



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“  
Медицински факултет - Скопје  
ЈЗУ Универзитетска Клиника за Очни болести - Скопје

**Ефектот од интравитреалната апликација на  
Бевацизумаб кај дијабетичен макуларен едем**

- Докторска дисертација -

**ас. д-р Наташа Т. Шекеринов**

Скопје, 2018

---

Ментор:  
Проф. д-р Милчо Богоев

*За менторот.....*

*Благодарност до мојот ментор **Проф. Д-р Милчо Богоев** за успешната соработка во тек на изготвувањето на докторската студија.*

Изразувам огромна благодарност до мојот ценет **Проф. Д-р Весна Димовска Јорданова** за постојаната соработка и насочување во целиот научно-истражувачки процес.

Таа е одличен ментор и мотиватор, кој ме поттикна да го извршам најдоброто во текот на мојот живот, истажувачката работа.....да продолжи науката.

Благодарна сум за нејзиното несебично залагање, за проширувањето на моето клиничко искуство преку постојаната интеракција со неа, за конструктивните критики и забелешки, за активното учество во изготвувањето на докторската дисертација.

Претставува посебно задоволство да се соработува со неа.

.....Благодарна сум на моите соработници, на **Д-р Олга Пецакова, виш.мед.сестра Наташа Павлоска и мед.сестра Снежана Бошковска** за нивната соработка и за доприносот во изготвувањето на докторската теза.

.....Посебна благодарност до **моите родители**, Трајко и Рајна Трпевски, за постојаната поддршка низ животот. Тие ме научија секогаш да верувам во себе и да ги правам работите кои сметам дека се добри.

.....Благодарна сум на мојот сопруг **Д-р Дејан Шекеринов**, за љубовта, поддршката и разбирањето.

**.....- на Надја и  
Давор  
со љубов-...**

***“Live as if you were to die tomorrow  
Learn as if you were to live forever “***

***-Mahatma Gandhi***

*Посветено на моите родители*

# СОДРЖИНА

## КРАТЕНКИ / АБРЕВИЈАЦИИ

## АПСТРАКТ

<b>1. ВОВЕД</b> .....	1
1. 1 Епидемиологија на DR и DME .....	1
1. 2 Фактори на ризик .....	6
1. 3 Крвно-ретинална бариера .....	11
1. 4 Патогенеза на DR и DME .....	13
1. 4. 1 Микроваскуларни промени на ретината .....	13
1. 4. 2 Окуларна ангиогенеза и фактори на раст .....	15
1. 4. 3 Потенцијални метаболични патишта .....	19
1. 4. 4 Хемодинамски промени .....	21
1. 5 Клинички карактеристики на DR .....	24
1. 5. 1 Дијабетичен макуларен едем .....	25
1. 6 Дијагностички процедури за DME .....	32
1. 6. 1 Оптичка кохерентна томографија .....	32
1. 7 Терапевтски процедури за DME .....	41
1. 8 Антиангиоген третман .....	46
1. 8. 1 <b>Бевацизумаб</b> .....	49
<b>2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА</b> .....	53
<b>3. ЦЕЛИ</b> .....	54
<b>4. ХИПОТЕЗА</b> .....	54
<b>5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	55
<b>6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА</b> .....	63
<b>7. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	64
<b>8. ДИСКУСИЈА</b> .....	105
<b>9. ЗАКЛУЧОК</b> .....	125
<b>10. РЕФЕРЕНЦИ</b> .....	127

ПРИЛОГ 1 ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

ПРИЛОГ 2 ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ

ПРИЛОГ 3 МЕДИЦИНСКА ПАТЕКА

## КРАТЕНКИ / АБРЕВИЈАЦИИ

**A-II:** angiotensin-II / ангиотензин II

**ABC study:** Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration / Бевацизумаб за неоваскуларна АРМД

**ACE:** angiotensin-II converting enzyme/ангиотензин-конвертирачки ензим

**ADA:** American Diabetes Association/Американска асоцијација за Дијабетес

**AFL:** Aflibercept/Афлиберцепт/Eylea

**AGEs:** Advanced glycation end products / напредни гликемизирани крајни продукти

**ANCHOR study:** Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD/Анти-ВЕГФ третман за класична хороидна неоваскуларизација кај АМД

**AR:** Aldose reductase/Алдоза редуктаза

**ARIC study:** Atherosclerotic Risk in Communities/Студија за атеросклеротичен ризик во заедниците

**ARMД:** Age related macular degeneration/АРМД: Макуларна дегенерација поврзана со возраста

**BARBADOS study:** The Barbados eye study/Очна студија од Барбадос

**BCZ:** Bevacizumab/Бевацизумаб /Avastin /Авастин

**BCVA:** Best-corrected visual acuity/Најдобро коригирана видна острина

**BMI:** Body mass index / Индекс на просечна телесна маса

**BOLT study:** Bevacizumab or Laser Teraphy Study/ Студија за Бевацизумаб или ласер терапија

**BRVO:** Branch retinal vein occlusion / Оклузија на гранка на вена

**CATT study:** Comparison of AMD treatments Trials: Lucentis Avastin Trial / Компаративна студија за третман на АМД: Ранибизумаб и Бевацизумаб

**CME:** Cystoid macular edema / Цистоиден макуларен едем

**CMT:** Central macular thickness / Централна макуларна дебелина

**CNVM:** Choroidal neovascular membrane / Хороидна неоваскуларна мембрана

**COPERNICUS study:** Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial/ Карведилол проспективна рандомизирана кумулативна студија

**CRVO:** Central retinal vein occlusion / Централна ретинална венска оклузија

**CSME:** Clinically significant macular edema / Клинички сигнификантен макуларен едем

**CW LFC:** Continuous Wave LFC / ЛФК со континуиран бран

**DA VINCI study:** Study of VEGF Trap-Eye in eyes with DME / Студија за анти - ВЕГФ во очи со ДМЕ

**DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial / Студија за контрола на дијабетес и компликации

**DCRnet:** Diabetic Clinical Research network study / Дијабетична клиничка мрежна студија

**DHA:** Dehydro-ascorbate / Дехидро-аскорбат



**DIRECT study:** The Diabetes Remission Clinical Trial / Клиничка студија за ремисија кај дијабетес

**DM / ДМ:** Diabetes Mellitus / Дијабетес мелитус

**DME / ДМЕ:** Diabetic macular edema / Дијабетичен макуларен едем

**DR / ДР:** Diabetic retinopathy / Дијабетична ретинопатија

**E-BRB:** External blood-retinal barrier / Надворешна крвно-ретиална бариера

**ERM:** Epiretinal membrane / Епиретиална мембрана

**ET-1:** endothelin-1 / ендотелин-1

**ETDRS study:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study / Студија за ран третман на дијабетична ретинопатија

**FA:** Fluorescein angiography / Флуоресцеинска ангиографија

**GCL:** Ganglion cell layer / Ганглиски слој клетки

**i-BRB:** internal blood retinal barrier / Внатрешна крвно-ретиална бариера

**ICAM-1:** Inflammatory intercellular adhesion molecule-1 / Воспалителен интраклеточен адхезионен молекул-1

**ICDMEDSS:** International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale / Меѓународна скала за сериозност на макуларен едем

**ICDRDSS:** International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale / Меѓународна скала за сериозност на болеста кај лица со клиничка ДР

**IDDM:** Insulin depended diabetes mellitus / Инсулин зависен ДМ

**IL- 6:** Interleukin-6 / Интерлеукин 6

**ILM:** Internal limiting membrane layer / Внатрешна лимитна мембрана

**IOP / ИОП:** Intraocular pressure / Интраокуларен притисок

**IRMA:** Intraretinal microvascular abnormalities / Интраретиални микроваскуларни абнормалности

**IVAN study:** Inhibition of VEGF in age-related choroidal neovascularization study/ Инхибиција на ВЕГФ при хороидна неоваскуларизација кај АМД

**IVTA:** Intravitreal triamcinolone acetonide/ Интравитреално триамцинолон ацетонид

**HgbA1C:** Hemoglobin A1C; го изразува процентот на гликолизиран во вкупниот хемоглобин

**HIF-1 $\alpha$ :** Hypoxia-induced factor 1  $\alpha$  / Хипоксија индуцирачки фактор 1  $\alpha$

**LALES study:** Los Angeles Latino eye study / ЛА Латино очна студија

**LFC / ЛФК:** Laser photocoagulation / Ласер фотокоагулација

**MARINA study:** Inimally Classic Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD / Анти ВЕГФ Ранибизумаб во третманот на неоваскуларна АМД

**MCP-1 / CCL-2:** Monocytes quimio-attract 1, named as C-C motif ligand 2 / Моноцит именуван како С-С мотив лиганд 2

**MESA study:** Multiethnic study of atherosclerotic / Мултиетничка студија за атеросклероза

**MnSOD:** Mangan superoxide dismutase / Манган супероксид дизмутаза

**NADPH:** Nicotinamide dinucleotide phosphate / Никотинамид динуклеотид фосфат

**NIDDM:** Noninsulin depended diabetes mellitus / Инсулин-независен ДМ

**NO:** Nitrite oxide / Азотен моноксид

**NPDR:** Nonproliferative diabetic retinopathy / Непролиферативна ДР

**NVD:** New vessels on the optic disc / Нови крвни садови на оптички диск

**NVE:** New vessels elsewhere / Нови крвни садови насекаде

**OCT:** optical coherence tomography / Оптичка кохерентна томографија

**PACORES study:** Pan American Collaborative Retina Study Group / Панамериканска колаборативна студиска група за ретина

**PEDF:** Pigmented epithelial derived factor / Пигмент епителен фактор

**PDGF:** Platelet-derived growth factor / Тромбоцитен фактор на раст

**PDR / ПДР:** Proliferative diabetic retinopathy / Пролиферативна ДР

**PKC:** protein kinase C / Протеин киназа Ц

**PRN:** pro re nata regimen / Апликација по потреба

**PRP:** Panretinal photocoagulation / Панретинална фотокоагулација

**PPV:** Pars plana vitrectomy / Парс плана витректомија

**RBZ:** Ranibizumab / Ранибизумаб / Lucentis /Луцентис

**RCTs:** Randomized clinical trial studies / Рандомизирани клинички студии

**RESOLVE study:** Safety and efficacy of Ranibizumab in DME. A 12-month randomized, controlled, double-masked, multicentre phase II study/ Безбедност и ефикасност од Ранибизумаб кај ДМЕ. 12-месечна рандомизирана контролирана мултицентрична студија во фаза II

**RESTORE study:** A study of Ranibizumab monotherapy or combined with laser monotherapy for DME / Ранибизумаб како монотерапија или со ласер кај ДМЕ

**RETAIN study:** Ranibizumab as Needed in Patients with Macular Edema and Visual Impairment Secondary to Diabetes Mellitus / Ранибизумаб по потреба кај пациенти со макуларен едем и оштетување на видот секундарно од ДМ

**REVEAL study:** Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification / Рандомизирана евалвација на ефектите на Анацетрапиб преку липид-модификација

**RISE/RIDE study:** a study of Ranibizumab injection in CSME / Студија за Ранибизумаб кај Клинички значаен макуларен едем

**ROP/ РОП:** Retinopathy of prematurity / Прематурна ретинопатија

**ROS/ РОС:** Reactive oxygen species/ Реактивни видови на кислород

**RPE/ РПЕ:** Retina pigment epithelium / Ретинален пигментен епител

**SAILOR study:** Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD / Процена на безбедноста на интравитреален Луцентис за АМД

**SDM:** Subthreshold micro pulse laser / Микропулсна ласерфотокоагулација

**TGF-β:** Transforming growth factor / Трансформирачки фактор на раст-β

**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study / Проспективна студија за дијабетес на Обединетото кралство

**VA / ВО:** Visual acuity, Snellen fraction, eg, 20/20 is normal vision / Видна остринa според Snellen табелата 20/20 нормален вид

**VEGF:** Vascular endothelial growth factor, vascular permeability factor / Васкуларен еднотелен фактор на раст

**VIVID/VISTA study:** Intravitreal Aflibercept for DME / Интравитреално Афлиберцепт за дијабетичен макуларен едем

**WESDR study:** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy / Висконсинска епидемиолошка студија за дијабетична ретинопатија

**WHO:** World Health Organization / Светска здравствена организација

## Апстракт

**Вовед:** Дијабетичната ретинопатија (ДР) е најчеста компликација од дијабетес мелитус, и број еден причина за слепило кај работоспособната популација. Инциденцијата на слепило е речиси дваесет пати поголема кај лицата со дијабетес. Најчестата причина за загуба на видната острината е појавата на дијабетичен макуларен едем (ДМЕ).

Главен предуслов за промените е развојот на ангиогенезата која се јавува како резултат на ослободување на определени ангиогенетски вазопродуцентни фактори во услови на хипоксија и исхемична ретина, реципрочно инволвирајќи механизми на ендотелна пролиферација, инвазија и миграција за развој на патолошки крвни садови.

**Цел:** Да се оцени ефектот од интравитреалниот антиангиоген третман со Бевацизумаб (Avastin®) кај ДМЕ, примена како монотерапија и во комбинација со ласерфотокоагулација, компаративно со досегашниот конвенционален третман, само ласерфотокоагулација.

**Дизајн:** Ретроспективно-проспективна, компаративна, интервентна студија.

**Материјал и методи:** Во студијата беа вклучени пациенти кои имаат ДМ тип 2, на возраст > 40 год. со дијагностициран непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, односно присутен ДМЕ. Испитаниците беа поделени во три групи во зависност од терапискиот третман. Првата група пациенти (n = 60) со третман интравитреална примена на Бевацизумаб 1,25 mg / 0,05 ml (IVB); втора група (n = 60) со комбиниран третман на терапија Бевацизумаб i. v 1,25 mg / 0,05 ml плус ласер фотокоагулација (IVB+LFC); и контролна група пациенти (n = 40) третирани само со ласер фотокоагулација (LFC).

Кај сите индивидуи се нотираше најдобро коригираната видна острината на Snellen-ов оптотип изразена во децимални единици, мерење на интраокуларниот притисок-тонометрија (со метод според Schiottz изразена во mm/Hg), преглед на биомикроскоп (Slit lamp) за предниот и задниот сегмент на окото со примена на лупа 78Д (Volk). Истовремено на мидријатична зеница со примена на капки Sol. Neosynephrine 10% се правеше екзаминација на ретината со помош на OCT (Topcon 3D-2000) што овозможува 3D сликање на макуларната регија и ретиналното ткиво.

Клинички значајни параметри беа HgbA1C, времетраење на дијабетесот, начинот на негова регулација и податок за примена на терапија за хипертензија и дислипидемија.

**Резултати:** Првата група кај која беше применета интравитреална администрација на Бевацизумаб покажа подобрување на видната острина (ВО) за  $0, 20 \pm 0, 2$ ; во втората група, со комбинирана терапија, е подобрена ВО за  $0,11$  и кај третата група само со ласер, за  $0,09$ , односно во трите групи е регистрирано темпо на пораст на видната острина.

Просечната вредност на видната острина во однос на терапијата примарно со Бевацизумаб во втората група изнесува  $0.56 \pm 0.32$ , додека примарно со ласер изнесува  $0.39 \pm 0.2$ , што се покажа статистички сигнификантно за  $p < 0.05$ .

Според индексот на динамика, видната острина по терапијата примарно со ласер, регистрираше пораст од  $5.4\%$ , наспроти примарно со Бевацизумаб од  $43.6\%$ .

По мерењата на контролната ОСТ анализа, во првата група беше забележано намалување на СМТ за  $104,0 \pm 136,5 \mu\text{m}$ , со  $3,4 \pm 0,9$  инјекции во просек. Во втората група во просек од два ласер третмани и  $1,8 \pm 0,5$  инјекции, намалувањето беше  $96,3 \pm \mu\text{m}$ , а во третата група СМТ беше намален за  $52,6 \mu\text{m}$ .

Во трите групи во најголем процент ( $70.0\%$  и  $75.0\%$ ) пациентите земаа терапија за покачен крвен притисок и речиси половина ( $55.0\%$  и  $50.0\%$ ) за хиперлипидемија што ја потврдува корелацијата на дијабетесот со системските заболувања. Просечното траење на ДМ во целата група изнесува  $13.8 \pm 7.0$  г. приближно исто во сите групи, односно статистички е несигнификантно за  $p < 0.05$  меѓу групите, а во корелација со веќе потврдените анализи од досегашни студии за времетраењето на ДМ и инциденцијата на компликации, поточно дијабетичната ретинопатија, за период помеѓу 10-15г. Кај 1 од 120 очи кај кој беше применет интравитреална администрација на Бевацизумаб се јави несакан ефект, сериозна окуларна компликација, појава на ендофталмитис.

**Заклучок:** Континуирана регресија на макуларниот едем по последователните интравитреални апликации на Бевацизумаб која дава видливи резултати во подобрување на видната острина, и со значителен ефект во подобрување во клиничкиот тек на ДМЕ.

