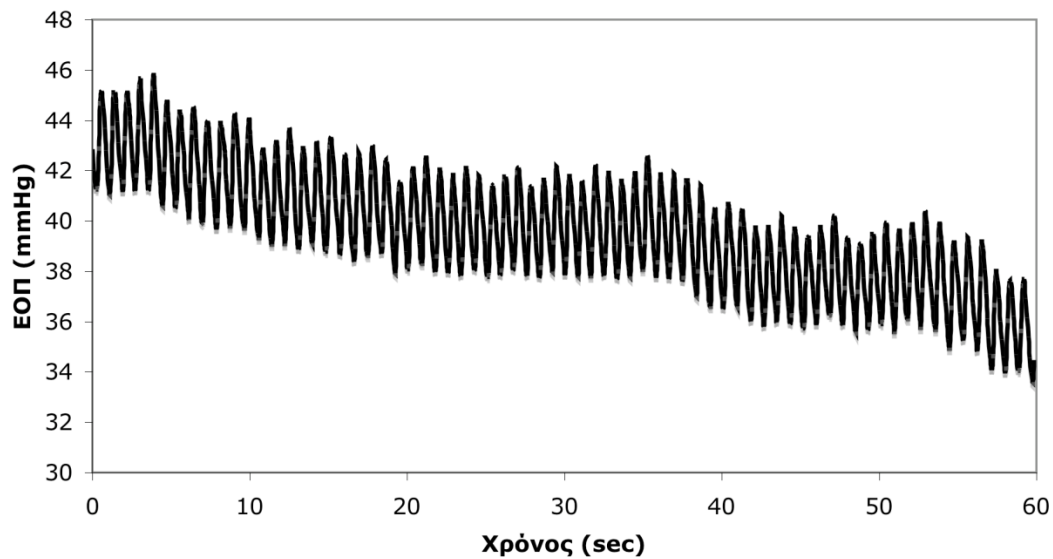
Διάγραμμα 2: Παράδειγμα σχέσης πίεσης όγκου, από μία από τις μετρήσεις.

Στη συνέχεια, αναλύθηκαν τα δεδομένα της καμπύλης εκροής (διάγραμμα 3) με τη βοήθεια μαθηματικού μοντέλου που δημιουργήθηκε, συνυπολογίζοντας την εξίσωση πίεσης-όγκου και την εξίσωση των ροών

$$dV/dt = -C \cdot (P - P_{epi}) - U + F,$$

όπου F ο ρυθμός παραγωγής υδατοειδούς υγρού, P_{epi} η επισκληρική φλεβική πίεση και U η εκροή με τη ραγοειδοσκληρική οδό. Με τον τρόπο αυτό προκύπτει ότι

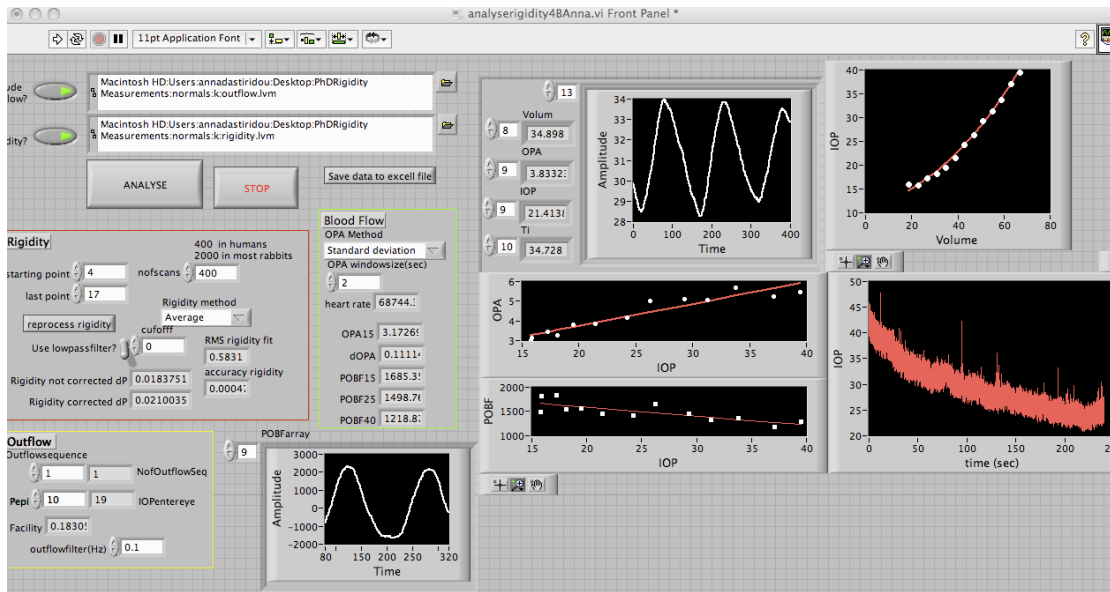
$$C = \frac{\frac{dP_1}{dt} \cdot \frac{1}{KP_1} - \frac{dP_2}{dt} \cdot \frac{1}{KP_2}}{P_2 - P_1}$$



Διάγραμμα 3: Δείγμα καμπύλης εκροής (σχέσης ενδοφθάλμιας πίεσης με το χρόνο), από μία από τις μετρήσεις.

Με τον υπολογισμό της σχέσης του συντελεστή ευχέρειας εκροής C με την P , εφαρμόστηκε εκ νέου διόρθωση στην αρχική σχέση πίεσης όγκου, για τον όγκο που υπολογίστηκε ότι έχει απαχθεί από τις οδούς εκροής του οφθαλμού κατά τη διάρκεια της μέτρησης της οφθαλμικής ακαμψίας. Η διόρθωση αυτή παρότι αναμενόταν να είναι γενικά μικρή, εφαρμόστηκε σε όλες τις μετρήσεις, διότι υποθετικά θα μπορούσε να εισάγει λάθη, στη σύγκριση μεταξύ μυωπικών οφθαλμών, με αρκετά χαμηλό συντελεστή K και εμμετρώπων ή υπερμετρώπων.

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε σε ειδικά σχεδιασμένα προγράμματα ανάλυσης στο λογισμικό Labview (εικόνα 10) και Matlab (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX and Matlab R2009b, Mathworks Inc., Natick, MA).



Εικόνα 10: Αποψη του ειδικά διαμορφωμένου λογισμικού επεξεργασίας των μετρήσεων σε περιβάλλον Labview (LabView; National Instruments Inc., Austin, TX).

6.3.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων

Η επεξεργασία των δεδομένων ξεκίνησε με την εισαγωγή των στοιχείων σε σχετική βάση δεδομένων και συνεχίστηκε με τον έλεγχο ακρίβειας της ηλεκτρονικής τους καταχώρησης.

Η παρουσίαση των βασικών δημογραφικών περιγραφικών στοιχείων και των οφθαλμικών μετρήσεων της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε μέσω διαγραμμάτων (ιστόγραμμα, κυκλικό) και ενός πίνακα με βασικά στατιστικά μέτρα όπου οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) και τυπική απόκλιση (SD), ενώ παρουσιάζονται ακόμη η χαμηλότερη και μεγαλύτερη τιμή ώστε να έχουμε το εύρος κάθε μέτρησης. Ακόμη, παρουσιάζεται ο έλεγχος Shapiro-Wilks που πραγματοποιήθηκε ώστε να διαπιστωθεί η κανονικότητα της κατανομής των βασικών οφθαλμικών μετρήσεων.

Για τη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι μη παραμετρικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά κριτήρια Mann-

Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα, Kruskal-Wallis για περισσότερα από δύο ανεξάρτητα δείγματα και ο έλεγχος χ^2 (Chi-Square test) ή τον ακριβή έλεγχο του Fisher για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών.

Το κριτήριο Mann-Whitney χρησιμοποιείται για τον έλεγχο διαφοράς στη μέση τιμή, δυο ανεξάρτητων ομάδων ή δειγμάτων. Στην παρούσα ανάλυση το κριτήριο αυτό χρησιμοποιήθηκε για τους παράγοντες του φύλου και της εργασιακής κατάστασης. Το κριτήριο Kruskal-Wallis αποτελεί ουσιαστικά προέκταση του προηγούμενου κριτηρίου, καθώς έχει τον ίδιο στόχο. Χρησιμοποιείται στην ανάλυση διασποράς με έναν παράγοντα, αλλά με τρεις ή περισσότερες ισοπληθείς ή ανισοπληθείς ομάδες. Ο έλεγχος χ^2 (Chi-Square test) ή τον ακριβή έλεγχο του Fisher (όταν οι παρατηρούμενες συχνότητες στο πίνακα συνάφειας, είναι μικρότερες σ' ένα κελί από 5), χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών και συγκρίνει τις συχνότητες που προκύπτουν σε κάθε κατηγορία των μεταβλητών, με τις αναμενόμενες συχνότητες.

Τέλος, έγινε χρήση κάποιων διαγραμμάτων όπως του θηκογράμματος ώστε να ελέγξουμε τη σχέση των οφθαλμικών δεικτών μεταξύ των υγιών και των διαβητικών ασθενών, όπως και του διαγράμματος διασποράς για να ελεγχθεί η γραμμική σχέση των δεικτών αυτών μεταξύ τους συνολικά αλλά και ανά ομάδες.