Терапискиот третман со Бевацизумаб самостојно или во комбинација со ласер фотокоагулација се поефикасни за лекување на ДМЕ, наспроти конвенционалниот метод, како анатомски, така и функционално.

**Клучни зборови:** Дијабетичен макуларен едем (DME), анти-VEGF, Бевацизумаб (Avastin®), Ласерфотокоагулација (LFC), Оптичка кохерентна томографија (ОСТ), Централна макуларна дебелина (СМТ).

## **Abstract:**

**Introduction:** Diabetic retinopathy (DR) is the most common complication associated with Diabetes mellitus (DM), and is the main reason of blindness with in the working-age population. The incidence of blindness is almost 20 times greater at people with diabetes. The leading cause of vision loss is diabetic macular edema (DME), which affects 7, 5% of the diabetics.

The main precondition for the changes is the development of angiogenesis that occurs because of the release of certain angiogenic vasoproliferative factors under conditions of hypoxia and ischemic retina, reciprocally involving mechanisms of endothelial proliferation, invasion and migration for the development of pathological blood vessels

**Aim:** To evaluate the effect of intravitreal anti-angiogenic treatment (Bevacizumab - Avastin®) in DME, as monotherapy and in combination with laser photocoagulation comparatively to the conventional treatment, only laser photocoagulation

**Design:** Retrospective-prospective, comparative, interventional study

**Material and Methods:** The study includes patients with DM type 2, aged > 40 years with diagnosed DR and maculopathy, with present DME. Respondents had been divided in to three groups depending on the therapeutic treatment. The first group of patients (n = 60) was treated with intravitreal application of Bevacizumab 1.25mg 0, 05 ml, the second group (n = 60) with a combination treatment of Bevacizumab i. v 1.25 mg 0.05 ml and laser photocoagulation, and the control group includes patients (n = 40) treated with laser photocoagulation.

In all individuals the following criteria were measured at each individual: best corrected visual acuity (BCVA) of the Snellen chart with decimal, intraocular pressure-tonometry (by the Schiotz method expressed in mmHg), the slit lamp for the anterior and posterior segment with magnifier 78D (Volk). Furthermore, was used Sol. Neosynephrine 10% drops to reach mydriatic pupil, then the retina was screened with OCT (Topcon 3D-2000), which allows 3D macular and retinal tissue mapping.

Clinically significant parameters were HgbA1C, duration of DM, the way of its regulation, data for therapy for blood hypertension and hyperlipidemia.

**Results:** The first group with intravitreal administration of Bevacizumab showed an improvement of VA for  $0, 20 \pm 0, 2$ ; in the second group, with combined therapy, VA was improved for  $0, 11 \pm 0, 2$  and in the third group with only laser, improvement of  $0.09 \pm 0, 2$ , and in all three groups, the pace of increase in visual acuity was registered.

The average value of visual acuity related to the therapy primarily with Bevacizumab in the second group is 0,56+- 0,32; where primarily with laser is 0,39+-0,2, which is statistically significant for  $p > 0,05$ . According to the dynamics index, the visual acuity after the therapy with laser was registered an increase of 5.4% compared to the previous with Bevacizumab of 43.6%

After the OCT analysis, the first group had a CMT decrease of  $104.0 \pm 136.5 \mu\text{m}$ , with injections of  $3.4 \pm 0.9$  on average. In the second group with average two laser interventions and  $1.8 \pm 0.5$  injections, the reduction was  $96.3 \pm \mu\text{m}$ , and in the third group CMT decreased for  $52.6 \mu\text{m}$ .

From the three groups, the highest percentage (70.0% and 75.0%) of patients take treatment for elevated blood pressure, and almost half of them (55.0% and 50.0%) use drug for hyperlipidemia, that confirms the correlation between the incidence of DM and systemic diseases, suggesting that DM is a complex metabolic syndrome. The average duration of DM in the whole group is  $13.8 \pm 7.0$ g approximately the same in all groups, ie statistically inconsequential for  $p < 0.05$  between the groups, and in correlation with the already confirmed analyzes in previous studies on the duration of diabetes and the incidence of complications, DR, for a period between 10-15 years.

In one patient from 120 eyes with intravitreal administration of Bevacizumab, there was a side effect, serious ocular complication, endophthalmitis.

**Conclusion:** Continuous regression of macular edema after subsequent intravitreal applications of Bevacizumab provides visible results in improving visual acuity, and as well with significant effect on the improvement in the clinical course of DME.

The therapeutic treatment with Bevacizumab itself or in combination with laser photocoagulation is more effective in treating diabetic macular edema is more effective then the conventional method, both anatomically and functionally.

**Key words:** Diabetic macular edema (DME), anti-VEGF, Bevacizumab (Avastin®), Laser photocoagulation (LFC), Optical Coherent Tomography (OCT), Central Macular Thickness (CMT)

## Шема бр.1 Пациентски визити и процедури

<b>Пациентски визити и процедури</b>	ИК/ вклучување	В1/ 7д X <sup>1</sup>	В2/1м X <sup>1</sup>	В3/ 6-12 м	В4/18 м
Демографски податоци	X				
Критериуми за вклучување и исклучување	X				
Медицинска историја	X				
Офталмолошки преглед	X	X	X	X	X
Гликемија / HgbA1C	X				
Липиден статус	X				
Хипертензија / НТА	X				
Контрола на DM	X				
VA	X	X	X	X	X
IOР	X	X	X	X	X
ОСТ	X			X	X
FFA	по индикација				
Информирана согласност	X			X	X
Анти-VEGF	X <sup>1</sup> X <sup>2</sup>		X <sup>1</sup> X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup> X <sup>2</sup>	X <sup>1</sup> X <sup>2</sup>
LFC	X <sup>2</sup> X <sup>3</sup>			X <sup>2</sup> X <sup>3</sup>	X <sup>2</sup> X <sup>3</sup>
Следење несакани ефекти		X	X	X	X

X<sup>1</sup> gr. I (BCZ)

X<sup>2</sup> gr. II (BCZ + LFC)

X<sup>3</sup> gr III (LFC)





## 1. ВОВЕД

### 1.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

*Дијабетес мелитус (DM-DM)* е метаболно нарушување кое се карактеризира со хронична хипергликемија, која резултира со периферна резистенција кон инсулин, намалување на панкреасната секреција на супстанции и зголемување на хепаталното производство на гликоза, што по извесно време предизвикува серија компликации. (1) Клиничките компликации од дијабетесот влијаат врз големите и средните артерии доведувајќи до коронарна артериска болест и периферна артериска болест или на малите артерии, односно до дијабетична микроангиопатија, и тоа: ретинопатија, нефропатија и невропатија (2).

Дијабетичната ретинопатија (DP-DR) е водечка причина за слепило во светот, а клинички значајниот *макуларен едем (CSME)* во голема мера придонесува кон загуба на видот. Во отсуство на офталмолошки третман, лицата со дијабетес имаат ризик за добра видна остринa, но со навремен третман, тој се намалува за околу 50 %. (1)

Воглавно дијабетес мелитус се јавува во две форми: дијабетес мелитус тип 1 (DM 1) или инсулин зависен (IDDM), и дијабетес мелитус тип 2 (DM 2) или инсулин независен дијабетес (NIDDM). Но, се дефинираат уште и гестациски дијабетес, нарушена толеранција на гликоза (IGT) и нарушена гликемија на гладно (IFG), кои се вбројуваат во состојби на транзиција помеѓу нормалниот наод и дијабетес, и истите се со статус на повисок ризик за појава на дијабетес тип 2 (DM2).

Глобалната преваленција на дијабетес во 2015 година е проценета на 415 милиони заболени лица, најголем дел од Индија, Кина, САД, Русија и Бразил, односно земјите со низок и среден развој наспроти земјите со висок економски развој. (3)

Во 2011 г., преваленцијата на DM само во САД изнесувала 25, 8 милиони (8, 3%) од вкупното население. (4), (5) Речиси, 1.5 милион пациенти со DM се дијагностицираат секоја година, а до 2015 г., дури 84,1 милиони на возраст  $\geq 18$  г имаат „предијабетес“.

(4),(5) Вкупните трошоци за DM во САД во 2012 г. изнесувале 245 милијарди долари, и тоа 176 милијарди директно поврзани со медицински трошоци, а 69 милијарди долари од намалената продуктивност или 2,3 пати повисоки отколку во отсуство на DM. (5)

Во Велика Британија, во 2009 г. статистичките податоци потврдуваат дека 2.6 милиони лица имаат дијагностициран дијабетес, и со очекување бројката да надмине 4 милиони индивидуи до 2024 г., односно од 20 лица, еден има дијабетес, и покрај фактот дека приближно 500 000 сепак, се недијагностицирани. (6)

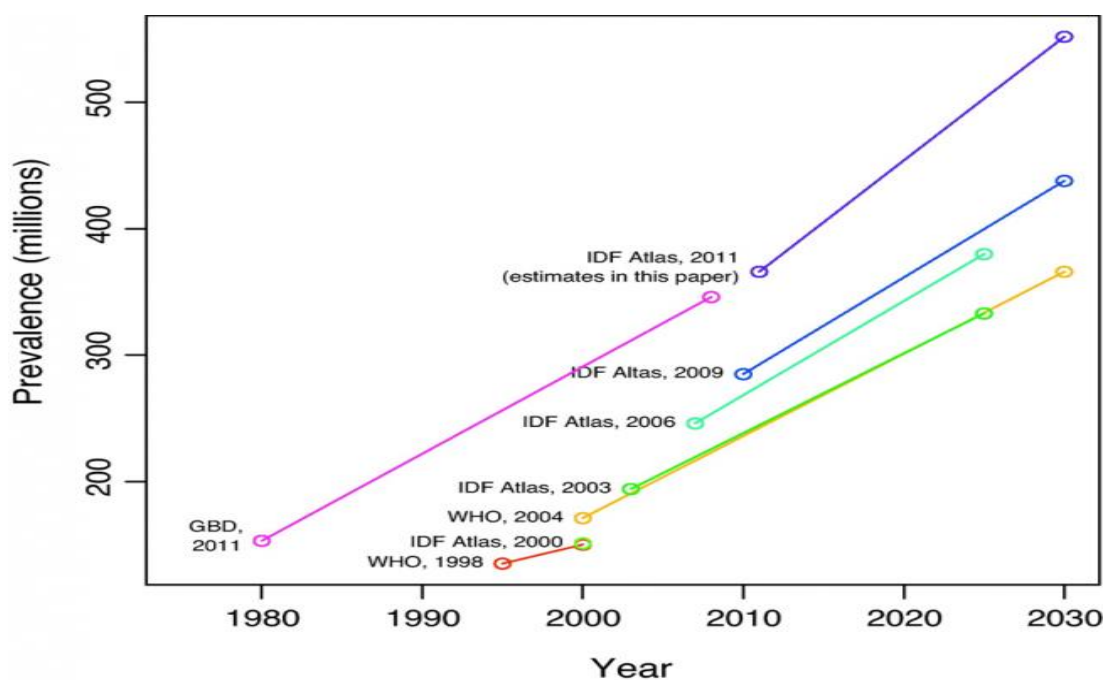
Во Индија пак, до 2000 г. се дијагностицирани 32 милиони лица со дијабетес, а до 2030 г. се очекува бројката да достигне до 79 милиони.

Бројот на заболени постојано е во пораст, па така од 108 милиони во 1980 г. (4,7 %) на 422 милиони (8,5 %) во 2014 г., и се очекува 642 милиони да заболат до 2040 г. или во просек 1 лице на секои 11, да биде заболен од DM. (графикон 1; слика 1)

Во 2015 г., 1,6 милиони смртни случаи во светот, биле директно предизвикани од DM.

Светската здравствена организација (WHO) проектира дека дијабетесот ќе биде седмата водечка причина за смрт во 2030 година. (3), (4)

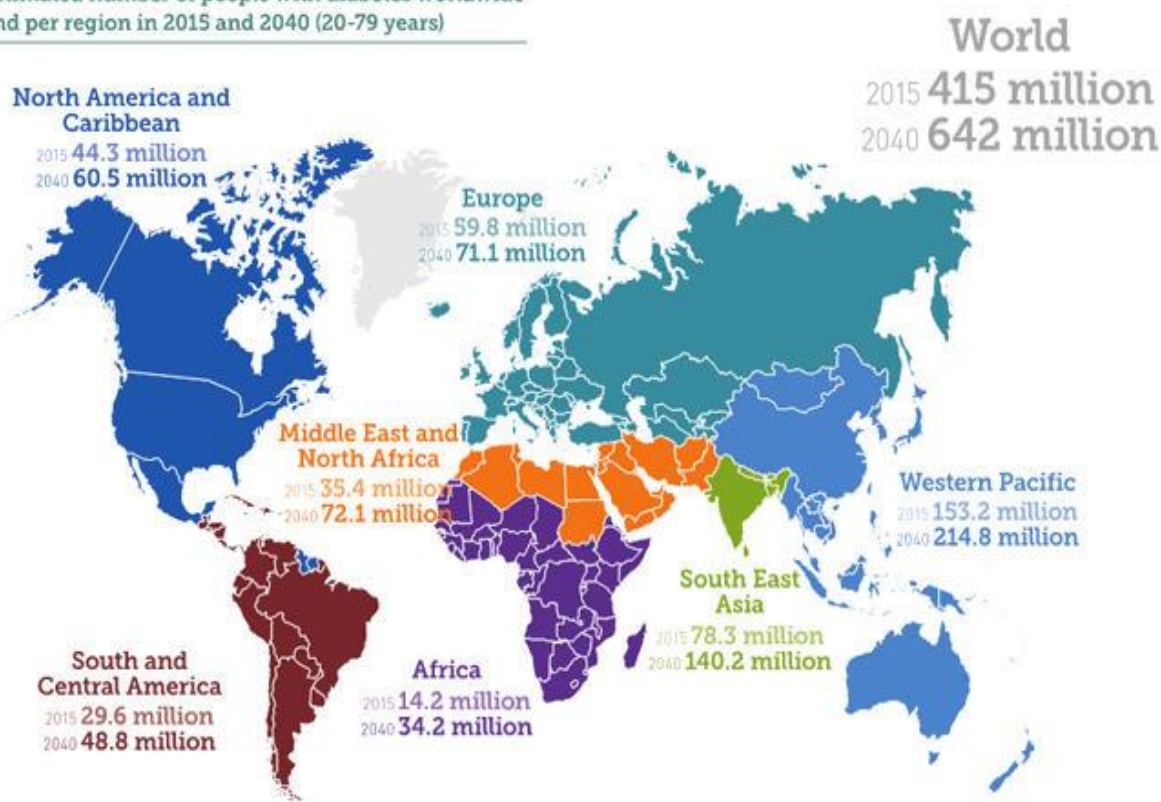
Во Македонија има околу 180 000 лица со дијабетес, од кои околу 35 000 се инсулин зависни, 5 000 се со тип 1 DM, а околу 500 се деца до 14-годишна возраст, согласно податоците сумирани до 2016 година. (3)



**Графикон 1.** Графиконски приказ на преваленција на ДМ сумирано од повеќе извори.  
Извор: Public Health Agency of Canada (2011); Statistics Canada.

Ефикасното управување со дијабетесот го намалува ризикот од компликации. Неуспехот да се контролира состојбата доведува до микроваскуларни и макроваскуларни компликации, и не ретко во времето на дијагностицирање, речиси 50 % од индивидуите со DM 2 имаат веќе развиено компликации. (7), (8), (9), (10)

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



Слика 1. Приказ на болни со ДМ во светот, по региони 2015 - 2040 год (од 20-79 год.).  
Извор: IDF Diabetes Atlas 2015.



Графикон 2. Графиконски приказ на преваленцијата (%) на ДМ низ години според полот.  
Извор: IDF Diabetes Atlas 2015.

Од друга страна, предијабетесот е состојба во која нивото на шеќерот во крвта или HgbA1C кои ги рефлектираат просечните нивои на гликозата во крвта се повисоки од нормалните, но не доволно високи за дијагностицирање на DM. Овие индивидуи се изложени на зголемен ризик од развој на DM2 и кардиоваскуларни заболувања (11-16). Речиси 84,1 милиони луѓе на возраст  $\geq 18$  г. имаат предијабетес или 33,9 % и 23,1 % кај лица  $\geq 65$  години. (4) Половата предилекција е повисока кај мажи со 36,6 %, наспроти жени со 29,3 %, но преваленцијата е слична, во иста расна и етничка група. (14), (15)

**Дијабетичната ретинопатија (ДР-DR)** е најчеста компликација поврзана со DM, и број еден причина за слепило кај работоспособната популација во развиените земји.

DR е мозаик од метаболични, ендокрини и хемодинамски фактори со меѓусебна интеракција, каде во основа клучен фактор е високата концентрација на гликоза во крвта која ги иницира останатите процеси, нарушување на хематоокуларната бариера односно дисфункција на васкуларната ендотелна мембрана. DR процентуално изнесува 26,0–35,0 и истовремено, кај овие пациенти има зголемен ризик за појава на други окуларни заболувања, како глауком и катаракта.

Според Кетрен и сораб., во 2004 г. во анализите спроведени за преваленцијата, во САД се проценува појава на DR од 3,4 % во општата популација. (13), (14) Секако инциденцијата на DR е во пораст во зависност од времетраењето на дијабетесот. Кај пациенти со DM 1 со времетраење на дијабетесот 20 или повеќе години преваленцијата на кој било облик на DR достигнува и до 100 %. (14)

Студијата WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), утврдува инциденција на DR околу 50,1 % и 54,2 % кај индивидуи со регулиран DM и компликации кај инсулин зависните индивидуи, (14), (15) додека преваленцијата на DR кај NIDDM во Проспективната дијабетична студија на Обединетото кралство (UKPDS) изнесувала 35-39 %. (15)

**Дијабетичниот макуларен едем (ДМЕ-DME)** се јавува кај 7,5 % од дијабетичната популација и е основната причина за намалување на видната острина. Подразбира насобирање на течност во пределот на макулата и создавање на интратетинални липидни депозити кои комплетно ја нарушуваат архитектониката на ретиналното ткиво, а врз основа на неговата локализација во однос на фовеата и влијанието врз видната острина ја диференцираат како клинички сигнификантен макуларен едем (CSME). (1), (2) CSME е задебелување на ретината и / или тврди ексудати во промер од 1 DD од центарот на макулата.

Неодамнешна студија проценува дека 93 милиони луѓе во светот имаат DR од кои 17 000 000 (околу 18 %) имаат пролиферативен облик на DR, 21 000 000 (или -23 %) DME и 28 000 000 (-20 %) опасност од загуба на видот. (5) Имено, вкупната преваленца изнесува 34,6 % и тоа 7,0 % за PDR; околу 6,8 % за DME и 10,2 % за појава на слепило. Преваленцијата на DME само во САД е приближно 30 % кај возрасните, кои имале дијабетес 20 или повеќе години и варира во зависност од обликот на DR.

Кај очи со лесна, непролиферативна DR, преваленцијата изнесува 3 %, веќе 38 % кај очи со умерена до тешка NPDR, која може да достигне до 71 % во очи со PDR. Кај 20-30 % од пациентите со DME доаѓа до двојно зголемување на оштетувањето на видот во период од 3 г., но со примена на современа терапија, ризикот се намалува за 50 %. (7)

DR се јавува речиси кај сите индивидуи со долготраен дијабетес. Така, по 20 години од DM, кај 60 % од DM 2 и речиси кај 100 % од DM 1 ќе се манифестира некој облик на ретинопатија. (5), (14). Кумулирани резултати од петгодишна студија на Велика Британија покажуваат инциденција на DR од 36 %; PDR 0,7 % и на DME 0,6 % кои се зголемуваат на 66 %, 1,5 % и 1,2 %, за период од децетгодишно следење. (14)

Истовремено, студиите на DRS (Diabetes Research Study), и ETDRS, 1980 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), ги идентификувале главните ефекти на ласер фотокоагулацијата на ретината врз видната острина асоцирана со PDR и DME, како и влијанието на третманот и скрининг програмата за рана идентификација и управување на DR. (13), (14) Следејќи го ова, ризикот за инциденцијата и прогресијата на DR се намалил на помалку од 50 %. (16), (17)

Во WESDR, која се фокусира на лицата со DM 1, покажува дека годишно инциденцијата на PDR била намалена за 77 % , и со 57 % намалување на оштетувањето на видот. (17) Значителното намалување на преваленцијата и инциденцијата на DR и оштетување на видот во текот на претходните неколку децении сугерираат за подобрување на нивото на гликемијата, крвниот притисок и нивото на липиди. (18)

Сепак, бројот на лица со DM и компликациите се очекува експоненцијално да се зголемува на меѓународно ниво до 642 милиони во 2040 год, каде 225 милиони (35 %) се очекува да имаат некој облик на DR, а 70 милиони или 11 % да имаат сериозно нарушување на видот. (9) Ваквиот пораст ѝ се припишува на зголемената преваленција на дебелина, стареењето на популацијата и ненавремената идентификација на болеста. (18) Ова претставува голем проблем за јавното здравство, кој идентификува голема популација со ризик од оштетување на видот, и ја нагласува важноста од ефективниот епидемиолошки надзор на земјите во развој.

## 1. 2 ФАКТОРИ НА РИЗИК

Причините за високата инциденција на DR, односно DME се комплексни и инволвираат повеќе фактори, и тоа: лоша компензираност на дијабетесот, недоволна здравствена и офталмолошка едукација на заболените, ненавремено дијагностицирање на болеста, поставување на индикацијата за терапевски процедури и нивно изведување кога ефектите се значајно ограничени итн. (3), (18), (19)

Основни ризик-фактори поврзани со прогресијата на DR и DME од пресек на повеќе мултицентрични студии вклучуваат: хипергликемија, хипертензија, дислипидемија, траење на дијабетесот, бременост, пубертет и хирургија на катаракта. (20-24) Од друга страна, помалку инволвирани се: апнеа при спиење, безалкохолни масни заболувања на црниот дроб, генетски мутации, ниво на серумски пролактин, хомоцистеин и адинопектин, како и пушење, чие влијание сè уште е нејасно и непознато. (25-28)

### - *Полова и расна прераспределба*

Нема полова и расна предилекција за инциденцијата на јавување на DR и DME. Сепак се потврдува дека истата е најниска кај Азијците, а највисока кај Афроамериканците.

Студии објавуваат податоци за високи стапки на DM во рурални средини во Кина, и тоа со 43 % за кој било облик на DR и 3,5 % за DME (28) во однос на градските средини каде процентот изнесува 37 % за DR и 2,6 % за DME. (28-31) Во Индија, во урбаните области преваленција за DM е 28,2 % наспроти 10,4 % и DR со 18 % наспроти 10,3 % во руралните места. (32), (33)

Chiang со сораб. пријавиле расни разлики за преваленца на дијабетес, но не и на DR и DME, и тоа со најголема распространетост кај Индијци (28, 9 %), Малезијци (24, 8 %) и Кинези (20, 1 %). (9)

### - *Генетски фактори*

Со оглед на сложеноста на болеста, полето на генетски фактори на ризик сè уште е поле на проучување. Генетската предиспозиција за развојот и прогресијата на DR и DME е поддржано од разликата во етничките групи, демографските и факторите од средината.

Обидите да се идентификуваат гени во развојот на DR се ограничени на двојни студии, семејни студии, студии на кандидати за гени, студии за поврзување и за асоцијација на геноми (GWAS). (34-38)

Во двојните студии на близнаци со DM 2, речиси кај 95 % имале ист степен на DR, споредено со близнаци со DM 1 чиј процент изнесувал 68 %. (34) Студиите за фамилијарна агрегација покажале дека браќата или роднините на пациентите со DR имале тројно зголемен ризик за развој на DR, во споредба со останатите. (35), (36), (37) Студии покажуваат поврзаност меѓу DR и гени како: хромозом 1p, (36) хромозоми 3 и 9, ген на алдоза редуктаза (ALR2), рецептор за напредни гликемирани крајни продукти (RAGE), трансформиращки фактор на раст бета-1 (TGF- $\beta$ 1), васкуларен ендотелен фактор на раст (VEGF), ген на ендотелниот азотен оксид синтаза (eNOS), рецептор на витамин Д и ген за инсулин фактор 1 на раст (IGF-I). (36-44)

Имено, тешко било да се извлечат позначајни заклучоци, бидејќи големината на групите била мала, неконзистентна, со слаби асоцијации и без стандардизација на фенотипот. Сепак се сумира дека наследноста на DM 2 е поголема со 40-80 %, односно DM 2 е полигенско заболување и многу гени се кандидати вклучени во секрецијата на инсулин, т.е. се одговорни за нејзиното јавување. (34-37)

Студии потврдуваат за семејна историја на заболувањето и стапка кај монозиготните близнаци, и фактот дека историја на болест на мајката дава поголем ризик врз потомството, односно влијае дејството на мајчината хипергликемија за време на бременоста. (34-37)

#### - *Интраутерин развој*

Интраутерината средина е важна за развојот на DM 2. Повеќе од 48 студии го споредувале слабиот фетален развој со нарушениот метаболизам на глукоза подоцна во животот (38), (39), (40). Во повеќето од нив се покажало дека родилната тежина има интензивна врска со плазма гликозата и инсулинските концентрации, преваленцијата на DM 2 и мерките на инсулинска резистенција и секреција.

Родилната тежина е сурова мерка на растот на фетусот и нетолеранцијата на глукоза кај возрасните. Таа е сè повеќе тесно поврзана со родилниот однос тежина / должина. (39), (40)



- *Навики*

Најважни еколошки фактори се дебелината и физичката неактивност.

Се проценува дека 80 % од сите нови случаи на дијабетес можат да ѝ се препишат на дебелината. Во Британија, индексот на просечната телесна маса (BMI) на лице со дијабетес изнесува  $30,0 \text{ kg/m}^2$ , во САД 67 % од оние со присутен DM 2 имаат BMI поголем од  $27 \text{ kg/m}^2$ , а 46 % имаат BMI поголем од  $30 \text{ kg/m}^2$ . (28)

Ризикот од развој на DM 2 се зголемува со растот на BMI и тоа кај средовечни жени чиј BMI изнесува  $> 35 \text{ kg/m}^2$  тој е 93,2 пати поголем отколку кај жени чиј BMI е  $< 22,5 \text{ kg/m}^2$ . (23) Во рамки на вкупната дебелина е важна дистрибуцијата на мастите. Кај индивидуа со висцерални масти има повисок ризик од појава на дијабетес. (28)

- *Тип на Дијабетес*

Пациентите со DM 1 се со значително повисок ризик за развој на DR и DME, наспроти оние со DM 2. Секако и сериозноста и преваленцијата на јавување се зголемуваат паралелно со возраста. (20)

- *Времетраење на дијабетес*

Постои јасна корелација помеѓу DR и времетраењето на дијабетесот. (3) Студии укажуваат дека по 15 г., DR ќе биде присутна кај речиси сите кои имаат DM 1, и 75 % со DM 2; додека 2 % ќе бидат слепи, а околу 10 % ќе имаат сериозно оштетување на видот. (20), (21)

- *Пубертет*

Постои прифатен фактор на ризик за појава на DR кај DM 1, што е резултат на забрзување на микрокомпикациите, од физиолошките промени кои настануваат во текот на пубертетот. (21)

WESDR покажува дека младите пост-менархални индивидуи имаат 3,2 пати поголема веројатност да развијат DR, во споредба со пред-менархални индивидуи (21). Средното време за развој на DR било значително пократко кај лица со DM 1 дијагностицирани по пубертетот отколку кај оние дијагностицирани претходно. Се смета дека хормоналните фактори играат посебна улога. (23)

- Гликемиска контрола

Односот помеѓу гликемиската контрола, почетокот и прогресијата на DR и DME се добро документирани. Интензивната метаболична контрола покажува намалување на степенот на поврзаност со компликациите (41).

Студиите ETDRS и DCCT (15) утврдуваат дека ризикот од прогресија се намалува со агресивна гликемиска контрола, за 76 % за DR кај DM 1 и 54 % за PDR. Слично, UKPDS пријавиле намалени микроваскуларни компликации за 25 %, и потреба за ласер фотокоагулација за 29 % кај DM 2.

Гликозилираните нивоа на хемоглобинот (HgbA1C) се покажуваат во корелација со сериозноста на DR. (41) Според DCCT студијата, HgbA1C учествува со 11 % од сите ризици за ретинопатија. (41) Вредноста на HgbA1C, преку тестот A1C е базиран на прикажување на гликозата во хемоглобинот, протеин во еритроцитите кои се врзува за кислородот. Во организмот, црвените крвни клетки постојано се формираат и умираат, чиј животен век е околу 3 месеци. Тестот го одразува просекот на нивото на шеќерот во крвта во текот на изминатите 3 месеци. Колку е поголем процентот, толку е повисоко нивото на шеќер во крвта на индивидуата. Тестот A1C не ги покажува секојдневните промени. Нормалното ниво на A1C е под 5,7 проценти. (41) (Табела 1)

**Табела 1.** Приказ на референтни вредности на HgbA1C

<b>Нормални вредности</b>	<b>&lt; 5,7 %</b>
<b>Дијабетес Мелитус</b>	<b>&gt; 6,5 %</b>
<b>Преддијабетес</b>	<b>5,7 – 6,5 %</b>

Извор: American Diabetes Association, releases 2018.

- Хиперлипидемија

Во студијата ETDRS и WESDR се потврдува статистички сигнификантна корелација меѓу покачениот вкупен серумски холестерол и липопротеин со мала густина (LDL) со појавата на тврди ексудати во ретиналното ткиво кај пациенти со DR. (42), (43)

Chew со сораб., исто така покажале дека кај индивидуи со ниво на серумскиот холестерол > 240 mg/dl има двапати поголеми шанси да пројават тврди ексудати од оние чие ниво на серумскиот холестерол е до 200 mg/dl. (43)

- *Хипертензија*

Главен ризик-фактор за кардиоваскуларни заболувања кај DM е хипертензијата. Кај возрастна индивидуа се смета дека има 82 % зголемен ризик од смрт кога дијабетесот е во корелација со хипертензија отколку изолирано. (44)

Студијата UKPDS покажала дека контролата на крвниот притисок до 144/82 е поврзана со 34 % намалување на ретинопатијата и со 47 % намалување на влошувањето на видната острина.

Употребата на инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE) директно влијаат врз прогресијата на DR. ACE инхибиторите се асоцираат со намалено ниво на VEGF кај DR. (44), (45), (46), (47)

- *Бременост*

Студии потврдуваат дека во бременоста има значителен ризик од влошување на постоечката ретинопатија, иако резолуцијата на окуларни промени во постпарталниот период е индивидуална. (47)

Кај пациенти со отсуство на DR во почетокот, прогресијата во бременоста се покажала како ниска. Студии покажуваат дека кај NPDR, 47 % напредувале во посериозен облик на промени и со 50 % потреба за ласер третман. За време на постпарталниот период, кај 29 % имало регресија на DR. Бремените жени со PDR, покажале значителна придобивка од пан-ретиналната ласер фотокоагулација и редовните контролни прегледи за време на бременоста и во постпарталниот период.

WESDR студијата потврдува дека бременоста го зголемува ризикот од прогресија на DR за 2,3 пати.

Klein и сораб. и Aher-Siegel со сораб. пак, заклучиле дека ретинопатијата најверојатно ќе напредува кај оние кои имале лоша контрола на почетокот. Се потврдило дека болеста која трае повеќе од 15 години и тежината на постоечката ретинопатија се најважните фактори за развој и прогресија на болеста во тек на бременоста. (47)

Жените со DM 1 се најмногу изложени на ризик, па затоа треба да бидат подложени на офталмолошки преглед пред бременоста и да се советуваат за добра гликемиска контрола. Фактори за кои се смета дека се вклучени во процесот се: времетраење на дијабетесот, постоечката хипертензија, лошата гликемиска контрола и нормализацијата за време на бременоста. (47)

### 1. 3 КРВНО - РЕТИНАЛНА БАРИЕРА

Во човековиот мозок, молекуларната размена помеѓу крвниот сад и невронот е цврсто регулирана со структурата наречена крвно-мозочна бариера (Blood Brain Barrier-BBB). Јони, невротрансмитери, макромолекули, како плазма протеини, токсини, метаболити и хранливи материи се регулатори на невронската хомеостаза. Микроваскулатурата на Централниот нервен систем (CNS) се состои од нефенестриран ендотел затворен со интраклеточно сврзно ткиво и тесни припои. (48), (49)

Како дел од ЦНС, ретината, исто така, има функционална бариера наречена крвно ретинална бариера (Blood Retina Barrier - BRB). Невралната ретина добива двојно снабдување со крв од ретиналните крвни садови и хориоидната циркулација кои се одделени од нервната мрежа со внатрешна и надворешна BRB, соодветно.

Внатрешната iBRB е тесна врска помеѓу ретиналниот васкуларен ендотел (наликува на BBB), а надворешната eBRB претставува тесна врска меѓу ретината и пигментниот епител (наликува на крв - CSF бариерата на мозокот).

Впрочем внатрешната iBRB е одговорна за патогенезата на дијабетичната ретинопатија. (50)

Функционалните карактеристики на внатрешната iBRB се индуцирани од интеракции на перицитите, Милеровите клетки, ендотелните клетки и невроните. Перицитите го зафаќаат ретиналниот микроваскуларен ендотел и ја делат нивната базална мембрана со ендотелните клетки преку со N-кадхерин. (50) Секоја ендотелна клетка е поврзана со соседните ендотелијални клетки преку крстосници и јаки атхерентни врски. Неселективната дифузија на молекулите преку парацелуларниот пат е регулирана од тие структури, но ограничена размена на молекули се случува преку трансцелуларните патишта (посредуван транспорт, транцитоза и липофилна дифузија). Furuse и сораб. и Russ со сораб., потенцираат дека трансмембранските протеини како occludin и claudin меѓусебно поврзуваат ендотелијални клетки со соседниот ендотелиум и вршат улога на бариера. (51)

Цитоплазматски додатоци на протеините како zonular occludens (ZO) 1-3, cingulin, 7H6 антиген и cadherin-5 поврзуваат трансмембрански протеини на цитоскелтон (50), (51).