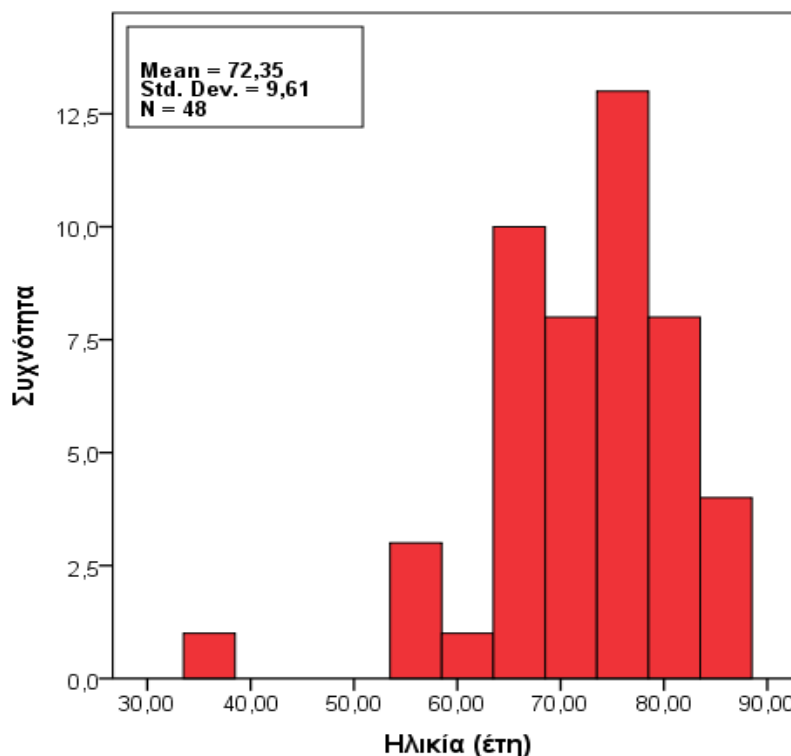
Το σύνολο των ελέγχων της συγκεκριμένης μελέτης έγιναν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, ενώ η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 21.0.

6.4 Αποτελέσματα

6.4.1 Συντελεστές K και C

A. Περιγραφή δείγματος

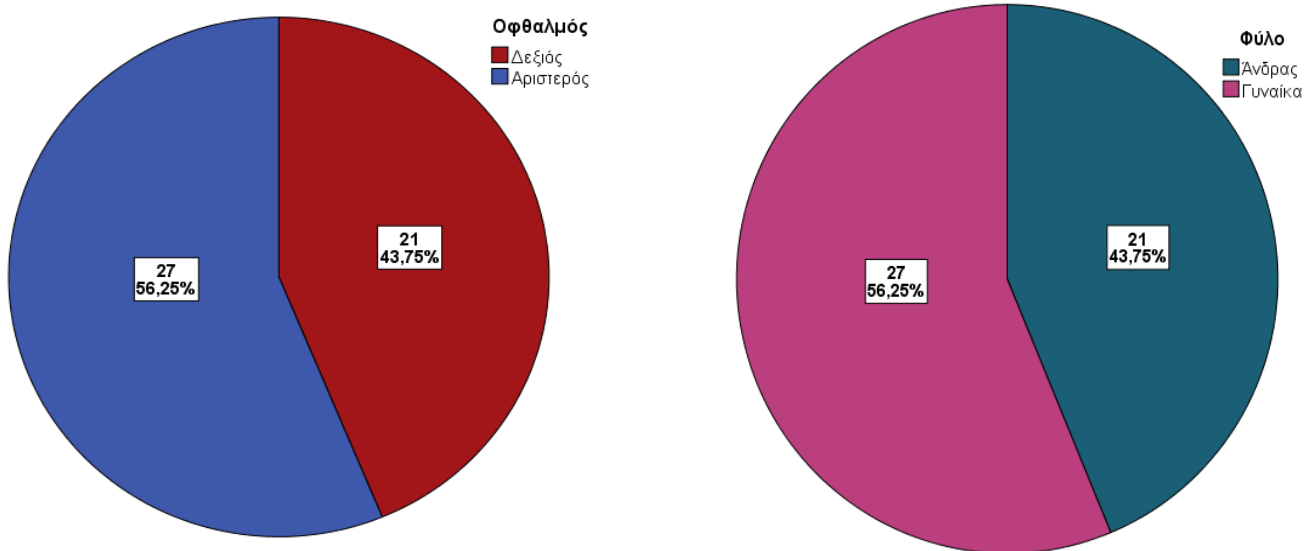
Στο δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης για τη ανάλυση της μεταβολής της ελαστικότητας του οφθαλμού σε ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έλαβαν τελικά μέρος 48 άτομα. Η μέση ηλικία ήταν 72.35 έτη (72.3 ± 9.6). Επίσης, οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερη μέση ηλικία (73.0 ± 7.7) σε σχέση με τους άνδρες (71.5 ± 11.8) (Διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4. Κατανομή δείγματος ως προς την ηλικία (έτη).

Το μεγαλύτερο ποσοστό στο δείγμα αφορούσε τις γυναίκες με 56.25% και το υπόλοιπο 43.75% τους άνδρες, ενώ είχαμε τα ίδια ποσοστά και για τον οφθαλμό

που μπήκε στη μελέτη, με τον αριστερό να μετράται στο 56.25% και το δεξί 43.75% (Διάγραμμα 5).



Διάγραμμα 5. Κατανομή δείγματος ως προς το φύλο και τον οφθαλμό.

Στο πίνακα παρακάτω φαίνονται κάποια βασικά περιγραφικά μέτρα για τις κύριες μεταβλητές της ανάλυσης, έτσι έχουμε ότι η μέση ηλικία του δείγματος ανέρχεται στα 72 έτη (72.35 ± 9.6), το μέσο αξονικό μήκος οφθαλμού σε 23.1 mm (23.13 ± 0.8) και το μέσο πάχος κεντρικού κερατοειδή σε 545.2 nm (545.23 ± 37.1). Επίσης, παρουσιάζεται και ο έλεγχος κανονικότητας του Shapiro-Wilks, και όπως φαίνεται καμία από τις μεταβλητές δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή εκτός από το αξονικό μήκος οφθαλμού. Οπότε θα κάνουμε χρήση μη παραμετρικών ελέγχων για την ανάλυση (Πίνακας 4).

	<u>N</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>p-value</u> ¹
Ηλικία (έτη)	48	36.00	86.00	72.35	9.61	0.001
Μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης στο ιατρείο (Goldmann mmHg)	47	10.00	20.00	14.13	2.67	0.009
Αξονικό μήκος οφθαλμού (mm)	48	21.56	25.29	23.13	0.82	0.478
Πάχος κεντρικού κερατοειδή (mm)	48	433.00	599.00	545.23	37.13	<0.001
Οφθαλμική ακαμψία (OR)	48	.01	.05	.0204	.01202	<0.001
Ευχέρεια εκροής (C)	48	.06	.33	.1364	.06677	<0.001

¹Έλεγχος κανονικότητας του Shapiro-Wilks σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=0.05$

Πίνακας 4. Περιγραφικός πίνακας βασικών στατιστικών μέτρων του πληθυσμού της μελέτης.

Οι συσχετίσεις της ομάδας ελέγχου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με χαρακτηριστικά του πληθυσμού φαίνεται στο Πίνακα 5. Με μια πρώτη ματιά βλέπουμε ότι η ομάδα ελέγχου παρουσιάζει μεγαλύτερη μέση ηλικία (73.0 ± 11.1 έτη) σε σχέση με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (71.7 ± 8.0 έτη), αλλά χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, όσον αφορά το φύλο φαίνεται ότι οι γυναίκες υπερτερούν στην ομάδα ελέγχου και οι άνδρες στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά και πάλι χωρίς καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά. Γενικά φαίνεται να μην υπάρχει καμία διαφορά και με τις υπόλοιπες μεταβλητές, δηλαδή τον οφθαλμό, το αξονικό μήκος και το πάχος του κεντρικού κερατοειδή.

	Ομάδες		p-value*
	Ελέγχου (n=24)	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (n=24)	
Ηλικία (έτη), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	73.00 ± 11.1	71.71 ± 8.0	0.278
Φύλο, <i>N</i> (%)			0.146
Άνδρας	8 (33.3)	13 (54.2)	
Γυναίκα	16 (66.7)	11 (45.8)	
Οφθαλμός, <i>N</i> (%)			0.146
Δεξιός	8 (33.3)	13 (54.2)	
Αριστερός	16 (66.7)	11 (45.8)	
Αξονικό μήκος (mm), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	23.13 ± 0.8	23.13 ± 0.8	0.959
Πάχος κεντρικού κερατοειδή (μm), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	540.79 ± 41.6	549.67 ± 32.3	0.564

*Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, σύμφωνα με τον έλεγχο των Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα και τον έλεγχο χ^2 Pearson.

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντικές σχέσεις χαρακτηριστικών στις ομάδες του πληθυσμού της μελέτης.

Στη συνέχεια υπάρχει μια επιπλέον σχέση για τις υποομάδες της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, που διαχωρίζεται σε ήπια και βαριά μορφή αναλόγως τα συμπτώματα. Αλλά και πάλι δεν φαίνεται να υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις υποομάδες και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού (Πίνακας 6).

	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια		
	Ήπια (n=14)	Βαριά (n=10)	p-value*
Ηλικία (έτη), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	73.60 ± 4.7	70.35 ± 9.7	0.437
Φύλο, <i>N</i> (%)			0.146
Άνδρας	8 (57.1)	5 (50.0)	
Γυναίκα	6 (42.9)	5 (50.0)	
Οφθαλμός, <i>N</i> (%)			0.697
Δεξιός	7 (50.0)	6 (60.0)	
Αριστερός	7 (50.0)	4 (40.0)	
Αξονικό μήκος (mm), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	23.20 ± 1.0	23.07 ± 0.7	0.709
Πάχος κεντρικού κερατοειδή (μm), <i>Mean</i> ± <i>SD</i>	551.00 ± 28.0	548.71 ± 36.1	0.796

*Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, σύμφωνα με τον έλεγχο των Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα και τον έλεγχο χ^2 Pearson ή τη διόρθωση του Fisher.

Πίνακας 6. Μονοπαραγοντικές σχέσεις χαρακτηριστικών στις υποομάδες της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο πίνακας μονοπαραγοντικών σχέσεων της ομάδας ελέγχου με τις υποομάδες της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε σχέση με την οφθαλμική ακαμψία και την ευχέρεια εκροής. Φαίνεται να μην υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική σχέση για την ομάδα ελέγχου και την βαριά ή ήπια διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Πίνακας 7).