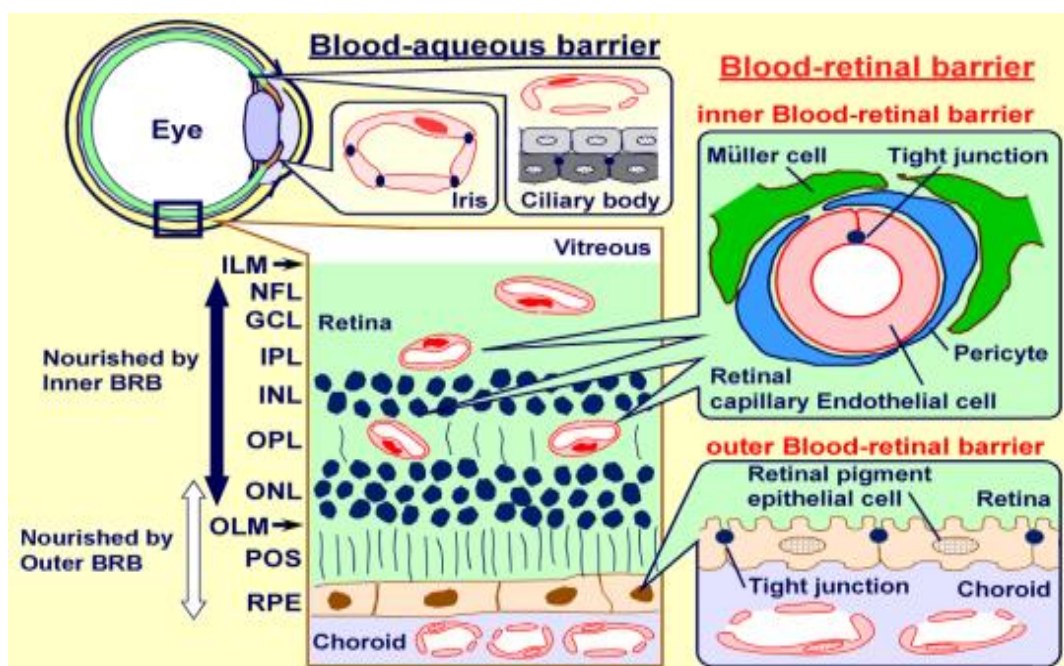
Pardridge, потврдува дека молекуларната размена преку внатрешната iBRB е дозволена преку парацелуларен пат и трансцелуларен пат. (49)

Парацелуларниот пат е ограничен со тесни крстосници и ограничена размена на супстанции која се врши според градиентот на концентрацијата, а трансцелуларната патека вклучува дифузија на липофилниот молекул, транспорт посредуван со носители и трансцитоза. (49)

Ретиналните глија клетки (Müller клетки и астроцитите) делуваат на сличен начин како астроцитите во мозокот, додека функцијата на внатрешниот слој на BRB е модифицирана од неколку фактори кои се секретираат од астроцитите. (50)

Peter, смета дека Милер клетките произведуваат неколку фактори за подобрување на бариерната функција на крвните садови на ретината. (52) Додека според Poretzky, покрај нив учество на бариера имаат и деривати на невротските фактори за раст TGF- $\beta$ , интерлеукин-6, и основниот фибробластен фактор за раст (BFGF). (53)

Подоцна се покажало дека перицитите го даваат ангиопоетин-1 и ја модифицираат бариерата на ендотелните клетки (53), (54) Јаките врски меѓу перицитите, ендотелните клетки и контрактилните клетки се вклучени во регулирањето на протокот на крв. (54) Истовремено, перицитите се контрахираат во присуство на ендотелни-1, ангиотензин II, АТР и хипоксија, и релаксираат во присуство на CO<sub>2</sub>, NO и аденозин. (55), (56), (57)



Слика 2. Шематски приказ за структурите на крвно-ретинална бариера.  
Извор: Kuno et al., 2003.

## 1. 4 ПАТОГЕНЕЗА НА ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА И ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛЕРЕН ЕДЕМ

### 1. 4. 1 Микроваскуларни промени на ретина

Микроваскуларни промени на очното дно кај DR се јавуваат постепено и со прогресивен тек. Сепак многу случаи се откриваат во доцна фаза, каде видната острина е оштетена, и со иреверзибилен исход.

Aiello и сораб. укажуваат дека белег на DR е промената во структурата и клеточниот состав на микроваскулатурата, а најрани забележливи промени се морфолошкиот изглед на микроаневризми и капиларни оклузии. (51)

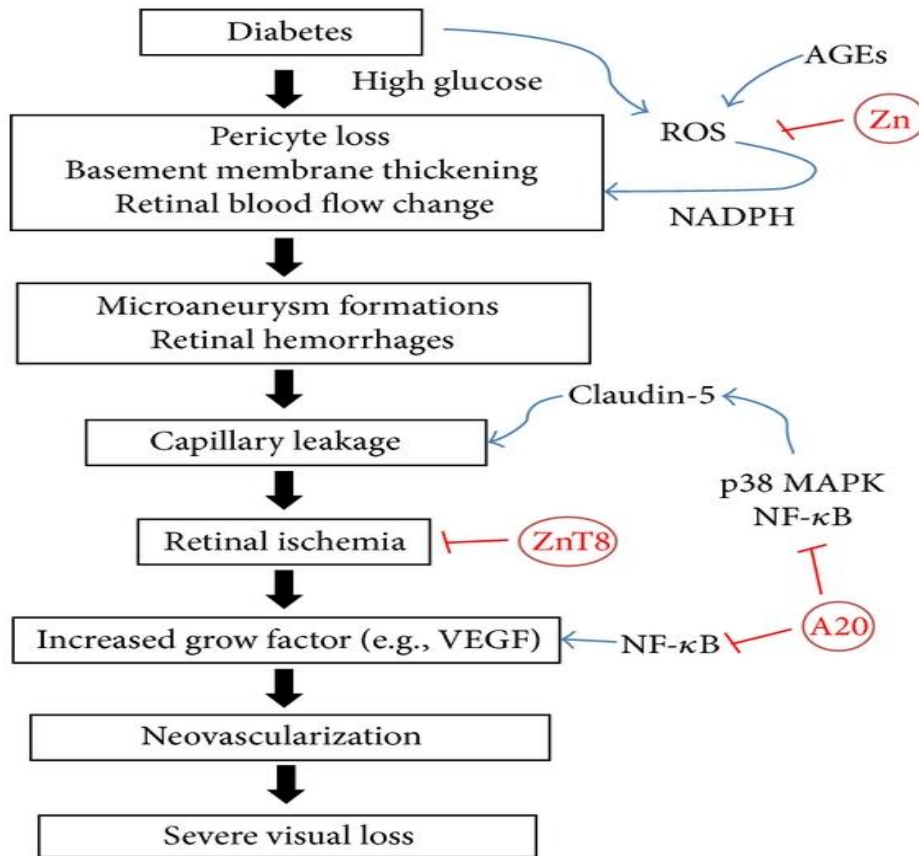
Според Brownlee, во рана фаза на клеточно ниво, хроничната хипергликемија доведува до губиток на перицити, задебелување на базалната мембрана, структурни промени во мазните мускулни клетки, и пролиферација на ендотелните клетки што ќе доведе до васкуларни промени. (51), (52), (алгоритам 1). Васкуларните нарушувања се карактеризираат со абнормален васкуларен проток, нарушувања во пропустливоста и/или затворање или неперфузија на капиларите. (51)

Во раните фази на DME се јавува дефект на внатрешната iBRB, што резултира со акумулација на екстрацелуларна течност во макула. (52), (53) Имено, перицитите се есенцијални клеточни компоненти во регулирањето на ретиналната капиларна перфузија и оштетување на овие клетки кај DM ја менува ретиналната хемодинамика, вклучувајќи и абнормална авторегулација на крвниот проток. (53)

Појачаната ензимска гликозилација на протеини, нарушен транспорт на кислород, зголемено присуство на факторот за раст со еритроцитна деформација, тромбоцитна агрегација и адхеренција на леукоцитите ќе фаворизираат исхемија. Исхемијата последователно ќе доведе до развој на нови крвни садови преку зголемената активност на вазопролиферативните агенси.

Ретината е нервно ткиво со висок метаболизам и највисока потрошувачка на кислород по единица тежина од сите човечки ткива. Хороидеата, или васкуларниот слој на окото ја храни мрежницата, со една од највисоките стапки на проток на крв во телото, од 800-1000 mL/100 g ткиво/мин. (52)

Кај здрави индивидуи окуларниот васкуларен систем се одржува и контролира од рамнотежата помеѓу ангиогените фактори и ангиогените инхибитори. (54)



Алгоритам 1. Алгоритам на патогенеза на ДР.

Извор: M. Brownlee, American Diabetes Association, 2005.

Оклузијата на капиларната ретинална мрежа врши блокирање на протокот на крв и создавање на аваскуларни зони. (55) Хипоксичните состојби, предизвикуваат производство на ангиогенетски фактор, како што се: васкуларни фактори на раст (VEGFs) и молекули на меѓуклеточна адхезија (55), (56) кои пак ќе предизвикаат васкуларни промени, вклучувајќи васкуларни дилатации, тортуотични крвни садови, микроаневризми и пролиферација на ендотелните клетки. Потоа, во подолг временски период, овие промени резултираат со развој на лошо созреани крвни садови кои пропуштаат, односно развој на неоваскулогенеза. (55-57), (алгоритам 1)

Како заклучок, ретиналната исхемија предизвикува интраокуларна неоваскуларизација, со стимулирање на експресија на ангиогени фактори за раст и инхибиција на ослободување на антиангиогени цитокини. (55-57)

Нивото на ангиогените фактори за раст во витреалното тело се потврдува како директно поврзано со степенот на ретиналната ангиогенеза. (55), (57)

## 1. 4. 2 Окуларна ангиогенеза и фактори на промоција

**VEGF- (Vascular endothelial growth factor)** - васкуларен ендотелен фактор на раст, е еден од најважните; хомодимер кој конституционално е присутен во ретиналното ткиво. VEGF е значаен за феталниот развој, чие ниво се намалува по раѓањето.

VEGF се секретира кај ретиналните глија клетки и васкуларни ендотелијални клетки, но и од бројни окуларни типови на клетки, вклучувајќи ганглиски клетки, Милер клетки и перицити. (55), (56)

Постои јасна асоцијација на зголемена експресија на VEGF и DR, како и бројни VEGF полиморфизми, а студии покажуваат дека VEGF промовира и перицитна загуба. (55)

Денес, сè побројни се клиничките испитувања за користење на анти-VEGF терапии кои покажуваат ветувачки резултати против секоја од фазите на DR.

Други фактори за раст, кои учествуваат во патогенезата се: фактор на раст на тромбоцитите (PDGF), фактор на раст на фибробластите (FbGF), фактор на раст на хепатоцитите (HGF), трансформиращки фактор на раст  $\beta$  (TGF $\beta$ ), плацентен ендотелен клеточен фактор на раст (PlGF), фактор на раст на сврзното ткиво (CTGF).

Секоја од овие супстанции делува засебно, но можно е нивно синергично делување или, еден да предизвика продукција на друг уште помоќен ангиоген фактор.

Се смета дека рецепторните тирозин кинази (RTKs) на ендотелните клетки играат улога и во физиолошката и во патолошката ангиогенеза. Две различни подфамилии на RTKs се карактеризираат со нивната изобилна експресија на ендотелиумот. Една подфамилија се состои од VEGF рецептори Flt-1 (VEGF-R1), Flk-1/ KDR (VEGF-R2), и Flt-4 (VEGF-R3) чија експресија се поврзува со ретиналната исхемија. VEGF врзувајќи се за рецептор VEGF R2 го стартува тирозин киназа сигналниот пат во ендотелните клетки што резултира со стимулација на продукција на фактори асоцирани со васкуларна пермеабилност (eNOS), фактор на пролиферација, односно преживување ( $\beta$ FGF), поддржува миграција на ICAM, VCAM, MMP и диференцијација во матурни крвни садови. (57), (58)

Во промоција на механизмот на ангиогенезата се вклучени и други молекули како: интергрини, ангиопоетин, протеин киназа C (PKC), интерлеукини, лептин, ангиотензин, моноцит хемотактичен протеин (MCP), молекул на адхезија на васкуларните клетки (VCAM), ткивен плазминоген активатор (TPA) и екстрацелуларни матрични металопроотеинази (ECM-MMPs).



**PDGF (Platelet derived growth factor)** - тромбоцитен фактор на раст, чие ниво во витреалното тело кај PDR е зголемено, но студии потврдуваат за пораст и кај индивидуи без DR, од каде се смета дека веројатно е резултат на создавање на васкуларно сврзно ткиво, а не во директна корелација со дијабетесот. (59)

**IGF-1 (Insulin like growth factor)** - инсулин сличен фактор на раст, кој има улога во прогресија на DR со зголемување на активацијата на РКС во услови на оксидативен стрес, како и VEGF. (60)

IGF-1 го стимулира транспортот на гликоза во ретиналната ендотелна клетка и ја модулира активноста на VEGF од IGFBP, индуциран од хипоксијата.

**CTGF (Connective tissue growth factor)**- фактор на раст на сврзно ткиво е полипептид со 38-kDa, кој првично бил идентификуван од условениот медиум на хумани ендотелни клетки на папочната вена (HUVECs).

CTGF, се смета за медијатор на трансформирачкиот фактор на раст- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) кој иницира производство во екстрацелуларен матрикс, како колаген и фибронектин, и предизвикува фиброза. (61) CTGF е прекумерно експресирана кај PDR, сугерирајќи дека е клучен во патогенезата на пролиферативната витреоретинопатија (PVR).

**Ang-1 (Angiopoetin-1)** има антивоспалителни дејства, вклучувајќи и инхибиција на васкуларна пропустливост и експресија на адхезија на протеини. (62)

Интравитреално Ang-1 ја нормализира функцијата на BRB, леукостазата и ендотелијалното нарушување и инхибира зголемената регулација на ретиналните VEGF, ICAM-1 mRNA и протеини (63)

**HGF/SF (Hepatocyte growth factor/scatter factor)** - хепатоцитен фактор на раст, митоген фактор, со зголемено ниво во корпус витреум кај индивидуите со дијабетична ретинопатија, значаен ко-фактор во процесот на ангиогенезата. (64)

**PEDF (pigment epithelium derived factor)** - пигмент епителен фактор на раст, член на суперфамилијата на серин протеаза инхибитор со невротрофични и антиангиогени својства. Намаленото ниво на PEDF е важно во патогенезата на PDR. (65)

PEDF е природна екстрацелуларна компонента на ретината која е постојано присутна во стаклестото тело и во очната водичка. PEDF има потентна антиангиогена активност во мрежницата, на ендотелните клетки, растот и миграцијата, и инхибира неоваскуларизација предизвикана од исхемија (65), (66)

PEDF штити од висока гликоза или ROS (reactive oxygen species), индуцирана перицитна апоптоза и дисфункција преку неговите антиоксидативни својства, преку индукција на глутатион. (66)

PEDF ја индуцира каскадата на сигналот на епиретинал-ните клетки, што придонесува за цитопротекција на епителни клетки од оксидативен стрес.

Во ретиналното ткиво, ангиогенезата се регулира воглавно со два системи на противтежа: ангиогенски стимулатори, како VEGF, и ангиогенски инхибитори, како ангиостатин и PEDF. Така *коефициентот VEGF-PEDF претставува динамичка рамнотежа меѓу ангиогените стимулатори и инхибитори; а нарушувањето на балансот игра клучна улога во патогенезата на дијабетичната ретинопатија.* (65)

Joussen и сор. (62) анализирале „ин виво“ регулација на PEDF кај пациенти со и без хипоксична болест на очите. Нивните податоци силно го поддржуваат концептот дека ретиналната ангиогенеза е предизвикана од губење на главниот инхибитор на ангиогенезата во окото, PEDF во комбинација со зголемен експресија на ангиоген фактор за раст. Сите овие наоди укажуваат дека замена на инхибиторите на ангиогенезата можат да бидат ефикасен третман при пролиферативна DR. (65)

**ADPN (Adiponectin)** е циркулирачки адипозен дериват, цитокин со антиинфламаторни својства. (67) Делува како антиоксиданс, антиапоптоичен и антифибротичен протеин, а неговите ниски нивои влијаат на капиларната BRB, вклучувајќи ги и перицитите, со зголемен воспалителен одговор во услови на стрес.

**Масно ткиво** е важен ендокрин орган кој лачи многу биолошки активни супстанции, како што се: слободни масни киселини, адипонектин и интерлеукин IL-6 кои се заеднички наречени адипонектини (68), (69), (70), (71)

Биолошки активната Ob-Rb изоформа на лептинот, има директно дејство во периферијата, во активирање на агрегацијата на тромбоцитите, модулација на имунолошка функција и стимулација на пролиферацијата на васкуларните ендотелијални клетки и на ангиогенезата. (70), (71)

**IL-1 (Interleukin-1)** е доминантен производ на каспаза-1, со биолошка активност посредувана со врзување на рецепторот на клеточната површина, IL-1R1. Активноста на каспаза-1 е зголемена во Милеровите клетки при покачена концентрација на гликоза. Порастот на IL-1 ја зголемува експресијата на VEGF во ретиналните ендотелни клетки.

**IL-6 (Interleukin-6)** има заеднички карактеристики со VEGF, со тоа што и двете се предизвикани од хипоксија и хипергликемија, и играат улога во васкуларното воспаление, пропустливоста и ангиогенезата.

**MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)** е потенцијален ангиоген фактор во пролиферативната фаза на DR и е поврзан со пролиферацијата.

Студии потврдуваат дека кај лица со ДМ има повисоко ниво на MCP-1 и VEGF, т.е. воспалителните промени веројатно ѝ претходат на развојот на неоваскуларизацијата.

**VCAM-1** (**vascular cell adhesion molecule-1**) васкуларниот клеточен адхезионен молекул-1 е член на имуноглобулинско семејство молекули, вклучени во регрутирање на леукоцитите, адхезија на васкуларниот ендотел и миграција во околното ткиво. Тој е пронајден во епиретиналните мембрани кај PDR. (71), (72), (73).

**NF-κB** е широко изразен индуцибилен транскрипциски фактор, важен регулатор на многу гени кои се вклучени во воспалителни и имунолошки реакции кај цицачите, во пролиферацијата и апоптозата. Инхибиција на протеините чиј израз е регулиран со NF-κB ја инхибира дегенерацијата предизвикана од дијабетесот и соединенијата за кои е познато дека го инхибираат, и индиректно го инхибираат развојот на ретинопатијата.

**Табела 2.** Табеларен приказ на воспалителни групи биомаркери.

<b>Inflammatory biomarker group:</b>	<b>Examples:</b>
Vascular adhesion molecules	VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, sVAP
Cytokines	
Inflammatory	MCP-1, MIF, SDF-1, fractalkine
Anti-inflammatory	IP-10, MIG
Transcription factors	HIF-1, NF-κB
Growth / angiogenesis related	
Pro-inflammatory / angiogenic	VEGF, PGF, IGF-1, CTGF stem cells factor
Anti-inflammatory / antiangiogenic	PEDF
Anti-inflammatory / proangiogenic	EPO
Innate immune response cells	Retinal endothelial cells with toll-like receptors

Извор: Jenkins et al., *The Review of Diabetes Studies*, 2015.

### 1. 4. 3 Потенцијални метаболични патишта што доведуваат до дијабетични микроваскуларни компликации

Хипергликемијата предизвикува интерактивни метаболични патишта кои даваат серија на биохемиски клеточни и екстрацелуларни абнормалности кои доведуваат до оштетување на окуларното ткиво.

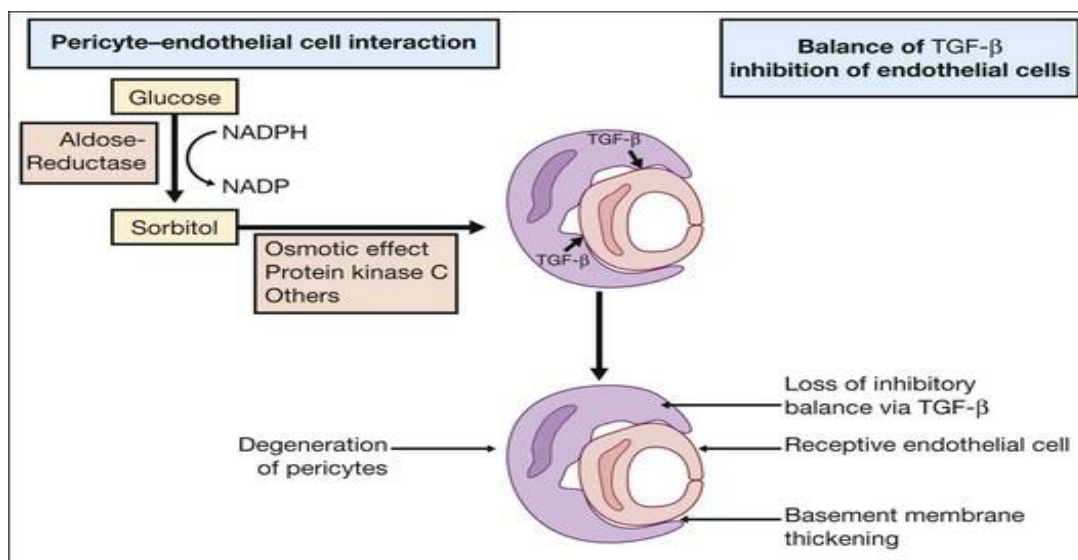
Студиите DCCT и UKPDS ја истакнуваат значајната асоцијација помеѓу долгорочниот хипергликемичен статус, и воспоставувањето и прогресијата на DR. Иако процесот е модифициран од страна на генетски детерминанти на индивидуата, како чувствителност и независни забрзувачки фактори како хипертензија, дислипидемија и останати внатрешни механизми кои го посредуваат патофизиолошкиот тек, сепак хипергликемијата останува индуктор и главна причина за промените. (74), (75)

Механизмите кои доведуваат до дисфункција на ендотелните клетки вклучуваат: *зголемен флуks на полиол патеката, забрзано и не-ензимско формирање на напредни гликемирани крајни производи (AGEs), зголемување на формацијата на диацилглицерол со активација на PKC, зголемување на флуksот на хексозамин и нарушен статус на оксиредукцијата.* (Алгоритам 2)

Супстанции кои се вклучени во овие патишта и поединечно или синергетски даваат промени, се: протеин киназа C (PKC), VEGF, ангиотензин-II (A-II), ET-1, фактор на раст на тромбоцитите (PDGF), инсулин фактор на раст-1 (IGF-1), хемодинамски промени, ренин-ангиотензин-алдостерон систем (RAAS), воспалителни супстанции и леукостаза и други, кои вршат ремоделирање на крвно-ретиалната бариера. (74-77)

Алдоза редуктаза (AR), е ензим во ретината, кој е вклучен во редукција на гликозата во сорбитол, локализиран во пероцитите, ендотелните клетки, ганглиските клетки, Милер-клетките, ретиалните пигментни епителни клетки и неврони. AR и сорбитолот се јаки потентни гликолитички прекурзори кои водат до производство на AGEs преку реакција на Maillard, Шифови бази и Амадори продукти како гликолхемоглобин (HgbA1c) и гликоалбумин (77), (78).

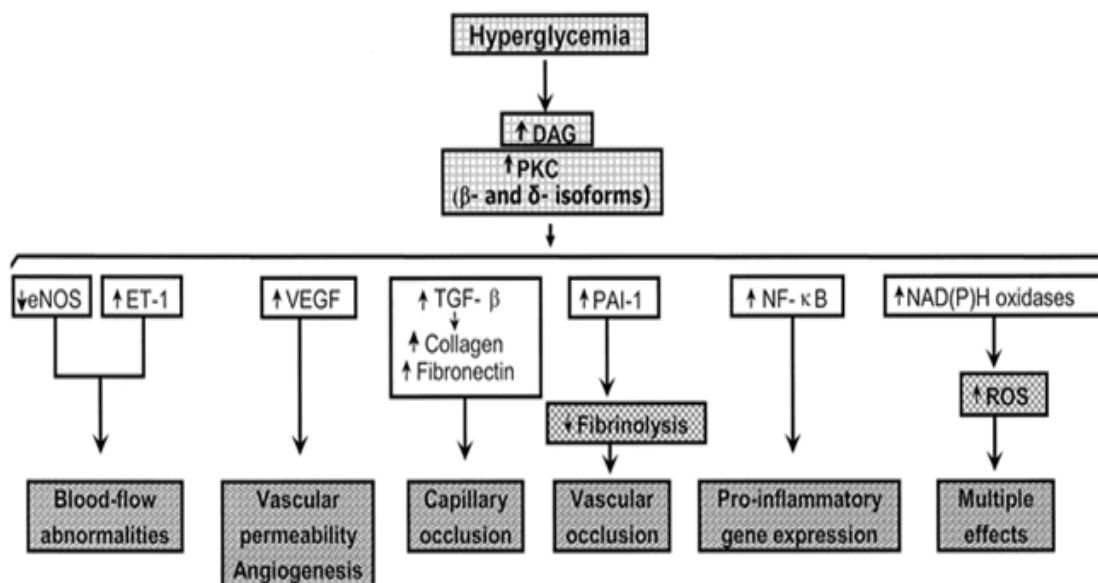
AGEs се произведуваат константно и постепено, почнувајќи од ембрионалната фаза, кои се акумулираат со тек на време, па затоа се главни и одговорни за бројните промени на крвните садови. Општо земено, електролитниот дисбаланс му се припишува на високото ниво на AR што резултира во клеточна смрт, особено на ретиалните пероцити, кои придонесуваат за формирање на микроаневризми. (77)



Слика 3. Приказ TGF-β, вклучен во инхибиторна рамнотежа меѓу перицитите и ендотелните клетки.

Извор: Jousseaume MA, Wolfensberger TJ, Mechanisms of ME and therapeutic approaches, 2015.

Протеин киназа C (PKC) е моќен молекул, кој има способност да ја менува ендотелната пермеабилност, ретиналната хемодинамика и експресија на VEGF. Имено хипергликемично индуцираната активација на PKC, преку изоформите Бета1/2, индиректно од зголеменото производство на диацилглицерол, ќе даде своєвременно патогенетски промени за прогресија на DR. (56) (Алгоритам 2)



Алгоритам 2. Алгоритам за последици од хипергликемично индуцирана активација на PKC.

Извор: Diabetes, 2005 ADA, Inc.

## 1. 4. 4 Хемодинамски промени

### Оксидативен стрес

Оксидативниот стрес е цитопатска последица на претерано создавање на ROS, при дисбаланс меѓу нивото на кислородни радикали и оксидативната одбрана на биолошкиот систем.

Turk, (79) ја истакнува корелацијата меѓу хипергликемијата, промените во редоксната хомеостаза, оксидативниот стрес и нивното суштинско значење во патогенезата на DR. Оксидативниот стрес придонесува не само кон развојот на DR, туку и на отпорноста на ретинопатијата за да се смени по повторно втемелената добра гликемиска контрола, т.н. „феномен на метаболична меморија“. Глукозната автооксидација е еден од главните извори на ROS, кој е генериран од оксидативните патеки на гликација.

При стабилна состојба одредени супстанции вршат детоксикација на степенот на кислородните радикали и тоа: тиреодоксин глутатион (GSH), Витамин Е, глутатион пероксидаза, супероксид дизмутаза (SODs), тиреодоксин дизмутаза. (80)

Во услови на дијабет, репрезентативните клеточни ензимски системи кои се борат против оксидативниот стрес, кои се одговорни за чистење на слободните радикали и одржување на редоксната хомеостаза се намалени во ретиналното ткаење (80) (81)

Ford и сораб.(82) укажуваат на присутни антиоксиданси, кои се “депресивни” за време на оксидативниот стрес при хипергликемијата: витамин С, вит.Е и β-каротин.

**Системот ренин-ангиотензин (RAS)** е клучен фактор во кардиоваскуларната хомеостаза која го регулира крвниот притисок и рамнотежата на електролитите.

Noma H. и сораб., ги проучувале компонентите на ретиналниот RAS (Ang I, Ang II, renin, ACE, AT-1, AT-2) во ретината и зголемените нивои на проренин, ренин и ангиотензин II во стаклестото тело кај пациенти со PDR и DME и укажале на вклучување на RAS во патогенезата на DR. (82)

### Фактори на регулација на крвен проток

Во ретината, како ткиво со значителни потреби од кислород и специфична терминална циркулација, во услови на хипергликемија доаѓа до функционални нарушувања со зголемен проток и неправилна дистрибуција. (76)

**Азотен моноксид (NO)** е еден од најзначајните фактори на крвниот проток, и при хипергликемија доаѓа до негова намалена синтеза, до запирање, па васкуларниот дефицит на NO води до макро и микроваскуларни компликации кај нерегулиран ДМ.

Физиолошкото значење на базалната активност на NO е во одржување на соодветна артериолна вазодилатација, стабилизирање на тромбоцитите и спречување на прекумерна активација и циркулација на леукоцитна адхезија. Губењето на неговата активност ќе ја промовира исхемијата со поттикнување на вазоконстрикција и микроваскуларна оклузија со активирани леукоцити и тромбоза. (83), (84)

**Простациклинот (PGI)** е комплементарен на NO. Ендотелната синтеза на PGI-1 има тенденција да биде субнормална кај ран дијабетес.

**Ендотелините** се главните ендотелни вазоконстриктори. Во ендотелните клетки на ретиналните садови, главниот ендотелин е подтип ET-1, синтетизиран и ослободен од неколку фактори и негативно контролиран од простациклин, NO и хепарин. (77)

Кај DM има зголемена синтеза и активност на ET-1 и ET-3. Дефицитот на NO и прекумерното активирање на ендотелниот PGC предизвикуваат зголемување на синтезата на факторот на активација на тромбоцитите (PAF) (77) кој ги стимулира рецепторите во маргинализираните леукоцити кои циркулираат заедно во посткапиларни венули, да започнат активација и индукција за интегрини и леукотриени, и цврсто да се адхерираат на ендотелната површина. Овие фактори промовираат ретинална хипоксија, која предизвикува ослободување на ангиогенски фактори кои ќе доведат до неоваскуларизација.

## **Воспалителни промени и леукостаза**

Хипергликемичната состојба, оксидативниот стрес, продукцијата на AGEs и хипертензијата, се фактори кои придонесуваат за развој на воспаление. Истовремено, воспалението се „самозасилува“ со цитокини, адхезивни молекули, активност на VEGF, зголемена експресија на RAGE, промени на NO и сигнализација на NF- $\kappa$ B. (77) Оваа супклиничка ретинална форма на воспаление го зголемува интраокуларниот крвен притисок со вклучување на синтеза на ендотелијален азот оксид (eNOS), формирање на нови, слаби крвни садови, зајакнување на VEGF пермеабилната моќ што ќе резултира со ретинални хеморагии, и леукостаза. (7) (Сл. 4)

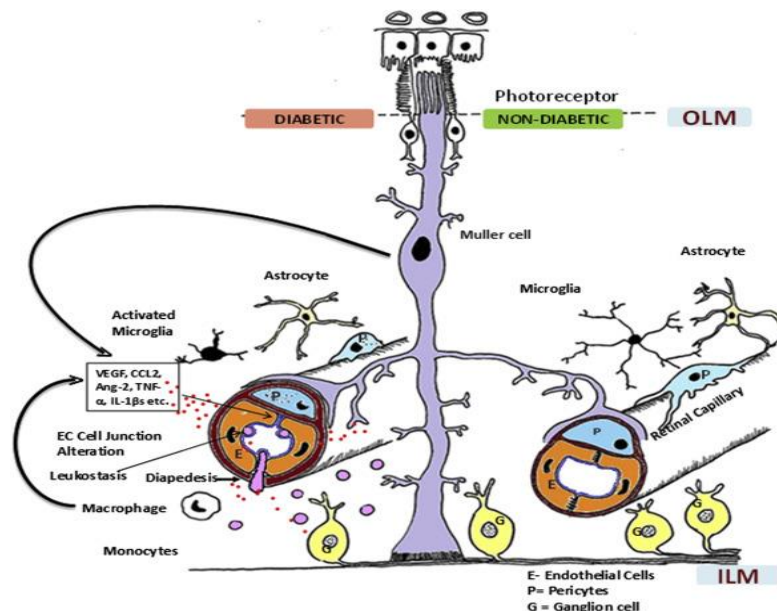
Леукостазата како клучна во патогенезата на DR, ќе даде капиларна оклузија и клеточна смрт поврзана со ROS и локално засилување на ретиналните воспалителни активности. (77)

## Невродегенерација во мрежницата

Патогенезата на DR освен промени на крвните садови во анатомскохистолошка и функционално физиолошка смисла, вбројува учество на нервни клетки и неуродегенерација. Клучната улога во нарушувањето на хомеостазата на глутаматот во дијабетичната ретина се должи на намалување на способноста на Милер клетките да го отстранат вишокот глутамат од екстрацелуларниот простор, што ќе доведе до екситотоксичност, невродегенерација и апоптоза. (85)

Бројни студии, меѓу кои и таа на Park SH. со сораб. потенцираат дека загубата на видот може да биде поврзана и од подоцнежна микроангиопатија, па ретиналната невродегенерација треба да се смета за ран знак на DR. (86)

Клиничките алатки, како мултифокална електроретинографија (ERG), испитување на колорниот вид и автоматската периметрија со кратка бранова должина, ја откриваат невроретиналната дисфункција во раните фази на дијабетесот. (86) Han, Bearse со сораб., и Fletcher со сораб., сметаат дека невродегенерацијата на ретиналните неврони и глијаклетки, или функционалните промени се јавуваат пред развојот на васкуларната патологија, што укажува за директниот ефект на DM врз нервната ретина (86), (87).