		N	Mean	SD	p-value
Οφθαλμική ακαμψία (OR)	Ομάδα ελέγχου	24	0.020	0.012	0.352
	Βαριά διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	10	0.025	0.015	
Ευχέρεια εκροής (C)	Ομάδα ελέγχου	24	0.153	0.079	0.255
	Βαριά διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	10	0.120	0.052	
Οφθαλμική ακαμψία (OR)	Ομάδα ελέγχου	24	0.020	0.012	0.538
	Ήπια διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	14	0.017	0.009	
Ευχέρεια εκροής (C)	Ομάδα ελέγχου	24	0.153	0.079	0.168
	Ήπια διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	14	0.119	0.048	

* Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, σύμφωνα με τον έλεγχο των Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα.

Πίνακας 7. Μονοπαραγοντικές σχέσεις χαρακτηριστικών στις υπό-ομάδες της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και την ομάδα ελέγχου.

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ο πίνακας συσχετίσεων της ομάδας ελέγχου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε σχέση με την οφθαλμική ακαμψία και την ευχέρεια εκροής ως προς το φύλο. Φαίνεται να μην υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική σχέση για την ομάδα ελέγχου και τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια για τον άνδρα και τη γυναίκα στην οφθαλμική ακαμψία και την ευχέρεια εκροής (Πίνακας 8).

	Φύλο	Ομάδα ελέγχου (N=24)		p-value	Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (N=24)		p-value
		Mean	SD		Mean	SD	
Οφθαλμική ακαμψία (OR)	Άνδρας	0.024	0.013	0.417	0.023	0.147	0.459
	Γυναίκα	0.018	0.011		0.018	0.009	
Ευχέρεια εκροής (C)	Άνδρας	0.132	0.087	0.406	0.116	0.380	1.000
	Γυναίκα	0.163	0.074		0.123	0.060	

* Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, σύμφωνα με τον έλεγχο των Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα.

Πίνακας 8. Συσχέτιση χαρακτηριστικών στις ομάδες του πληθυσμού ανά φύλο.

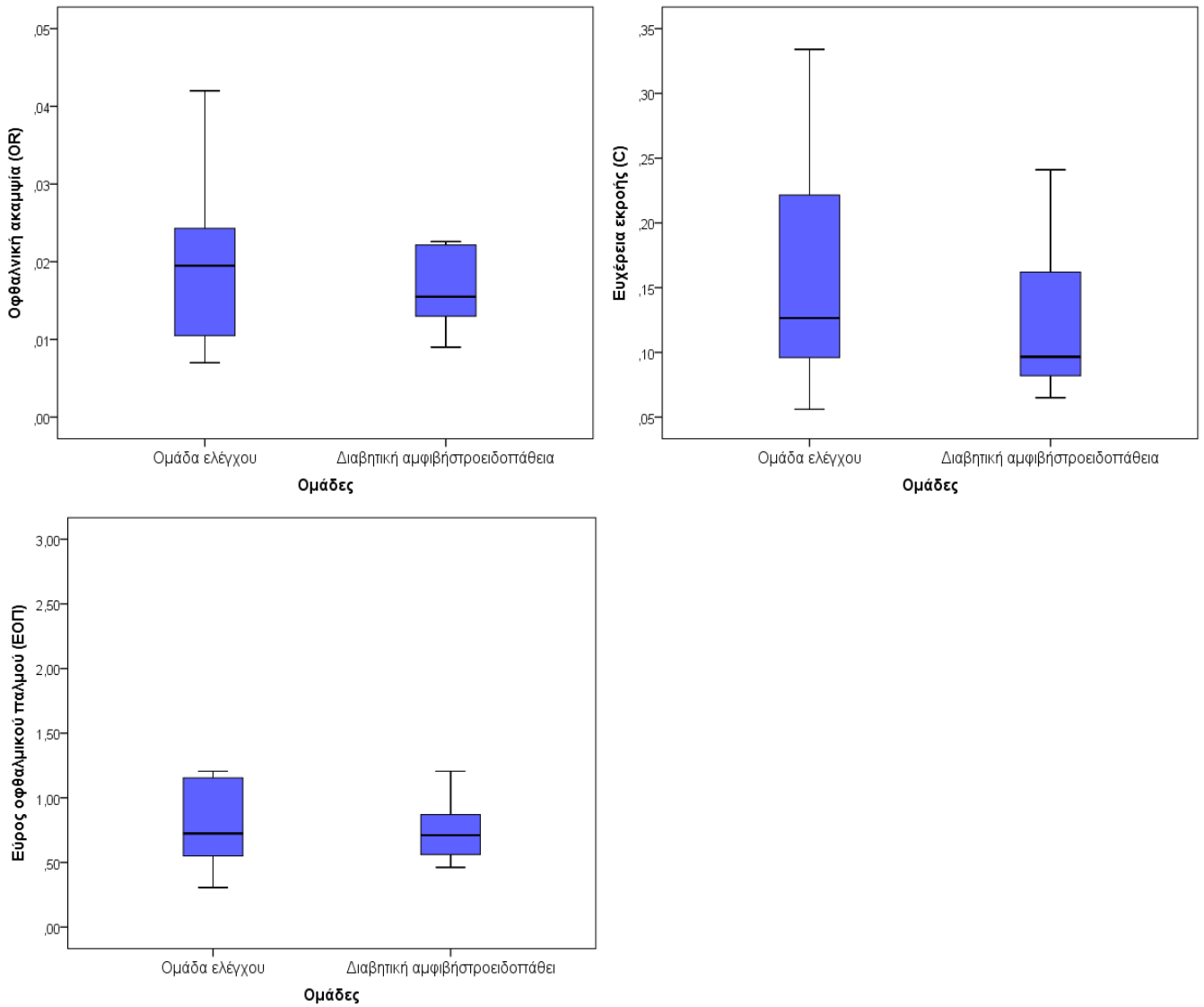
Στο παρακάτω πίνακα φαίνονται οι συσχετίσεις της ομάδας ελέγχου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε σχέση με την οφθαλμική ακαμψία και την ευχέρεια εκροής ως προς τις ηλικιακές ομάδες. Φαίνεται να μην υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική σχέση για την ομάδα ελέγχου και τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια για τον άνδρα και τη γυναίκα στην οφθαλμική ακαμψία και την ευχέρεια εκροής. Η μόνη οριακή σχέση φαίνεται να παρουσιάζεται στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια όπου η μεσαία ηλικιακή ομάδα (70-76 έτη) φαίνεται να έχει την μεγαλύτερη οφθαλμική ακαμψία σε σχέση με τις άλλες δυο ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 9).

	Ηλικιακές κατηγορίες	Ομάδα ελέγχου (N=24)			Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (N=24)		
		Mean	SD	p-value	Mean	SD	p-value
Οφθαλμική ακαμψία (OR)	< 70	0.024	0.016		0.013	0.001	
	70-76	0.014	0.006	0.479	0.027	0.016	0.055
	76 +	0.020	0.010		0.021	0.012	
Ευχέρεια εκροής (C)	< 70	0.148	0.084		0.129	0.046	
	70-76	0.220	0.084	0.254	0.118	0.057	0.768
	76 +	0.135	0.068		0.120	0.046	

* Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, σύμφωνα με τον έλεγχο των Kruskal-Wallis για περισσότερα από δυο ανεξάρτητα δείγματα.

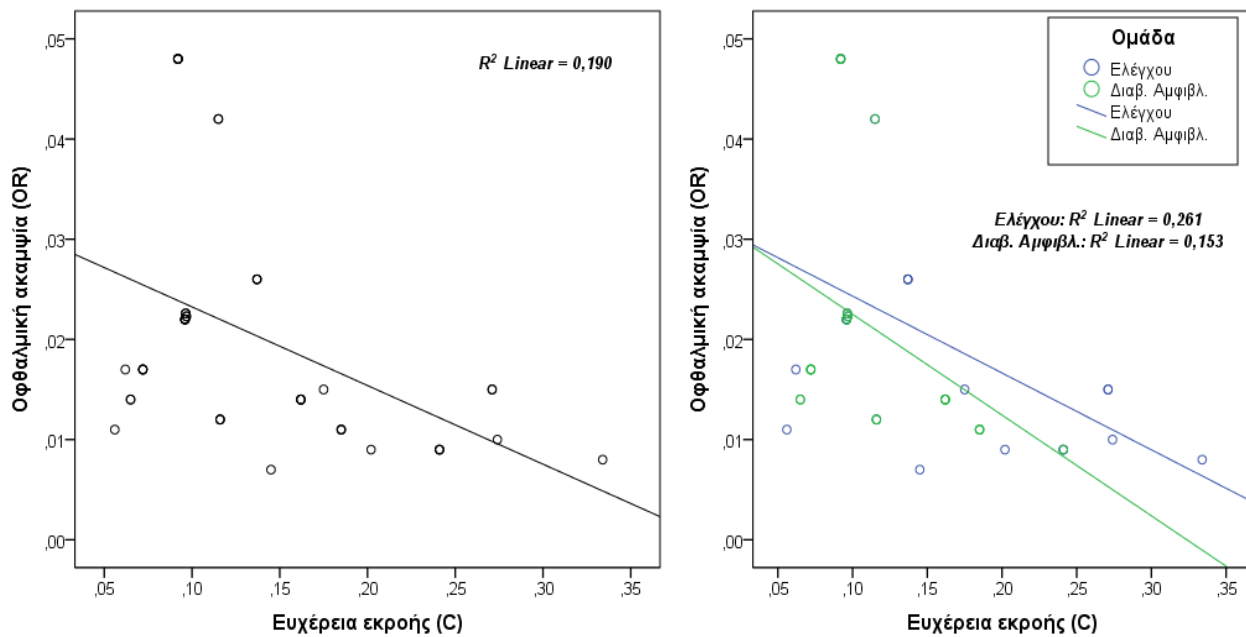
Πίνακας 9. Συσχέτιση χαρακτηριστικών στις ομάδες του πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα.

Στο θηκόγραμμα που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι κύριες και εξαρτημένες μεταβλητές, όπου φαίνεται όπως αναφέραμε και παραπάνω ότι δεν ακολουθούν τη κανονική κατανομή αφού δεν υπάρχει συμμετρία. Επίσης παρουσιάζονται οι διάμεσοι για την ομάδα ελέγχου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (διάγραμμα 6).



Διάγραμμα 6. Θηκόγραμμα των μέσων της οφθαλμικής ακαμψίας και της ευχέρειας εκροής στις ομάδες.

Τέλος, παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς για τη σχέση της οφθαλμικής ακαμψίας με την ευχέρεια εκροής συνολικά και ανά ομάδα. Φαίνεται ότι υπάρχει μια ασθενής αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών τόσο συνολικά όσο και ανά ομάδες (διάγραμμα 7).



Διάγραμμα 7. Διάγραμμα διασποράς για τη σχέση της οφθαλμικής ακαμψίας και της ευχέρειας εκροής συνολικά και ανά ομάδες.

6.5 Συζήτηση

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης, αποτελεί σύνδρομο με μεγάλη ετερογένεια και αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης παγκοσμίως. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι τα προβλήματα κατά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών με κύρια αιτία τη δυσλειτουργία στην παραγωγή ή και στη δράση της ινσουλίνης¹¹². Οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ενώ η παρουσία της νόσου έχει συσχετιστεί με διάφορες διαταραχές όπως είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια, η στεφανιαία νόσος κ.α.

Ειδικότερα, η ΔΑ ως πάθηση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, χαρακτηρίζεται ως μικροαγγειοπάθεια και προσβάλλει τα προτριχοειδικά αρτηρίδια, τα τριχοειδή καθώς και τα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς. Στους διαβητικούς ασθενείς τα αγγεία αυτά μπορούν να εμφανίσουν διαρροή ή μικροαποφράξεις.

Τα ποσοστά του επιπολασμού της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ μπορεί να ποικίλουν, συνήθως λόγω του τρόπου με τον οποίο γίνεται ο εντοπισμός της νόσου, εντούτοις η συσχέτιση είναι ισχυρή¹⁴³. Τελευταία, παρατηρείται μείωση της αθροιστικής επίπτωσης της ΔΑ στους ασθενείς με ΣΔ κάτι που εξηγείται αν αναλογιστούμε πως τις τελευταίες δεκαετίες εξαιτίας των γνώσεων καθώς και της εκπαίδευσης του κοινού η νόσος του ΣΔ αντιμετωπίζεται με καλύτερο τρόπο¹⁴⁴⁻¹⁴⁹.

Πέρα από την απλή συσχέτιση της ΔΑ και του ΣΔ, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση των αιτιών που επιπλέκουν την νόσο. Διάφορα βιοχημικά μονοπάτια, τα οποία λειτουργούν παθολογικά, είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση διαταραχών στα αγγεία και σχετίζονται με την ΔΑ. Ένα τέτοιο είναι το βιοχημικό μονοπάτι της σορβιτόλης. Σε αυτό, κύριο ρόλο κατέχει η αναγωγή της αλδόζης η οποία σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης έχει πολύ μικρή συγγένεια για αυτή ενώ στις περιπτώσεις όπου έχουμε την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας το μονοπάτι υπερλειτουργεί και τα προϊόντα του έχουν συσχετιστεί με διάφορες επιπλοκές που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς¹⁹⁶, ¹²⁹. Η επιβεβαίωση των παραπάνω ήρθε μετά τη χρήση αναστολέων της αναγωγής της αλδόζης όπου διαπιστώθηκε η καθυστέρηση των διαβητικών επιπλοκών, όπως ο καταρράκτης¹⁹⁷, ¹⁹⁸. Τέλος, και άλλα σημεία αυτού του μονοπατιού έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαφόρων επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη¹²⁹.

Εκτός του παραπάνω μονοπατιού, η δημιουργία τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης φαίνεται να σχετίζεται με τις αγγειακές επιπλοκές που παρατηρούνται στον διαβήτη. Η δημιουργία αυτών των προϊόντων ποικίλει ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρέχονται και εξωγενώς¹⁹⁹. Το σημείο

συσχέτισης των AGEs και του ΣΔ εντοπίζεται στην αύξηση της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας και έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με ΣΔ αυτή αυξάνεται²⁰⁰. Τα AGEs μπορούν είτε με διαμοριακές αλληλεπιδράσεις να οδηγήσουν σε μεταβολές των φυσικών ιδιοτήτων των ιστών ή μπορούν να επηρεάσουν το βιοχημικό προφίλ του κολλαγόνου κάτι που θα έχει επίδραση στις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις του αλλά και στην αλληλεπίδραση του κολλαγόνου με τα κύτταρα¹²⁹. Η επίδραση αυτή των AGEs στο βιοχημικό προφίλ του κολλαγόνου έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στο μόριο του. Οι μεταβολές του κολλαγόνου στον σκληρό χιτώνα αλλά στον κερατοειδή πιθανόν να επηρεάζει την οφθαλμική ακαμψία²⁰¹. Τέλος, τα AGEs φαίνεται να συσσωρεύονται στα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς σε διαβητικούς ασθενείς γεγονός που έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της βαρύτητας της ΔΑ²⁰².

Επιπρόσθετα, η πρωτεϊνική κινάση C που φωσφορυλιώνει άλλες πρωτεΐνες με σκοπό είτε να τις ενεργοποιήσει ή να τις απενεργοποιήσει έχει συσχετιστεί με αγγειακές επιπλοκές σε καταστάσεις επαγωγής λόγω υπεργλυκαιμίας²⁰³. Η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης που παρατηρείται στο ΣΔ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων διακυλογλυκερόλης (DAG), ενεργοποιητή της PKC, και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με διαβητικές αγγειακές επιπλοκές σε διάφορους ιστούς, όπως στον αμφιβληστροειδή^{204, 205}. Επίσης, η PKC, και συγκεκριμένα η μορφή PKC-β, έχει συσχετιστεί με τον αυξητικό παράγοντα VEGF καθώς ο VEGF ενεργοποιείται από αυτή. Αυξημένα επίπεδα τους έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με προχωρημένη ΔΑ²⁰⁶.

Τέλος, το μονοπάτι της εξοζαμίνης είναι ακόμη ένα βιοχημικό μονοπάτι που εμφανίζει μεγαλύτερη ενεργότητα στους διαβητικούς ασθενείς καθώς σε φυσιολογικές καταστάσεις αποτελεί μόνο έναν μικρό κλάδο της γλυκολυτικής

οδού. Η αυξημένη αυτή ενεργότητα του έχει βρεθεί ότι οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης ποικιλίας παραγόντων οι οποίοι σχετίζονται με επιπλοκές των αγγείων. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι διάφορες μορφές του TGF καθώς και ο PAI-1^{207, 208, 209}. Έχει αποδειχθεί, λοιπόν, πως η ενεργοποίηση του μονοπατιού της εξοζαμίνης η οποία συμβαίνει σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών.

Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια συσχέτισης της σχέσης πίεσης-όγκου του οφθαλμού με τη διαβητική μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και οι διαφορές που τυχόν παρατηρούνται ανάμεσα σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με NPDR στην οφθαλμική ακαμψία καθώς και στην ευχέρεια εκροής. Η μελέτη της οφθαλμικής ακαμψίας ξεκίνησε με την εμπειρική παρατήρηση ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν σχετικά σπάνια ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και την υπόθεση ότι αυτό μπορεί να συσχετίζεται με μεταβολές της οφθαλμικής ακαμψίας σχετιζόμενες με το διαβήτη. Επιπλέον, ασθενείς με καλά ρυθμισμένο ΣΔ μπορεί να εμφανίζουν βαριές επιπλοκές διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ αντιστρόφως ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ να μην παρουσιάζουν βλάβες στον αμφιβληστροειδή. Δημιουργήθηκε γι' αυτό το ερώτημα μήπως αυτό συσχετίζεται με τις αλλαγές του κολλαγόνου στους οφθαλμικούς ιστούς και ιδιαίτερα του σκληρού χιτώνα και πώς μπορεί η οφθαλμική ακαμψία να επηρεάσει τη βαρύτητα της ΔΑ. Η συγκεκριμένη υπόθεση δε έχει διατυπωθεί στο παρελθόν και μέχρι σήμερα υπάρχει έλλειψη δεδομένων συσχέτισης αυτών των παραμέτρων με τη NPDR. Η διερεύνησή τους θα μπορούσε να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της διαβητικής νόσου στον οφθαλμό.

6.5.1 Οφθαλμική ελαστικότητα και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Ένα από τα δύο κύρια ερωτήματα της παρούσας μελέτης αφορούσε τη συσχέτιση της οφθαλμικής ακαμψίας με την παρουσία και τη βαρύτητα της ΔΑ. Από τις μετρήσεις μας προκύπτει απουσία συσχέτισης της τιμής της οφθαλμικής ακαμψίας και της παρουσίας ΔΑ. Η τιμές της οφθαλμικής ακαμψίας στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα των ασθενών με βαριά και ήπια μορφή ΔΑ ήταν παραπλήσιες και δεν προέκυψε στατιστική σημαντικότητα από την ανάλυση των δεδομένων μας ($p=0.352$ και 0.538 , αντίστοιχα). Ομοίως, απουσία συσχέτισης διαπιστώθηκε και μεταξύ φύλου και τιμών οφθαλμικής ακαμψίας τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ (ρμεγαλύτερο του 0.05). Τέλος, παρατηρήσαμε οριακή συσχέτιση της οφθαλμικής ακαμψίας με την ηλικία. Στην ομάδα με ΔΑ, τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών εμφάνιζαν τάση αύξησης της οφθαλμικής ακαμψίας ($p= 0.055$).