Слика 4. Функционална анатомија и метаболични интеракции во мрежницата.  
Извор: Das et al., 2015 / American Diabetes Association, Inc.

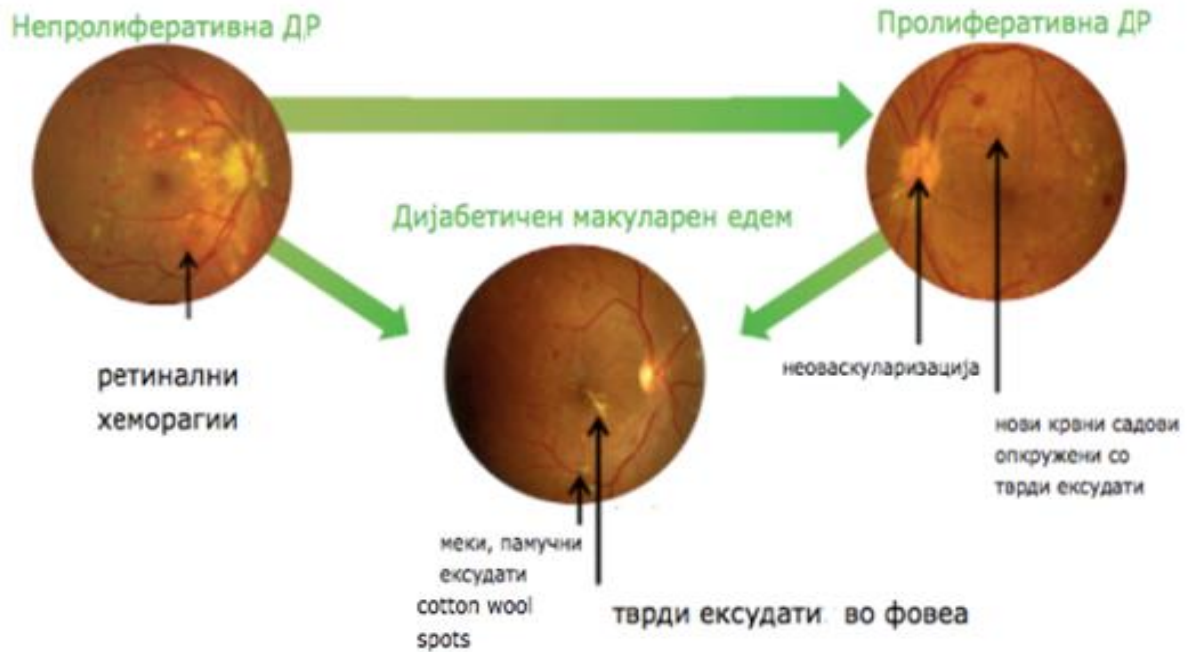


## 1.5 КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА

Со цел следење на текот на промените и документирање на ефектите од третманот, а согласно студиите на ETDRS и DRSR, дијабетичната ретинопатија се класифицира според карактеристиките и тежината на клиничката слика во две главни форми и тоа: *непролиферативна ДР* (Nonproliferative Diabetic Retinopathy-NPDR) со промени во пермеабилитетот на капиларите, локализиран аномалии на капиларна перфузија и промени во капиларниот ѕид и *пролиферативна ДР* (Proliferative Diabetic Retinopathy-PDR) со присутна неоваскуларизација и фиброваскуларна пролиферација. Непролиферативниот облик на ДР може, но и не мора да биде проследен со дијабетична макулопатија. Како што напредува болеста, така непролиферативниот облик ќе се развие во пролиферативен, со присуство на неоваскуларизација и изразен потенцијал за сериозни последици врз видната острина. (88)

Кај NPDR хипергликемијата резултира со оштетување на капиларните ѕидови со мали издигнувања на луменот на садот, познати како *микроаневризми*. Микроаневризмите на крајот руптурираат за да формираат хеморагии длабоко во ретината, ограничени со внатрешната гранична мембрана (ILM). Поради нивниот изглед сличен на точки, тие се нарекуваат „точкасти, размачкани“ *хеморагии (dot-blot)*. Ослабените крвни садови, исто така, ќе станат пропустливи (протекувачки-leakage), предизвикувајќи течноста да навлезе во ретиналното ткиво, чие флуидно таложење под макулата ќе доведе до појава на *макуларен едем*, кој е главна причина за губењето на видот кај овие индивидуи. Истовремено доаѓа до таложење на седимент составен од липидни нуспроизводи како восочни, жолти наслаги наречени *тврди ексудати*. Следи опструкција на крвните садови со појава на инфаркт на слојот на нервните влакна, што ќе резултира со меки, бели дамки наречени *памучни ексудати (cotton wool)*. Постои промена на венските садови со појава на интратретиални микроваскуларни абнормалности (*IRMA*s). (Сл. 5) NPDR, зависно од промените може да биде: блага (mild), умерена (moderate), напредната (severe) и многу напредната (very severe), додека PDR: рана (early) и високоризична (high risk).

Aiello, потенцира дека промените се интензивно прогресивни и за период од една година речиси 52-75 % од пациентите кои имаат тешка непролиферативна DR ќе развијат пролиферативен облик на DR. (89) (Сл. 5)



Слика 5. Приказ на прогресивни клинички промени кај ДР.  
Извор: IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed., 2015.

### 1. 5. 1 ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ

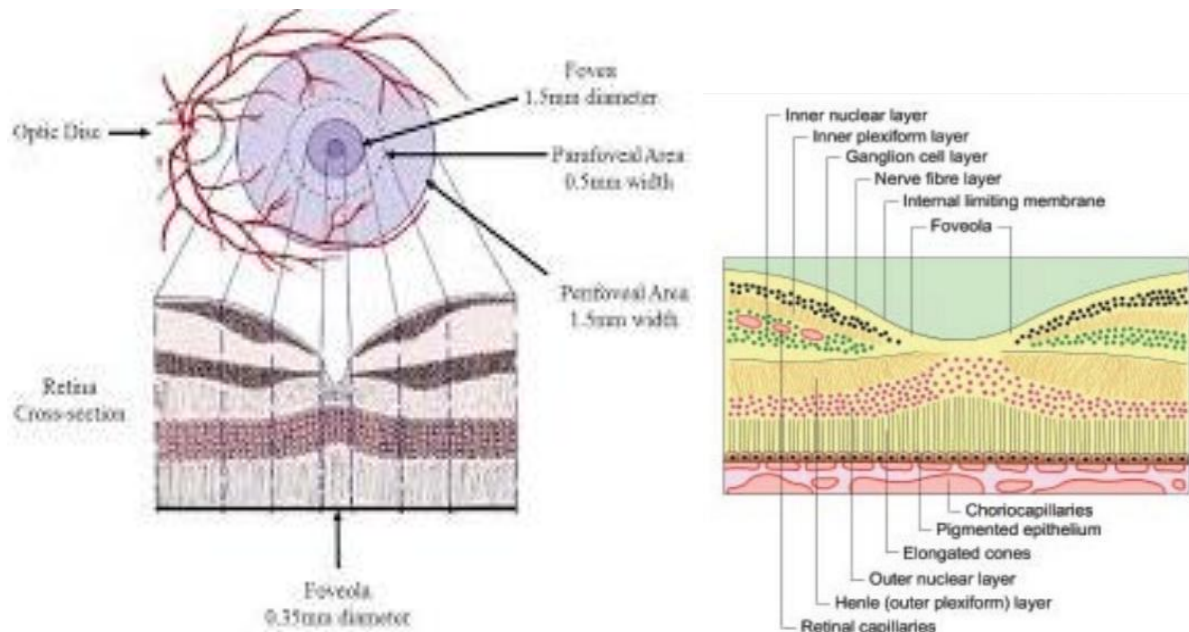
Ретината претставува единствен специфичен изданок на централниот нервен систем, високоспецијализирано и метаболично активно ткиво, со исклучителна организираност.

Анатомски, макулата (*macula lutea*) или централната ретина е дефинирана како дел од ретина која содржи ксантофил и два или повеќе слоеви на ганглиски клетки, во дијаметар 5,5 mm и центриран приближно 4 mm инфериорно во однос на центарот на оптичкиот диск, односно 2 папиларни дијаметри од дискот (PNO). (Сл. 6)

Врз основа на микроскопските структури, макуларната област може понатаму да се дели во неколку зони: фовеа (*fovea centralis*) која е депресија во внатрешната површина на ретината во центарот на макулата, приближно 1,5 mm или еден дијаметар на дискот во големина, и фовеола (*foveola*) централниот под на фовеа, со приближно 0,35 mm во дијаметар, лежи во аваскуларна зона, чиј дијаметар е приближно 0.5 mm.

Една мала депресија во центарот на фовеолата се нарекува *umbo*. (90) (Сл. 6)

Зоната со прстен од 0,5 mm, каде ганглиските клетки, внатрешниот нуклеарен слој и надворешниот плексиформен слој се најгусти, се нарекува парафовеоларна област, која пак, е опкружена со зона од 5 mm, што се нарекува перифовеоларна зона. (Сл. 6)



**Слика 6.** Шематски приказ на макуларна регија (анатомски и хистолошки).  
Извор: Gass Atlas of Macular diseases, 5<sup>th</sup> ed., 2012.

Ретината е поделена на невросензорна ретина (NR) и ретинален пигментен епител (RPE). NR ги вклучува сите слоеви од фоторецепторите до ганглиските клетки, додека RPE е монослој формиран од еден тип на клетки со присуство на пигментот меланин, лоциран во најоддалечениот дел на мрежницата, тесно поврзана со фоторецепторите формирајќи вистинска функционална единица. Истовремено RPE формира комплекс со Bruch-овата мембрана. (90)

Ретиналната циркулација потекнува од два одвоени васкуларни системи: ретинален од a. centralis retinae и хороиден од aa. cilliales posteriores breves кои анастомозираат во форма на аркада. Истовремено артериите се следени од вени, кои се со поголем калибар и поизвијугани. Следи дихотомно разгранување на крвните садови до артериоли или прекапилари кои се последни во делбата и под прав агол, односно венули или посткапиларни, значително понеправилни.

Малите крвни садови, прекапиларните артериоли, капиларните и посткапиларните венули се сместени во два слоја: површен слој, на ниво на нервни влакна и длабок во

внатрешниот зрнест слој. Централната фовеолна зона (FAZ) е аваскуларна опкружена со капиларна перифовеална аркада.

Ваквата специјалната структура во макуларниот регион ја наведува предилекцијата на јавување на одредени патолошки процеси токму тука. Имено, ретиналната дијабетична микроангиопатија се манифестира со хистолошки промени кои ги објаснуваат патогенетските механизми: задебелување на базалната мембрана која ќе даде капиларна опструкција, локална исхемија и локален инфаркт; губиток на интрамурални перицити со зголемување на пермеабилност и формирање микроаневризми; опструкција на мали крвни садови, кои подоцна водат до хипоксични зони и формирање шантови со цел да се компензира васкуларизацијата; и интратретинални микроваскуларни абнормалности. (Алгоритам 3)

*Дијабетичниот макуларен едем (DME), се дефинира како задебелување на мрежницата во рамките на 1 ДД на дифузерот од центарот на макулата, и е резултат на микроваскуларните промени на ретиналното ткиво, кои ја компромитираат крвно-ретиналната бариера, предизвикувајќи истекување на состојките на плазмата во околната ретина. (90)*

Клинички значаен макуларен едем (CSME), како што е дефинирано според студијата на ETDRS претставува ретинално задебелување во рамките на 500  $\mu\text{m}$  од центарот на фовеата; тврди ексудати во рамки на 500  $\mu\text{m}$  од центарот на фовеата со соодветно задебелување на мрежницата; и / или најмалку 1 ДД задебелување на мрежницата, чиј дел е во центарот на фовеата. (90)

Акумулација на серозна течност во внатрешноста на неуросензорната ретина ќе резултира со зголемена вкупна и централна фовеална дебелина (central macular thicknes - CMT) јасно прикажана преку оптичката кохерентна томографија (ОСТ).

Имено, акумулација на течност може да се појави во интрацелуларниот простор дефиниран како *цитотоксичен едем*, или подоцна во екстрацелуларниот простор како *вазоген едем*.

Цитотоксичната форма, патофизиолошки е резултат од зголемен сорбитол, лактат и фосфати во интрацелуларниот простор (натрупување на јони на  $\text{Na}^+$  интрацелуларно), секундарно на хипергликемијата. Се јавува во Милеровите клетки како први погодени и неговата прогресија индуцира нивна апоптоза.

Другите клетки, како биполарните клетки, клетките на ганглиите и фоторецепторите, се подложени на пресинаптичка елонгација и редукција во случај едемот да се реверзибилизира доколку метаболичкиот статус се подобри.

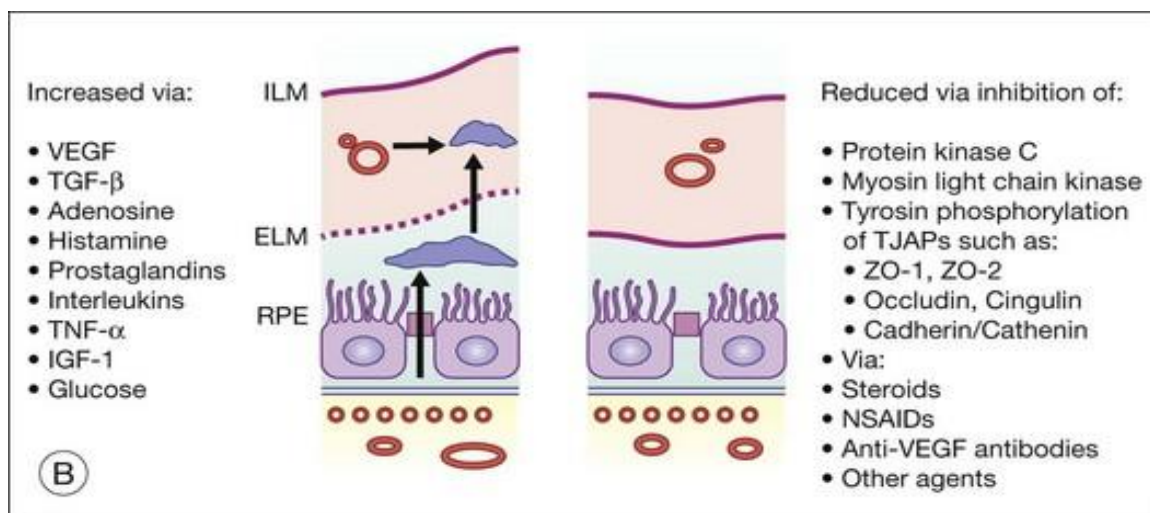
Вазогената форма, се претпоставува дека е резултат на претходно опишаните молекули, вклучувајќи VEGF, NO и слободни радикали, кои предизвикуваат прекин на внатрешната крвно-ретинална бариера (i-BRB). (90) Вазогениот едем е акумулација на течност, главно во екстрацелуларниот слој на надворешниот плексиформен и внатрешниот и надворешниот нуклеарен слој, а може да дојде и до прекин на RPE што овозможува истекување на течност и акумулација под невросензорната ретина, форма на едем, опишана согласно класификацијата на OCT.

Макулата има некои карактеристики кои придонесуваат за појава на оток, (90) и тоа:

- дебелината на Хенлеовиот слој (внатрешен плексиформен) кој има голем капацитет за апсорпција на течности;
- недостаток на крвни садови во FAZ зоната води до редукција на дренажа на токсични и воспалителни метаболити во таа регија;
- претставува метаболично и функционално најактивно ткиво на ретината, поради што е најпогодно за токсично дејствие;
- поради атхезија на витреалниот кортекс на макулата;
- недостаток на Милеровите клетки во фовеата.

Макуларниот едем се јавува како последица на дисбаланс помеѓу течноста што минува од ретиналните садови во екстрацелуларниот простор и реапсорпцијата на течноста од екстрацелуларниот простор во садовите. Патогенетски едемот доведува до намалување на перицитите, Милер клетките и астроцитите, задебелување на базалната мембрана и намалување на бројот на ендотелните клетки, што ќе доведе до хиперпермеабилност на ретиналните крвни садови поради нарушена i-BRB. (90)

Всушност, Милеровите клетки се најважните глија клетки во мрежницата чии јадра се во внатрешниот нуклеарен слој, а нивните екстензии (аксони и дендрити) ги поврзуваат сите јадра на ретиналните клетки. Милер клетките овозможуваат контакт помеѓу ретиналните клетки и стаклестото тело, ретиналните садови и субретиналниот простор, имаат јонски канали, трансмембрански протеини и различни ензими, посебно важни за: спроводливост на калиум; во елиминација на екстрацелуларна течност во ретиналните крвни садови; во регулација на крвниот флукс; во метаболизмот на гликозата на ретиналните неврони; во одржување на pH на ретината со водената хомеостаза; и во производство на глутамат, важно за невронскиот транспорт. (90)



**Слика 7.** Шематски приказ на патогенеза на макуларен едем и васкуларно истекување.  
Извор: Jousseaume MA, Wolfensberger TJ, *Mechanisms of ME and therapeutic approaches*, 2015.