Παρότι η απουσία συσχέτισης της οφθαλμικής ακαμψίας με το στάδιο της NPDR ήταν σαφής στη μελέτη μας, τα ευρήματά μας δεν αποκλείουν συσχέτιση με βαρύτερες μορφές της νόσου όπως η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Επιπλέον, σε μελλοντικές εργασίες θα είχε αξία να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση της διάρκειας της διαβητικής νόσου με την οφθαλμική ακαμψία. Τέλος χρειάζεται να σημειωθεί ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών μας που σχετίζεται και με την επεμβατική φύση της μέτρησης. Μελλοντική ανάπτυξη μεθοδολογίας που θα επιτρέπει ακριβή μη επεμβατική μέτρηση της οφθαλμικής ακαμψίας θα μπορούσε να διευκολύνει διεξαγωγή μελέτης σε μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ασθενών με όλους τους τύπους της νόσου.

Τα ευρήματά μας αυτά υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές που συντελούνται στο επίπεδο των οφθαλμικών ιστών, τουλάχιστον μέχρι το στάδιο της σοβαρής μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν επηρεάζουν τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά τους σε βαθμό που να αρκεί για να μεταβληθεί η οφθαλμική ακαμψία. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποτελεί σημαντική πληροφορία αναφορικά με τη δομική επάρκεια των ιστών και την ενδεχόμενη συμπεριφορά τους σε φυσικούς ή χειρουργικούς τραυματισμούς. Επίσης, με δεδομένη τη σημασία της οφθαλμικής ακαμψίας κατά τον υπολογισμό οφθαλμικών παραμέτρων όπως η ενδοφθάλμια πίεση, με βάση τα ευρήματά μας οι οφθαλμοί ασθενών μέχρι και με βαριά NPDR μπορούν να θεωρούνται ότι συμπεριφέρονται όπως οι φυσιολογικοί.

Στην παρούσα μελέτη η μετρούμενη οφθαλμική ακαμψία περιγράφει την συνολική απόκριση του οφθαλμού χωρίς να ξεχωρίζει επιμέρους συνιστώσες της οφθαλμικής ακαμψίας: μορφολογικές και μηχανικές. Η ανάπτυξη μοντέλων που θα επιτρέπουν την ξεχωριστή μελέτη αυτών των παραμέτρων θα μπορούσε μελλοντικά να επιτρέψει αναλυτικότερη διερεύνηση της εμπλοκής της οφθαλμικής ακαμψίας στην φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του οφθαλμού.

6.5.2 Ευχέρεια εκροής και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η δεύτερη παράμετρος που μελετήθηκε στα πλαίσια της παρούσας μελέτης ήταν η ευχέρεια εκροής του υδατοειδούς υγρού (C). Για τη σχέση της C με την ηλικία υπάρχουν διάφορες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα καθώς ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν πως δεν μεταβάλλεται σε μεγαλύτερες ηλικίες⁸³, ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι μειώνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες⁹²,²¹⁰. Επίσης, σε παλαιότερες μελέτες έχει βρεθεί μείωση της C σε διαβητικούς

ασθενείς σε σχέση με τον φυσιολογικό πληθυσμό²¹¹. Τα παραπάνω δεδομένα μας οδήγησαν στην προσπάθεια διερεύνησης της συσχέτισης της τιμής της C με την παρουσία και τη βαρύτητα της NPDR.

Από την ανάλυση των δεδομένων μας, δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ της τιμής C και της ύπαρξης ΔΑ παρά το γεγονός ότι φάνηκε να υπάρχει τάση μειωμένης C τόσο στους ασθενείς με βαριά μορφή ΔΑ όσο και σε αυτούς με ήπια μορφή ΔΑ σε σχέση με την τιμή της ομάδας ελέγχου. Παρομοίως, δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της C και του φύλου ούτε στην ομάδα ελέγχου ($p= 0.406$) αλλά ούτε και στους ασθενείς με ΔΑ ($p= 1.000$). Τέλος, ούτε η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει την C ($p= 0.768$).

Όπως τονίστηκε και παραπάνω, η απουσία συσχέτισης της ευχέρειας εκροής (C) και της ύπαρξης ΔΑ στην ομάδα της μελέτης μας δεν αποκλείει την συσχέτιση σε ασθενείς με βαρύτερη, παραγωγική διαβητική οφθαλμική νόσο. Κάτι τέτοιο χρειάζεται να διερευνηθεί σε μελλοντική μελέτη. Επίσης, με δεδομένη την αυξημένη επίπτωση υπέρτονίας και γλαυκώματος στους διαβητικούς ασθενείς και της σημασίας της ευχέρειας εκροής στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος, μελλοντικά θα είχε ενδιαφέρον η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης C, διαβήτη και γλαυκώματος. Και σε αυτή την περίπτωση η απλούστευση της διαδικασίας μέτρησης της C με μη επεμβατικό τρόπο θα μπορούσε να έχει καταλυτικό χαρακτήρα.

Και στην περίπτωση της ευχέρειας εκροής, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές που συντελούνται στο επίπεδο των οφθαλμικών ιστών, τουλάχιστον μέχρι το στάδιο της σοβαρής μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν επηρεάζουν τα υδροδυναμικά χαρακτηριστικά του οφθαλμού. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποτελεί σημαντική πληροφορία

αναφορικά με τη συμπεριφορά των οφθαλμών αυτών σε καταστάσεις που μεταβάλουν την δυναμική της ενδοφθάλμιας κυκλοφορίας, όπως πχ κατά τη χρήση κολλυρίων που αλλάζουν τους ρυθμούς παραγωγής ή απορροής του υδατοειδούς υγρού.

6.6 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία από τις πρώτες μελέτες στην οποία περιλαμβάνονται στοιχεία των παραμέτρων της οφθαλμικής ακαμψίας και της ευχέρειας εκροής διαβητικών ασθενών και μία από τις πρώτες προσπάθειες για συσχέτιση της ΔΑ με τις παραπάνω παραμέτρους. Επίσης, αποτελεί την πρώτη μελέτη κατά την οποία γίνεται *in vivo* μέτρηση των δύο παραμέτρων σε διαβητικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας μανομετρική μέθοδο.

Μετά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων δεν μπορέσαμε να επιβεβαιώσουμε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά της οφθαλμικής ακαμψίας και της ευχέρειας εκροής ανάμεσα σε διαβητικούς ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκαν ορισμένες τάσεις όπως αυτή της αύξησης της οφθαλμικής ακαμψίας όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της ΔΑ. Επίσης, ένα ακόμη αξιοσημείωτο εύρημα ήταν η τάση για μειωμένη ευχέρεια εκροής στους ασθενείς με NPDR.

Ολοκληρώνοντας χρειάζεται να σημειώσουμε τους περιορισμούς της μελέτης μας. Καταρχάς, ο αριθμός των ασθενών παρά το γεγονός ότι ήταν ικανοποιητικός για την παρούσα έρευνα, θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερος. Όπως τονίστηκε παραπάνω σημαντικό περιορισμό για το σημείο αυτό δημιούργησε η επεμβατική φύση των μετρήσεών μας. Επιπρόσθετα, θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να υπήρχε μία ομάδα ασθενών με παραγωγική διαβητική

αμφιβληστροειδοπάθεια. Τέλος, για τις μετρήσεις των τιμών ευχέρεια εκροής περιορισμό αποτέλεσε η ανάγκη για προεγχειρητική διαστολή της κόρης καθώς αυτή επηρεάζει την ευχέρεια εκροής.

Ανακεφαλαιώνοντας, η μελέτη μας προσφέρει δεδομένα τα οποία μπορούν να αποτελέσουν εφιαλτήριο για τον σχεδιασμό μελετών μεγαλύτερης κλίμακας στο μέλλον, οι οποίες εκτός από τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων θα πρέπει περιλαμβάνουν ασθενείς τόσο με NPDR όσο και με PDR ενώ θα πρέπει να γίνει προσπάθεια για ανάπτυξη ακριβούς μη επεμβατικής μεθοδολογίας που θα επιτρέψει μαζική καταγραφή των υπό μελέτη παραμέτρων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η σύγκριση των τιμών του συντελεστή της οφθαλμικής ακαμψίας και της ευχέρειας εκροής του υδατοειδούς υγρού σε ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και σε υγιή ομάδα ελέγχου, όπως αυτά μετρήθηκαν με την πειραματική επεμβατική συσκευή που αναπτύχθηκε στο Πανεπιστήμιο Κρήτης.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Είκοσι τέσσερις ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (NPDR) (24 οφθαλμοί) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επέμβαση καταρράκτη, συμμετείχαν στη ομάδα μελέτης. Πρόκειται για 8 άνδρες και 16 γυναίκες. Την ομάδα ελέγχου σχημάτισαν 24 άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (24 οφθαλμοί από 13 άνδρες και 11 γυναίκες) που ήταν σε αντιστοιχία με την ομάδα μελέτης αναφορικά με την ηλικία και το αξονικό μήκος των οφθαλμών.

Για τις μετρήσεις, χρησιμοποιήθηκε διεγχειρητικά συσκευή ελεγχόμενη από ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό, αποτελούμενη από μικροδοσιμετρική αντλία και αισθητήρα πίεσης. Στην αρχή της μέτρησης, καθετηριάζεται ο πρόσθιος θάλαμος του οφθαλμού και η ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) του οφθαλμού ρυθμίζεται στα 15 mmHg. Ακολούθως, η ΕΟΠ αυξάνεται από τα 15 στα 40mmHg, με βηματική έγχυση υδατικού διαλύματος. Όταν η ΕΟΠ του οφθαλμού φτάνει τα 40mmHg, η έγχυση διακόπτεται και ο αισθητήρας καταγράφει για διάστημα 4min τη φθίνουσα ΕΟΠ.

Ο συντελεστής K υπολογίστηκε από τις καταγραφές πίεσης-όγκου σε κάθε οφθαλμό. Ο συντελεστής C υπολογίστηκε από την καμπύλη εκροής με βάση μαθηματικό μοντέλο που δημιουργήθηκε.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Είκοσι τέσσερις ασθενείς με μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια είχαν μέσο όρο συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας $0.0205 \pm 0.125 \mu\text{l}^{-1}$, ενώ οι 24 οφθαλμοί των ασθενών της ομάδας ελέγχου είχαν $0.0202 \pm 0.0118 \mu\text{l}^{-1}$ ($p = 0.942$). Ο συντελεστής ευχέρειας εκροής βρέθηκε $0.120 \pm 0.048 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ στην ομάδα των αμφιβληστροειδοπαθών, ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν $0.153 \pm 0.078 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ όταν η ενδοφθάλμια πίεση ήταν 35mmHg. Η ομάδα μελέτης στη συνέχεια διαχωρίστηκε σε 2 υποομάδες: την ομάδα των ασθενών με ήπια διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (NPDR1) που αποτελούνταν από 14 ασθενείς, και την ομάδα των ασθενών με μέτρια και βαριά διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, που αποτελούνταν από 10 ασθενείς (NPDR2). Ο συντελεστής οφθαλμικής ακαμψίας ήταν $0.017 \pm 0.009 \mu\text{l}^{-1}$ στην ομάδα NPDR1 και $0.025 \pm 0.015 \mu\text{l}^{-1}$ στην ομάδα NPDR2 ($p = 0.192$). Δεν βρέθηκε διαφορά στο συντελεστή ευχέρειας εκροής του υδατοειδούς υγρού μεταξύ των υποομάδων NPDR1 και NPDR2 (0.119 ± 0.048 και 0.120 ± 0.059 αντίστοιχα, $p = 0.709$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Στη μελέτη αυτή ποσοτικοποιήθηκαν η σχέση πίεσης όγκου και η ευχέρεια εκροής σε ομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και ομάδα ελέγχου και διερευνήθηκαν πιθανές διαφορές στις παραμέτρους αυτές μεταξύ των δύο ομάδων.

Στην ομάδα μελέτης συμπεριελήφθησαν 24 ασθενείς με μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ομάδα αυτή διαιρέθηκε σε μια υποομάδα με ήπια μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και μια υποομάδα με μέτρια έως σοβαρή μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στην ομάδα ελέγχου περιλήφθηκαν 24 οφθαλμοί από υγιείς ενήλικες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο συντελεστή οφθαλμικής

ακαμψίας μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου. Παρατηρήθηκε όμως μία καθαρή τάση του συντελεστή οφθαλμικής ακαμψίας να είναι χαμηλότερος στην NPDR1 σε σχέση με την NPDR2, παρόλο που η διαφορά δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

Ο συντελεστής ευχέρειας εκροής υδατοειδούς υγρού εμφανίζει μία τάση να είναι χαμηλότερος στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς της ομάδας ελέγχου σε ενδοφθάλμια πίεση 35mmHg, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη παρέχει ποσοτικά στοιχεία για την οφθαλμική ακαμψία του οφθαλμού και την ευχέρεια εκροής του υδατοειδούς υγρού σε ανθρώπινους οφθαλμούς υγείων και διαβητικών ασθενών.

Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελέσει μελέτη αναφοράς για μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και με τη χρήση λιγότερο επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες θα μπορέσουν να διαφωτίσουν πτυχές της παθοφυσιολογίας της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

PURPOSE: To compare ocular rigidity (OR) and outflow facility (C) in patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and control subjects.

METHODS: Twenty-four patients with NPDR (NPDR-group) and 24 controls (control group) undergoing cataract surgery were enrolled. NPDR-group was further divided in patients with mild NPDR (NPDR1-group) and patients with moderate and/or severe NPDR (NPDR2-group). After cannulation of the anterior chamber, a computer-controlled device, featuring a motor-driven syringe and a pressure sensor, was used to infuse saline and increase the intraocular pressure (IOP) in a stepping procedure from 15 to 40 mm Hg. The intraocular pressure was continuously recorded for 2 seconds after each infusion step. Ocular rigidity and outflow facility coefficients were estimated from intraocular pressure and volume recordings.

RESULTS: Ocular rigidity was $0.0205 \pm 0.125\mu\text{l}^{-1}$ in NPDR group and $0.0202 \pm 0.0118\mu\text{l}^{-1}$ in control group ($p = 0.942$). In NPDR1-group, ocular rigidity was 0.017 ± 0.009 and in NPDR2-group it was $0.025 \pm 0.015\mu\text{l}^{-1}$ ($p = 0.192$). Outflow facility was $0.120 \pm 0.048 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ in NPDR-group compared to $0.153 \pm 0.078\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ in the control-group at an IOP of 35mmHg ($p = 0.151$). There was no difference in outflow facility between NPDR1-group and NPDR2-group ($0.011 \pm 0.048\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ and $0.120 \pm 0.059\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ respectively, $p = 0.709$).

CONCLUSIONS: No statistically-significant differences in ocular rigidity and outflow facility could be documented between diabetic patients and controls in this study. No difference in ocular rigidity was detected between mild NPDR and severe NPDR. A trend for lower ocular rigidity in patients with mild NPDR, and a lower

outflow facility in all NPDR patients at 35mmHg may merit further investigation in a bigger sample.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Friedenwald JS. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol.* 1937;20: 985–1024.
2. ² Ridley F. The intraocular pressure and drainage of the aqueous humor. *Br. J. Exp. Path.* 1930;11: 217–240.
3. ³ Clark JH. A method for measuring elasticity *in vivo* and results obtained on the eyeball at different intraocular pressures. *Am. J. Physiol.* 1932;101: 474–481.
4. ⁴ McBain E. Tonometer calibration. II. Ocular rigidity. *AMA Arch. Ophthalmol.* 1958;60: 1080–1091.
5. ⁵ Holland MG, Madison J, Bean W. The ocular rigidity function. *Am. J. Ophthalmol.* 1960;50: 958–974.
6. ⁶ McEwen WK, St Helen R. Rheology of the human sclera. Unifying formulation of ocular rigidity. *Ophthalmologica* 1965;150: 321–346.
7. ⁷ Woo SL, Kobayashi AS, Lawrence C *et al.* Mathematical model of the
8. ⁸ Hibbard RR, Lyon CS, Shepherd MD *et al.* Immediate rigidity of an eye. I. Whole, segments and strips. *Exp. Eye Res.* 1970;9: 137–143.
9. ⁹ Van der Werff TJ. A new single-parameter ocular rigidity function. *Am. J. Ophthalmol.* 1981;92: 391–395.
10. ¹⁰ Silver DM, Geyer O. Pressure–volume relation for the living human eye. *Curr. Eye Res.* 2000;20: 115–120.

11. ¹¹ Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK. Ocular rigidity in living human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46: 409-14.
12. ¹² Dastiridou AI, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 5718-22.
13. ¹³ Gloster J, Perkins ES. Distensibility of the human eye. *Br J Ophthalmol.*1959;43: 97–101.
14. ¹⁴ Eisenlohr JE, Langham ME, Maumenee AE. Manometric studies of the pressure–volume relationship in living and enucleated eyes of individual 130 human subjects. *Br. J. Ophthalmol.* 1962;46: 536–548.
15. ¹⁵ Gloster J, Perkins ES. Ocular rigidity and tonometry. *Proc. R. Soc. Med.*1957;50: 667–674.
16. ¹⁶ Ytteborg J. The effect of intraocular pressure on rigidity coefficient in the human eye. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1960;38: 548–561.
17. ¹⁷ Eisenlohr JE, Langham ME. The relationship between pressure and volume changes in living and dead rabbit eyes. *Invest Ophthalmol* 1962;1: 63–77.
18. ¹⁸ Gloster J, Perkins ES. Distensibility of the eye. *Br J Ophthalmol* 1957;41: 93–102.
19. ¹⁹ Grant WM, Trotter RR. Tonographic measurements in enucleated eyes. *AMA Arch Ophthalmol* 1955;53: 191–200.

-
20. ²⁰ Draeger J. Studies on the rigidity coefficient. *Doc Ophthalmol* 1959;13: 431–486.
21. ²¹ Prijot E, Weekers R. Contribution to the study of the rigidity of the normal human eye. *Ophthalmologica* 1959;138: 1–9.
22. ²² Moses RA, Tarkkanen A. Tonometry; the pressure–volume relationship in the intact human eye at low pressures. *Am. J. Ophthalmol.* 1959;47: 557–563, discussion 563–564.
23. ²³ Ytteborg J. Influence of bulbar compression on rigidity coefficient of human eyes, *in vivo* and enucleated. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 1960;38: 562–577.
24. ²⁴ Ytteborg J. The role of intraocular blood volume in rigidity measurements on human eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh.)* 1960;38: 410–436.
25. ²⁵ Gaasterland D, Kupfer C, Milton R, Ross K, McCain L, MacLellan H. Studies of aqueous humour dynamics in man. VI. Effect of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eyes. *Exp Eye Res* 1978;26: 651-6.
26. ²⁶ Moses RA, Grodzki WJ. Ocular rigidity in tonography. *Doc. Ophthalmol.* 1969;26: 118–129.
27. ²⁷ Bayerle-Eder M, Kolodjaschna J, Wolzt M *et al.* Effect of a nifedipine induced reduction in blood pressure on the association between ocular pulse amplitude and ocular fundus pulsation amplitude in systemic hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89: 704–708.
28. ²⁸ Hommer A, Fuchsjäger-Mayrl G, Resch H, Vass C, Garhofer G, Schmetterer L. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse

-
- amplitude using pneumotometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49: 4046-50.
29. ²⁹ Wang J, Freeman EE, Descovich D, et al. Estimation of ocular rigidity in glaucoma using ocular pulse amplitude and pulsatile choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54: 1706-11.
30. ³⁰ Ebner A, Wagels B, Zinkernagel MS. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. *Eye (Lond)* 2009;23: 606-11.
31. ³¹ Pallikaris I, Ginis HS, De Brouwere D, Tsilimbaris MK. A novel instrument for the non-invasive measurement of intraocular pressure and ocular rigidity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47.
32. ³² Panagiotoglou TD, De Brouwere D, Ginis HS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Non-invasive measurement of ocular rigidity with a novel instrument. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49, E-Abstract 4598.
33. ³³ Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31: 156-62.
34. ³⁴ Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33: 1371-5.
35. ³⁵ Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro JL, Azan E, Moulin-Tyrode C, Gatinel D. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension

-
- glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma* 2012;21: 486-9.
36. ³⁶ Gottlieb MD, Joshi HB, Nickla DL. Scleral changes in chicks with formdeprivation myopia. *Curr Eye Res.* 1990;9:1157–1165.
37. ³⁷ Norton TT. Experimental myopia in tree shrews. *Ciba Found Symp.* 1990;155: 178–194.
38. ³⁸ Norton TT. Experimental myopia in tree shrews. *Ciba Found Symp.* 1990;155: 178–194.
39. ³⁹ Phillips JR, McBrien NA. Form deprivation myopia: elastic properties of sclera. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1995;15: 357–362.
40. ⁴⁰ Reiner A, Shih YF, Fitzgerald ME. The relationship of choroidal blood flow and accommodation to the control of ocular growth. *Vision Res.*1995;35: 1227–1245.
41. ⁴¹ Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995;35: 37–50.
42. ⁴² Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29: 144–168.
43. ⁴³ Perkins ES. Ocular volume and ocular rigidity. *Exp. Eye Res.* 1981;33:141–145.