Имено, постои нерамнотежа помеѓу проангиогените и антиангиогените фактори, со повисоки нивои на VEGF, фактор на раст на тромбоцитите (PDGF), ангиопоетин-2 (Ang-2), остеопонтин (OPN) и еритропоетин (EPO), и намалување на PEDF, ендостатин (ES) и ангиостатин (AS).

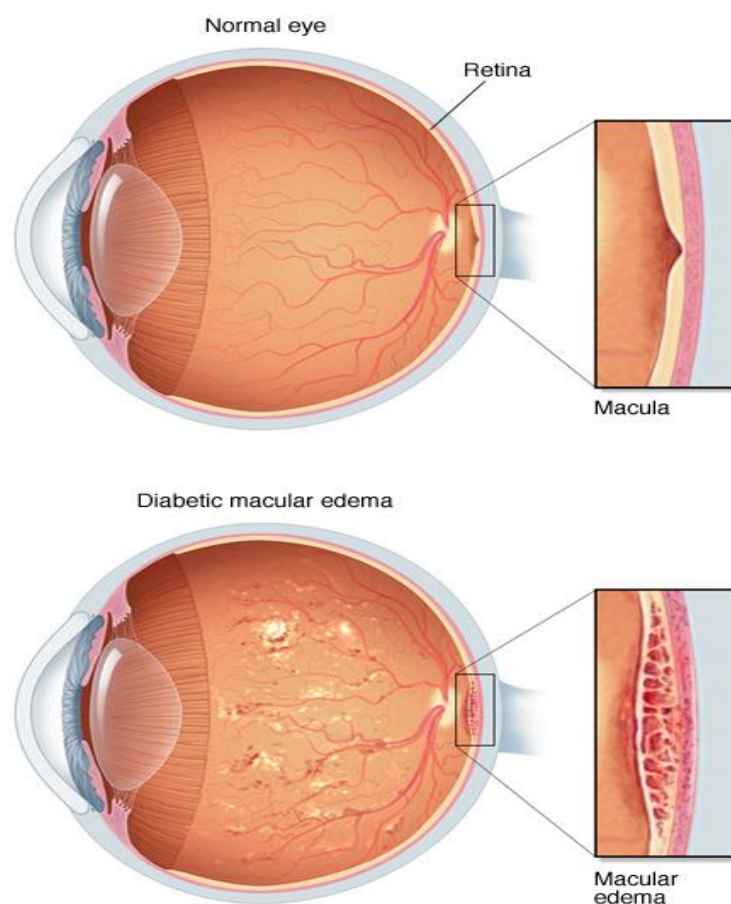
VEGF е најважниот фактор во ангиогенезата, молекул кој е присутен во стаклестото тело кај пациенти со RD и DME. Во просек, нивото на VEGF кај пациенти со DME и/или DR е десетпати повисоко од оние со дијабетес без присутни компликации. (90)

Се потенцира дека различни клетки произведуваат и синтетизираат VEGF: Милерови клетки, лимфни јазли, глија клетки, RPE, ендотелијални клетки и перицити. (90)

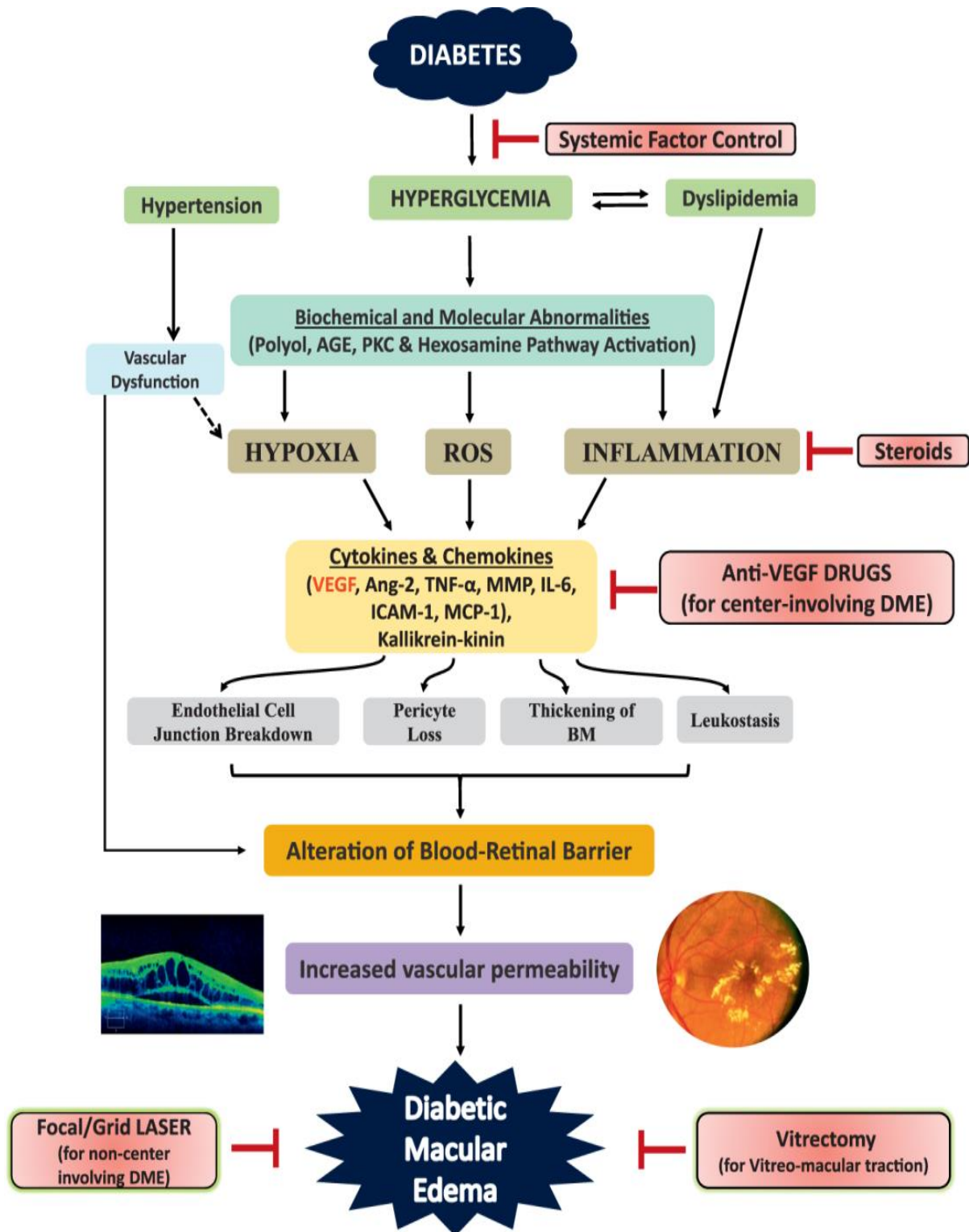
Најприфатената хипотеза за објаснување на зголемената експресија на VEGF во стаклестото тело кај DME е ретиналната хипоксија, предизвикана од опструкција и губење на капилари на ретината. Капиларната опструкција пак, се должи на атхезијата на леукоцитите и ендотелните клетки, што е резултат на зголеменото присуство на ICAM-1 на ендотелната површина, кој пак се продуцира како одговор на зголемената изложеност на активирање на VEGF рецепторите преку индукција на протеините на AGEs.

Зголемувањето на VEGF е во склад со аргументот дека зголемената експресија на VEGF е регулирана со фактор  $1\alpha$  индуциран од хипоксија (HIF- $1\alpha$ ). Во хипоксични услови, постои намалување на HIF- $1\alpha$ , што резултира со активирање на гените кои произведуваат проангиогени фактори (VEGF, Ang-2, итн.). (90) (Сл.7), (Алгоритам 3)

Познато е дека видната остринa се формира врз база на четири главни фактори и тоа: формирање на сликата или оптички дел, трансдукција која се базира на фоторецепторна матрица, трансмисија на сликата која воглавно е од биполарните клетки и финална интерпретација на сликата од кората на мозокот. Впрочем, биполарните клетки се единствената врска помеѓу фоторецепторите и ганглиските клетки, па следи дека видната остринa е резултат на поврзаноста и ексцентричноста на овие клетки. (89), (90), (91), (Сл. 8), што ја потврдува директната корелација меѓу ДМЕ и афекцијата на видот.



**Слика 8.** Приказ на око со уреден наод на ретина (горе) / око со промени на ретината кај ДМЕ (долу)  
Извор: IDF Diabetes Atlas.7 th., 2015.



Алгоритам 3. Алгоритам на патофизиолошки васкуларни промени во ретината кај DM, и појава на DME.

Извор: Das et al., 2015.



## 1. 6. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОЦЕДУРИ ЗА ДМЕ (DME)

### 1. 6. 1. Клинички офталмолошки преглед

Клинички, DME се дијагностицира со детален офталмолошки преглед кој вклучува: испитување на најдобро коригираната видна остринa (BCVA), мерење на интраокуларен притисок, и биомикроскопско испитување со примена на лупа 78 Д (Volk) на претходно мидријатична зеница постигната со краткотраен локален мидијатик.

### 1. 6. 2 Оптичка кохерентна томографија на заден сегмент

Ретината е фотосензитивно ткиво која ја формира сликата примена од оптичкиот дел на окото. Светлината на мрежницата предизвикува серија на хемиски и електрични потенцијали кои резултираат со активирање на нервни импулси испратени до мозокот за перцепирање на слики. Здраво невроретинално ткиво е од суштинско значење за одржување на добра видна функција.

Оптичка кохерентна томографија (ОСТ) има микрометарска резолуција и способност за сликање во пресеци, како современа техника за испитување на биомедицинското ткиво. Примарно е развиена во 1990 година од страна на Naohiro Tanno (92), за првпат објавена во 1991 година како неинвазивен метод од страна на Huang и сораб., а првите „in vivo“ ОСТ слики се објавени во 1993 г. (93)

Таа претставува неконтактен томограф со висока резолуција и биомикроскопски слики, компјутеризиран инструмент структуриран според принципот на нискокохерентна интерферометрија генерирајќи застапеност на ткивните структури во псевдобоја, врз основа на интензитетот на повратната светлина од скенираното ткиво. Оваа неинвазивна, неконтактна и брза техника на снимање ја револуционизира современата офталмолошка практика. Денес во офталмологијата сè повеќе оваа медицинска техника е споредувана со оптичката биопсија „in-vivo“. (93), (94), (95)

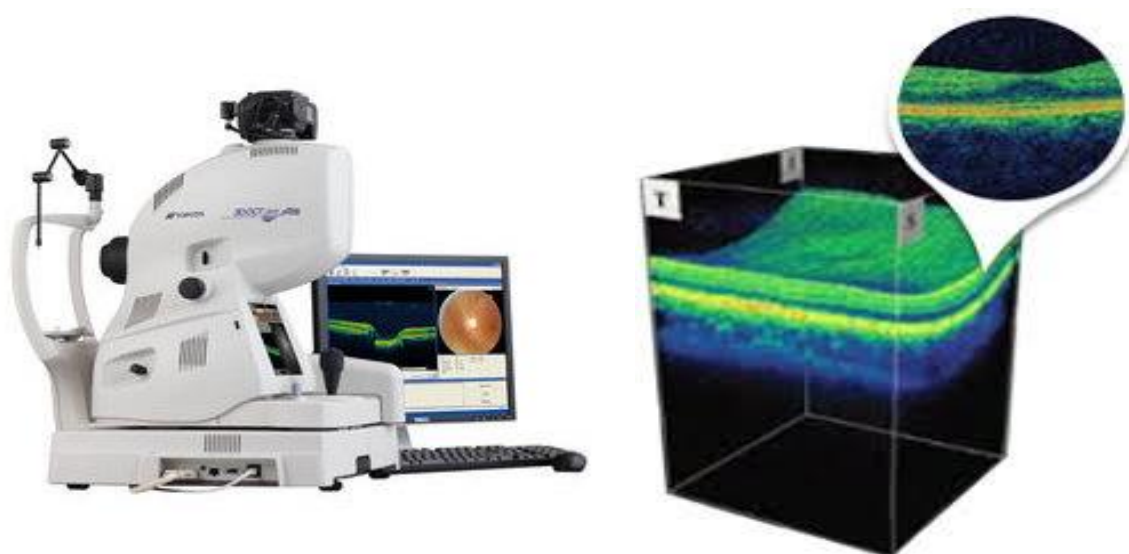
Нејзината висока резолуција (5-10  $\mu\text{m}$ ) е недостапна за кој било друг уред, чиј принцип наликува на ехографија, но наместо ултразвук, користи нискокохерентна интерферометрија, според моделот на Michelson (96), техника позната уште од 17-тиот век, од сер Исак Њутн за мерење на дебелината на тенките структури. (92-95)

Првата биолошка примена е пријавена од страна на Fercher и сораб. во 1988 г. за мерење на аксијалната должина на окото, (96) а подоцна биле прикажани многу верзии, но нејзиниот потенцијал за биолошка импликација посебно бил акцентиран кога системот комплетно се реализирал во 1991 година. (97)

Главните параметри што ги дефинираат перформансите и брзината на снимање вклучуваат аксијална и странична резолуција, длабочина на слики и брзина на снимање. Со тек на време, резолуцијата на OCT се подобрува, и структурите во однос на идентификацијата, локализацијата и квантификацијата на ткивата стануваат префинети, побрзи и предвидливи, а со тоа и самиот метод посигурен и поприменуван. Постојат два типа OCT системи „Time domain“ OCT (TDOCT) и „Fourier domain“ OCT (FDOCT) кои се разликуваат во системот, а методот на имплементација се базира исто, на ниска кохерентна интерферометрија. Истовремено, постојат два модалитети на FD OCT, „spectral domain“ (SD OCT) и „swept source“ (SS OCT) кои во главно се разликуваат според методот со кој се врши спектралната интерференција. (97)

Главните предности на SD OCT се: брзината на сликите, повисоката резолуција и чувствителност, и можноста за добивање на 3D реконструирана ретинална слика со посигурни мерења и анализи. Новите модели на SD-OCT овозможува мерења со уште пониски варијабилни способности, скенирање со резолуција од 5-7  $\mu\text{m}$ ; 20 000-52 000 скен/секунда.

Во нашата секојдневна практика, како и за оваа докторска дисертација се применува апаратот OCT 3D Topcon 2000 (SD OCT). (Сл. 9)



**Слика 9.** Приказ на OCT-томограф за заден сегмент (Topcon OCT 3D 2000); приказ на 3D и 2D анализа на макуларна регија.

ОСТ обезбедува и квалитативна (морфологија и рефлексивност) и квантитативна (дебелина, мапирање и волумен) анализа на испитуваните ткива на самото место во реално време. Неинвазивен, неконтактен, без зрачење, безболан, брз, сигурен, специфичен и доста чувствителен метод.

Индикациите за примена на ОСТ вклучуваат лезии како: едем во ретиналните слоеви или под ретината кој клинички е тешко видлив (96); макуларни дупки (97), (98); псевдодупки; епиретинални мембрани (ERMs) (99); витреомакуларни тракции (VMT) (96); ретиношизи (100) ретинални одлепувања (101); дијабетична ретинопатија (DR); макуларна дегенерација врзана со возраста (ARMD) (101); одредување на дебелината на слојот на ретинални нервни влакна (RNFL); параметри на оптичкиот диск и процена и анализа на структурите на предниот сегмент, како што се површината на предната комора, дебелината на волуменот и ирисот.

Cruz-Villegas со сораб. во 2004 г. прикажуваат дека може да се направи ОСТ снимање и на задниот сегмент на око кое е постхируршки исполнето со силиконско масло, но доколку има присуство на гас е потребно да се повлече речиси 45 % од исполнувањето, со цел да бидат инфериорни структурите во макуларната регија. (101)

ОСТ не може и не треба да се толкува независно, за која било окуларна болест, и никогаш не треба да се земе како единствен критериум за дијагностика и третман.

Кога се присутни патолошки промени, рефлексивноста може да се менува, т.е. да се зголеми или хиперрефлексивност, или да се намали – хипорефлексивност. (Табела 3) (102), (103)

**Табела 3.** Клиничка примена на ОСТ кај витреоретинални нарушувања.

<b>Хиперрефлексивни</b>	<b>Хипорефлексивни</b>
Други	Ретинална атрофија
ARMD	Интраретинална / субретинална течност
CNVM лезии	
RNFL	
ILM	
RPE	
RPE-хориокапиларен комплекс	
PED	
Крварење	
Лузни	
Тврди ексудати	
Епиретинална мембрана	

Извор: Gallemore et al., 2000.