-
44. ⁴⁴ Tittel PG, Richards RD. Distensibility measurement of the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol.* 1971;10: 800–809.
 45. ⁴⁵ Richards RD, Tittel PG. Corneal and scleral distensibility ratio on enucleated human eyes. *Invest. Ophthalmol.* 1973;12: 145–151.
 46. ⁴⁶ Asejczyk-Widlicka M, Pierscionek BK. The elasticity and rigidity of the outer coats of the eye. *Br J Ophthalmol.* 2008;92: 1415–1418.
 47. ⁴⁷ Friberg TR, Lacey JW. A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp Eye Res.* 1988;47: 429–436.
 48. ⁴⁸ Kymionis GD, Diakonis VF, Kounis G, Charisis S, Bouzoukis D, Ginis H, et al. Ocular rigidity evaluation after photorefractive keratectomy: an experimental study. *J Refract Surg.* 2008;24: 173–177.
 49. ⁴⁹ Cronemberger S, Guimaraes CS, Calixto N, Calixto JM. Intraocular pressure and ocular rigidity after LASIK. *Arq Bras Oftalmol.* 2009;72: 439–443.
 50. ⁵⁰ Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1997;124: 677–682.
 51. ⁵¹ Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24: 39-73.
 52. ⁵² Lam AK, Chan ST, Chan H, Chan B. The effect of age on ocular blood supply determined by pulsatile ocular blood flow and color Doppler ultrasonography. *Optom Vis Sci.* 2003;80: 305–311.

-
53. ⁵³ Girard MJ, Suh JK, Bottlang M, Burgoyne CF, Downs JC. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50: 5226–5237.
54. ⁵⁴ Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol.* 2000;84: 318-323.
55. ⁵⁵ Kiel JW. The effect of arterial pressure on the ocular pressure-volume relationship in the rabbit. *Exp Eye Res.* 1995;60: 267-78.
56. ⁵⁶ Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39: 23–42.
57. ⁵⁷ Schumer RA, Podos SM. The nerve of glaucoma! *Arch Ophthalmol.* 1994;112: 37–44.
58. ⁵⁸ Sigal IA, Ethier CR. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res.* 2009;88: 799–807.
59. ⁵⁹ Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008;85: 425–435.
60. ⁶⁰ Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp. Eye Res.* 1980;31: 435–441.
61. ⁶¹ Edmund C. Corneal topography and elasticity in normal and keratoconic eyes. A methodological study concerning the pathogenesis of keratoconus. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1989;193: 1–36.

-
- 62.⁶² Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46: 1948–1956.
- 63.⁶³ Brooks AM, Robertson IF, Mahoney AM. Ocular rigidity and intraocular pressure in keratoconus. *Aust J Ophthalmol* 1984;12:317–324.
- 64.⁶⁴ Kaiser-Kupfer MI, McCain L, Shapiro JR, Podgor MJ, Kupfer C, Rowe D. Low ocular rigidity in patients with osteogenesis imperfecta. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;20: 807–809.
- 65.⁶⁵ Kaiser-Kupfer MI, Podgor MJ, McCain L, Kupfer C, Shapiro JR. Correlation of ocular rigidity and blue sclerae in osteogenesis imperfecta. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104: 191–195.
- 66.⁶⁶ Weekers R, Lavergne G. Changes in ocular rigidity in endocrine exophthalmos. *Br J Ophthalmol.* 1958;42: 680–685.
- 67.⁶⁷ Syrdalen P. Intraocular pressure and ocular rigidity in patients with retinal detachment. II. Postoperative study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1970;48: 1036–1044.
- 68.⁶⁸ Harbin TS Jr, Laikam SE, Lipsitt K, Jarrett WH 2nd, Hagler WS. Applanation-Schiotz disparity after retinal detachment surgery utilizing cryopexy. *Ophthalmology* 1979;86: 1609–1612.
- 69.⁶⁹ Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1965;73:11-8.

-
- 70.⁷⁰ Carel RS, Korczyn AD, Rock M, Goya I. Association between ocular pressure and certain health parameters. *Ophthalmology* 1984;91: 311-4.
- 71.⁷¹ European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd edition. *Savona: Dogma S.r.l.* 2008.
- 72.⁷² Grant WM. Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1950;44: 204–214.
- 73.⁷³ Brubaker RF, McLaren JW. Uses of fluorophotometry in glaucoma research. *Ophthalmology* 1985;92: 884-90.
- 74.⁷⁴ Brubaker RF. Measurement of aqueous flow by fluorophotometry. In *The Glaucomas*, ed. Ritch R, Shields MB and Krupin T. St. Louis, MO: *Mosby*.1989;136: 337–344.
- 75.⁷⁵ Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32: 3145-66.
- 76.⁷⁶ Kaufman P, Alm A, Adler's Physiology Of The Eye, Mosby, 2003 Gabelt BT, Kaufman PL. Aqueous humor hydrodynamics. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's physiology of the eye. 10th ed. Mosby.* 2003; 261–2 & 237–89.
- 77.⁷⁷ Silver DM, Quigley HA. Aqueous flow through the iris-lens channel: estimates of differential pressure between the anterior and posterior chamber. *J Glaucoma.* 2004;13: 100-7.
- 78.⁷⁸ Becker B, Neufeld AH. Pressure dependence of uveoscleral outflow. *JGlaucoma* 2002;11: 545.

-
79. ⁷⁹ Lindén C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs Aging* 1999;14: 387-98.
80. ⁸⁰ Brubaker RF. Determination of episcleral venous pressure in the eye. A comparison of three methods. *Archives of Ophthalmology* 1967;77: 110–114.
81. ⁸¹ Phelps CD and Armaly MF. Measurement of episcleral venous pressure. *American Journal of Ophthalmology* 1978;85: 35–42.
82. ⁸² Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1995;102: 456-61.
83. ⁸³ Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999;127: 407–412.
84. ⁸⁴ Kupfer C, Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man. I. Measurements in young normal subjects. *Invest Ophthalmol.* 1971;10: 518-22.
85. ⁸⁵ Kupfer C, Gaasterland D, Ross K. Studies of aqueous humor dynamics in man. II. Measurements in young normal subjects using acetazolamide and L-epinephrine. *Invest Ophthalmol.* 1971;10: 523-33.
86. ⁸⁶ Bloom JN, Levene RZ, Thomas G, Kimura R. Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. I. Instrumentation and normal values. *Arch Ophthalmol.* 1976;94: 435-43.

-
87. ⁸⁷ Levene RZ, Bloom JN, Kimura R. Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man. II. Primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1976;94: 444-7.
88. ⁸⁸ Brubaker RF. The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye. *Invest Ophthalmol.* 1975;14: 286-92.
89. ⁸⁹ Bill A and Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res.* 1971;12: 275-81
90. ⁹⁰ Bill A. Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res.* 1966;5: 45-54.
91. ⁹¹ Reiss GR, Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25: 776-8.
92. ⁹² Becker B. The decline in aqueous secretion and outflow facility with age. *Am J Ophthalmol.* 1958;46: 731-6.
93. ⁹³ Snell R.S, Lemp M.A. Clinical anatomy of the eye. Second edition, 1998.
94. ⁹⁴ Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20: 595-624.
95. ⁹⁵ Cioffi GA, Granstam E, Alm A. Ocular circulation. Kaufman P and Alm A. In Adler's physiology of the eye. *Elsevier* 2002: 747-784.
96. ⁹⁶ Ethier CR and Simmons CA. Introductory biomechanics: from cells to organisms. *Cambridge University Press* 2007; 250-276

-
97. ⁹⁷ Maepea O. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Experimental Eye Research* 1992;54: 731–736.
98. ⁹⁸ Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiological Reviews* 1975;55: 383–416.
99. ⁹⁹ Grunwald JE, Sinclair SH, Riva CE. Autoregulation of the retinal circulation in response to decrease of intraocular pressure below normal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;23: 124-7.
100. ¹⁰⁰ Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE. Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21: 34-8.
101. ¹⁰¹ Grunwald JE, Petrig BL and Robinson F. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:1706–1712.
102. ¹⁰² Mozaffarieh M, Flammer J. Ocular Blood Flow and Glaucomatous. *Optic Neuropathy* 2009; 45-53.
103. ¹⁰³ Alm A, Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressure. *Acta Physiol Scand.* 1970;80: 19 –28.
104. ¹⁰⁴ Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys: a study with labeled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res.* 1973;15: 15–29.

-
105. ¹⁰⁵ Armaly MF, Araki M. Effects of ocular pressure on choroidal circulation in the cat and Rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975;14: 584–591.
106. ¹⁰⁶ Kiel JW. Modulation of choroidal autoregulation in the rabbit. *Exp Eye Res.* 1999;69: 413–429.
107. ¹⁰⁷ Riva CE, Titze P, Hero M, Petrig BL. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38: 1752–1760.
108. ¹⁰⁸ Findl O, Strenn K, Wolzt M, et al. Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Curr Eye Res.* 1997;16: 1024–1029.
109. ¹⁰⁹ Polska E, Simader C, Weigert G, Doelemeyer A, Kolodjaschna J, Scharmann O, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48: 3768-74.
110. ¹¹⁰ Takayama J, Tomidokoro A, Tamaki Y, Araie M. Time course of changes in optic nerve head circulation after acute reduction in intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46: 1409-19.
111. ¹¹¹ Liang Y, Downs JC, Fortune B, Cull G, Cioffi GA, Wang L. Impact of systemic blood pressure on the relationship between intraocular pressure and blood flow in the optic nerve head of nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50: 2154-60.
112. ¹¹² American Diabetes Association. Standard medical care of Diabetes. *The journal of clinical and applied research and education* 2015; 38.

-
113. ¹¹³ Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J.* 1999;13: 23–30.
114. ¹¹⁴ Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14: S233-6.
115. ¹¹⁵ Hammes HP, Alt A, Niwa T, Clausen JT, Bretzel RG et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999;42(6):728-36.
116. ¹¹⁶ International Maillard Reaction Society, IMARS.
117. ¹¹⁷ Frye EB, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end product-dependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. *J Biol Chem.* 1998; 24;273(30):18714-9.
118. ¹¹⁸ Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW. Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochemistry* 1995;21:3702-9.
119. ¹¹⁹ Wells-Knecht MC, Thorpe SR, Baynes JW. Pathways of formation of glycoxidation products during glycation of collagen. *Biochemistry.* 1995;21:15134-41.

-
120. ¹²⁰Thornalley PJ . The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J* 1990;269: 1-11.
121. ¹²¹Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of N epsilon-carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. *J Biol Chem* 1986;261: 4889-4894.
122. ¹²² Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes* 2001;50: 1636-1642.
123. ¹²³ Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47: 859-66.
124. ¹²⁴ Suzuma K, Takahara N, Suzuma I et al. Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 721-6.
125. ¹²⁵ Xia P, Aiello LP, Ishii H et al. 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: 2018-26.
126. ¹²⁶ Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M, et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39: 171-179.

-
127. ¹²⁷ Aiello LP, Davis MD, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113: 2221-2230.
128. ¹²⁸ Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404: 787-790.
129. ¹²⁹ BrownLee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414.
130. ¹³⁰ Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54: 1615-1625.
131. ¹³¹ Kim J, Son JW, Lee JA, et al. Methylglyoxal induces apoptosis mediated by reactive oxygen species in bovine retinal pericytes. *J Korean Med Sci* 2004;19: 95-100.
132. ¹³² Kowluru RA, Kowluru V, Xiong Y, et al. Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2006;41: 1191-1196.
133. ¹³³ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.

-
134. ¹³⁴ The World Health Organization
website.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
135. ¹³⁵ DCCT Study Group. N Engl J Med 1993;329:977-86.
136. ¹³⁶ Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 520-532.
137. ¹³⁷ Stolk RP, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes* 1995;44: 11-15.
138. ¹³⁸ Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newlydiscovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992;99: 58-62.
139. ¹³⁹ Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997;104: 252-260.
140. ¹⁴⁰ Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, 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.

-
141. ¹⁴¹ Mitchell P, Smith W, Wang JJ, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105: 406-411.
142. ¹⁴² Younis N, Broadbent DM, Harding SP, et al. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med.* 2002;19: 1014-1021.
143. ¹⁴³ Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122: 552-563.
144. ¹⁴⁴ Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1989;107: 237-243.
145. ¹⁴⁵ Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol.* 1989;107: 244-249.
146. ¹⁴⁶ Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1994;112: 1217-1228.
147. ¹⁴⁷ Cikamatana L, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2007;21: 465-471.

-
148. ¹⁴⁸ Younis N, Broadbent DM, Harding SP, et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med.* 2003;20: 758-765.
149. ¹⁴⁹ Younis N, Broadbent DM, Vora JP, et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361: 195-200.
150. ¹⁵⁰ Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91: 1-9.
151. ¹⁵¹ Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988;95: 1340-1348.
152. ¹⁵² Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 1993;10: 555-559.
153. ¹⁵³ Henricsson M, Tyrberg M, Heijl A, et al. Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74: 533-538.
154. ¹⁵⁴ Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001;44: 2203-2209.
155. ¹⁵⁵ 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.

156. ¹⁵⁶ 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.* 1993;329: 977-986.
157. ¹⁵⁷ Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, et al. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1993;115: 569-574.
158. ¹⁵⁸ Henricsson M, Nilsson A, Janson L, et al. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997;14: 123-131.
159. ¹⁵⁹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116: 874-886.
160. ¹⁶⁰ Arun CS, Pandit R, Taylor R. Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in Type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia* 2004;47: 1380-1384.
161. ¹⁶¹ Poulaki V, Qin W, Jousen AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest.* 2002;109: 805-815.

-
162. ¹⁶² Savage S, Estacio RO, Jeffers B, et al. Increased complications in noninsulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents: a population study. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109: 181-189.
163. ¹⁶³ Li W, Liu X, Yanoff M, et al. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells. *Diabetologia* 1996;39: 537-547.
164. ¹⁶⁴ Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, et al. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20: S32-42.
165. ¹⁶⁵ Grunwald JE, Riva CE, Petrig BL, et al. Strict control of glycaemia: effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation. *Br J Ophthalmol.* 1995;79: 735-741.
166. ¹⁶⁶ Fuchsjager-Mayrl G, Kautzky-Willer A, Kiss B, et al. Ocular hyperperfusion following onset of intensified insulin therapy is inversely correlated with plasma endothelin-1 in Type I diabetes. *Diabetologia* 2002;45: 883-889.
167. ¹⁶⁷ 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: 703-713.
168. ¹⁶⁸ Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 1258-1264.

-
169. ¹⁶⁹ Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, et al. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100: 862- 867.
170. ¹⁷⁰ Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98: 1261-1265.
171. ¹⁷¹ Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, 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.
172. ¹⁷² Suzuki M, Kanazawa A, Shiba M, et al. Insulin resistance in diabetic microangiopathies. *J Diabetes Complications* 2000;14: 40-45.
173. ¹⁷³ Zhang L, Krzentowski G, Albert A, et al. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001;24: 1275-1279.
174. ¹⁷⁴ Henricsson M, Nystrom L, Blohme G, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003;26: 349-354.
175. ¹⁷⁵ Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XXII. The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115: 1859-1868.

-
176. ¹⁷⁶ Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18: 160-164.
177. ¹⁷⁷ Horvat M, Maclean H, Goldberg L, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol.* 1980;64: 398-403.
178. ¹⁷⁸ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000;23: 1084-1091.
179. ¹⁷⁹ Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? *Curr Diab Rep.* 2002;2: 327-330.
180. ¹⁸⁰ Irfan S, Arain TM, Shaukat A, et al. Effect of pregnancy on diabetic nephropathy and retinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14: 75-78.
181. ¹⁸¹ Dibble CM, Kochenour NK, Worley RJ, et al. Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol.* 1982;59: 699-704.
182. ¹⁸² Soubrane G, Canivet J, Coscas G. Influence of pregnancy on the evolution of background retinopathy. Preliminary results of a prospective fluorescein angiography study. *Int Ophthalmol.* 1985;8: 249-255.
183. ¹⁸³ Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103: 1815-1819.
184. ¹⁸⁴ Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, et al. The effect of pregnancy on mild diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235: 437-441.

-
185. ¹⁸⁵ Ryan SJ. Retina. *Elsevier Inc.* 2006;2.
186. ¹⁸⁶ 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: 786-806.
187. ¹⁸⁷ 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.
188. ¹⁸⁸ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98: 823-833.
189. ¹⁸⁹ VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2001;108: 960-967.
190. ¹⁹⁰ Lightman S, Towler HM. Diabetic retinopathy. *Clin Cornerstone* 2003;5: 12-21.
191. ¹⁹¹ Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350: 48-58.
192. ¹⁹² Patz A, Smith RE. The ETDRS and Diabetes 2000. *Ophthalmology* 1991;98: 739-740.
193. ¹⁹³ Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989;38: 1203-1206.

-
194. ¹⁹⁴ Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brandle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40: 2405-2410.
195. ¹⁹⁵ Feng Y, vom Hagen F, Lin J, et al. Incipient diabetic retinopathy--insights from an experimental model. *Ophthalmologica* 2007;221: 269-274.
196. ¹⁹⁶ Tomlinson DR, Willars GB, Carrington AL. Aldose Reductase Inhibitors and Diabetic Complications. *Pharmac. Ther. Vol.* 1992;54: 151-194.
197. ¹⁹⁷ Satish K. Srivastava, Kota V. Ramana, and Aruni Bhatnagar. Role of Aldose Reductase and Oxidative Damage in Diabetes and the Consequent Potential for Therapeutic Options. *Endocrine Reviews* 2005;26: 380–392.
198. ¹⁹⁸ Williamson JR, Chang K, Frangos M, Hasan KS, Ido Y, Kawamura T, Nyengaard JR, van den Enden M, Kilo C, Tilton RG. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993;42: 801–813.
199. ¹⁹⁹ Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care.* 2006;29: 1420-32.
200. ²⁰⁰ Monnier VM. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch Biochem Biophys.* 2003;419: 1-15.
201. ²⁰¹ Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2009;50: 4597–4604, 2009.

-
202. ²⁰²Chen M, Curtis TM, Stitt AW. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy. *Current Medicinal Chemistry* 2013;20: 3234–3240.
203. ²⁰³ Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 659-73.
204. ²⁰⁴ Net Das Evcimen, George L. King The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological Research* 2007;55: 498–510.
205. ²⁰⁵ Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47: 859-66.
206. ²⁰⁶ Suzuma K, Takahara N, Suzuma I et al. Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 721-6.
207. ²⁰⁷ Sayeski PP, Kudlow JE. Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem.* 1996;271: 15237–43.
208. ²⁰⁸ Daniels MC, McClain DA, Crook ED. Transcriptional regulation of transforming growth factor beta1 by glucose: investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *Am J Med Sci.* 2000;319: 138–42.
209. ²⁰⁹ 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. USA* 2000;97: 12222–12226.

210. ²¹⁰ Grant WM. Clinical measurements of aqueous outflow. *AMA Arch Ophthalmol.* 1951;46: 113–131.

211. ²¹¹ Arora VK, Prasad VN. The intraocular pressure and diabetes—a correlative study. *Indian Journal of Ophthalmology* 1989;37: 10–12.