Силата на сигналот од специфичното ткиво зависи од рефлексивноста на ткивото, количината на апсорбираната светлина од страна на покривните ткива, и количината на рефлектираната светлина која достигнува до сензорот, откако е дополнително атенуиран од интервенираното ткиво. (Табела 4)

ОСТ обезбедува детални информации за ретиналната микроструктура и ја мери дебелината на ретината со висока прецизност и репродуктивност, давајќи огромен поттик за разбирање на ОСТ кај DR и DME. Впрочем, таа значително ги унапреди евалвацијата, третманот и прогнозата на заболувањето во целост. (102)

**Табела 4.** Параметри на ОСТ 3 D Topcon 2000 (SD ОСТ)

- Растојание меѓу витреоретинален интерфејс и предната површина на (RPE): 200 - 275 микрони.
- Средна дебелина во регион на фовеа: 170-190 микрони.
- Средна дебелина во периферна ретина: 220 - 280 микрони.
- Средна дебелина на ретиналниот нервен слој (RNFL): 270 микрони (1000 микрони од фовеа каде нервните влакна формираат лачно задебелување)
- Нормален ретинален волумен: 6-7 мм<sup>3</sup>.

*Извор: Gallemore et al., 2000*

### 1. 6. 2. 1 Интерпретација на ОСТ кај DME

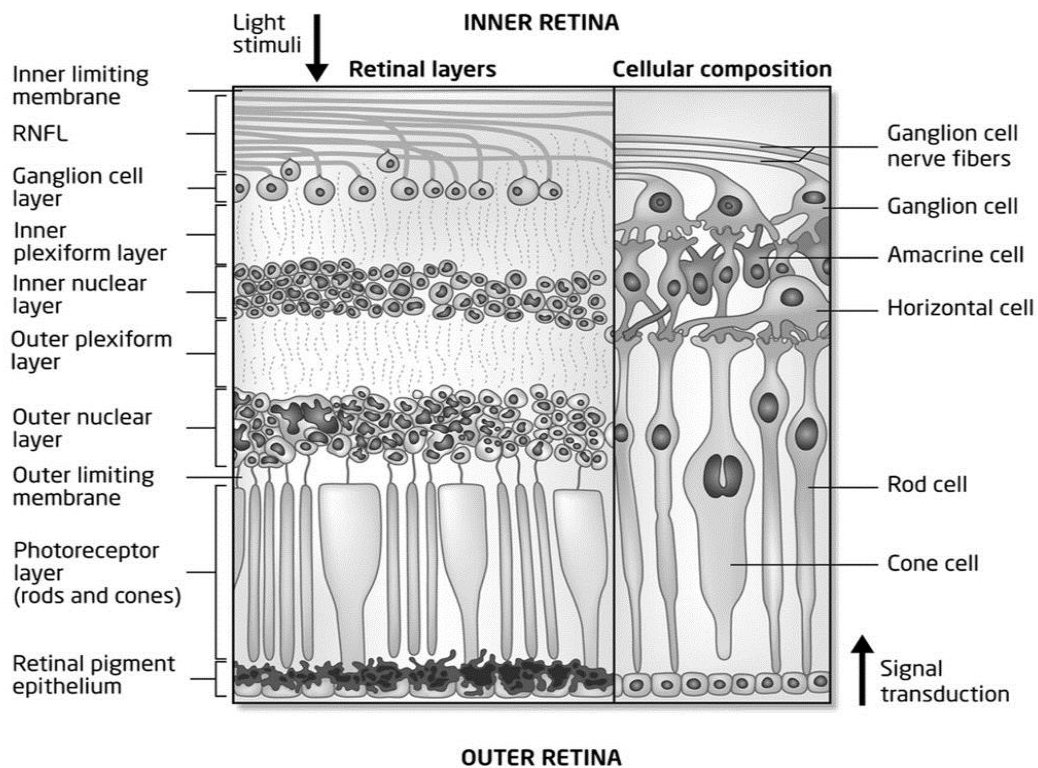
Интерпретацијата на квалитативните податоци се базира на анализа на ткивната рефлексивност. ОСТ има хистолошка кореспонденција, па толкувањето на сликите изгледа доста „интуитивно“.

Brancato & Lumbroso во 2004 г. покажуваат дека рефлексивноста на ткивата зависи од оптичките својства на ткивото, односно микроскопските варијации кај индексот на рефракција на субклеточните структури и на количината на светлосниот сигнал што се апсорбира од страна на ткивата. (104), (105)

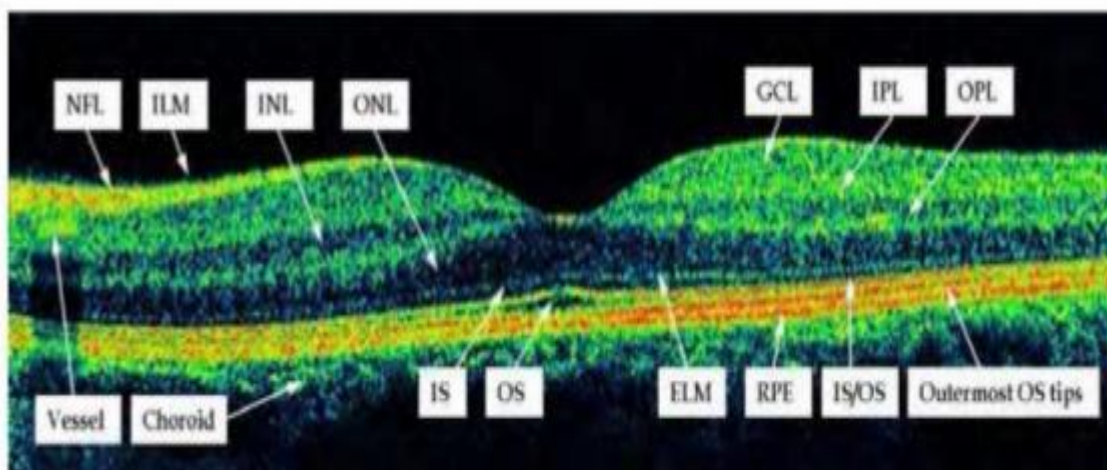
Нормалната макуларна хистологија е поделена на 10 различни слоеви кои се формираат од 4 типови на клетки: клетки на RPE, фоторецептори, биполарни и ганглиски клетки. (Сл. 10)

Во фовеата постои истенчување на мрежницата со отсуство на внатрешни слоеви и зголемување на дебелината на надворешниот нуклеарен слој што тоа дава карактеристична депресија. (Сл. 10, 11)

RPE, содржи меланин; тој е високорефлективен и најоддалечен црвен слој на OCT томограмот, а зад него е среднорефлектирачкиот хориокапиларис. (Сл. 11)

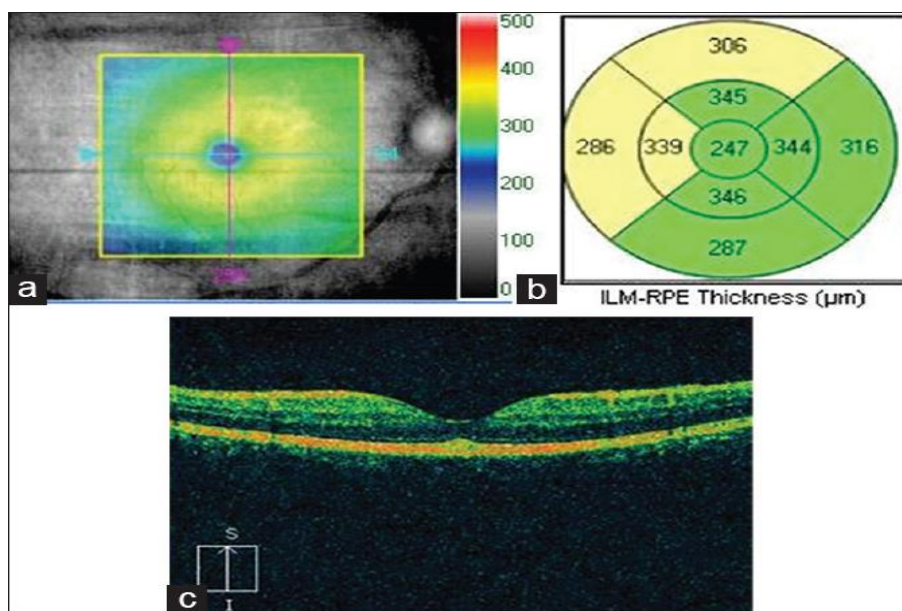


**Слика 10.** Хистолошка градба на ретинални слоеви на нервни влакна.  
 Извор: *IDF Diabetes Atlas. 7 th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.*

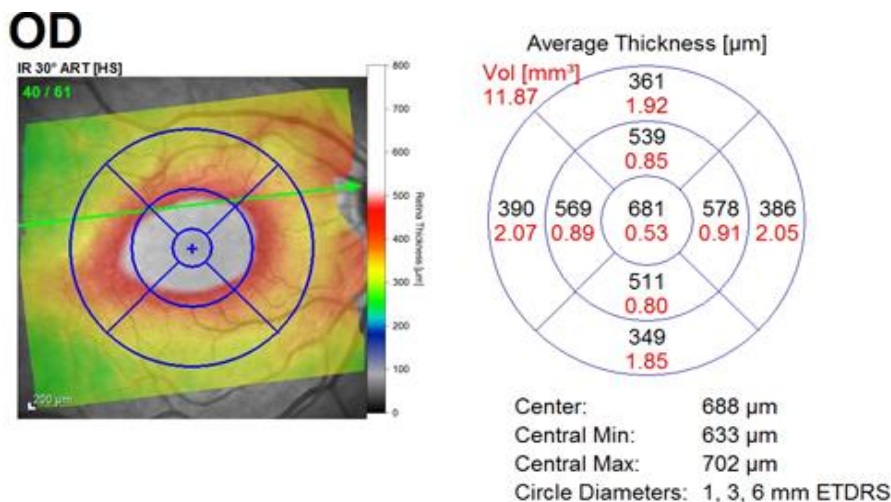


**Слика 11.** Приказ на OCT кај нормална макуларна структура на ретинални слоеви.  
 Извор: *Gallemore et al., 2000.*

Квантитативните мерења на дебелината на ретината и волуменот (ретинална морфометрија) обезбедуваат објективни информации за дијагностицирање на болеста, следење и евалвација на терапискиот тек. (102-113) Се пресметуваат со компјутерскиот софтвер, а се прикажуваат во нумерички вредности или на топографска карта на ретинални мапи. Ретиналната дебелина и ретиналниот волумен се пресметуваат со централна точка на фиксација, на 9 макуларни региони според ETDRS и вкупната вредност изразена соодветно (CMT/ $\mu\text{m}$  / Vol./ $\text{mm}^3$ ). (Сл. 12, 13)



Слика 12. (а-с) Мапа на макуларна дебелина со примена на ETDRS круг од 1 mm, 3 mm и 6 mm покажувајќи ја дебелината на секое од 9-те полиња.  
Извор: IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed.; 2015.



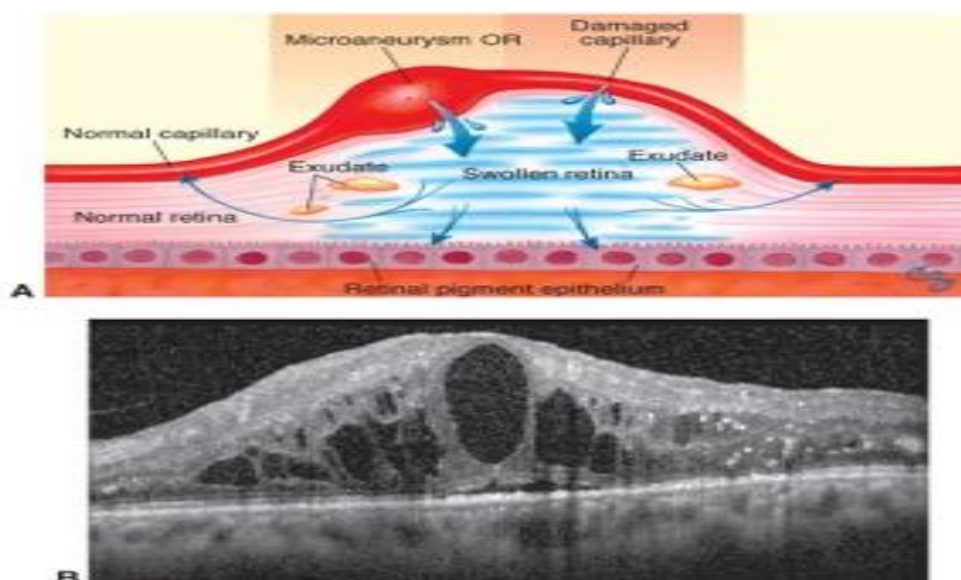
Слика 13. Приказ на OCT анализа на макула и карта на следење кај DME.  
Извор: IDF Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed.; 2015.

Massin со соработниците, предложиле раниот макуларен едем да се смета за присутен кога ретиналната дебелина е поголема од средната вредност на истата + 2SD во соодветната област на нормални индивидуи (113), што го вклучивме како критериум и во нашата студија, без разлика меѓу десното и левото око, поради разликите во манифестацијата на патолошкиот процес согласно класификацијата на Колева-Георгиева и Сивкова, 2010 г. (114)

Процентот на ефектот од секој третман е во корелација со промената на видната острина и со набљудување на индуцираните структурни промени, што е и дел од целите на оваа докторска дисертација.

Главни промени на ОСТ кај макуларен едем се: *зголемена ретинална дебелина, намалена интратретинална рефлексивност, неправилност на структурните слоеви со зарамнување на фовеоларната депресија и цистоидни шуплини* (114), (115), (116)

Присутната серозна течност може да биде под невросензорната ретина како серозно одлепување; со тврди ексудати, хеморагии и меки ексудати. Акумулацијата на течности започнува со интрацитоплазматско протекување на Милеровите клетки во надворешниот плексиформен слој на Хенле, промени опишани уште од Yanoff со сораб., во 1984 г. (114) Областите со намалена рефлексивност ги претставуваат задебелените Милерови клетки, а доколку макуларниот едем подолго перзистира, се јавува некроза на Милеровите клетките и соседните неврони што доведува до формирање на цистични простори во ретиналното ткиво. (Сл. 14 А, В)

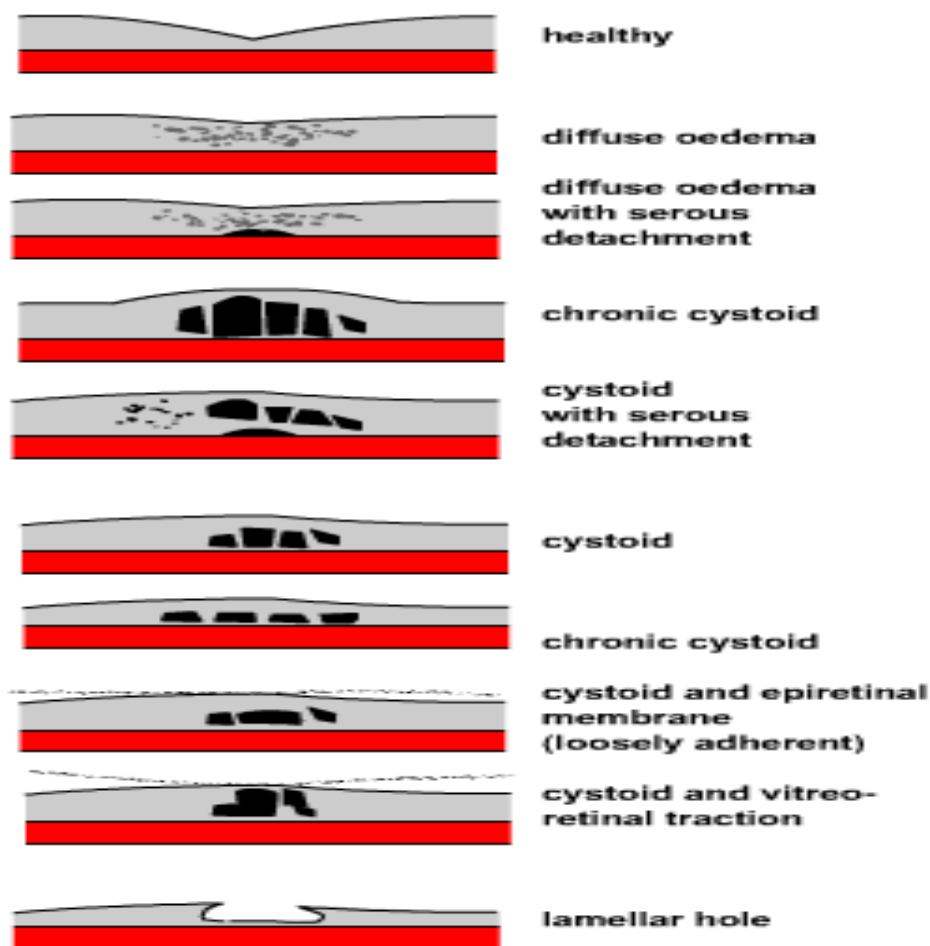


**Слика 14.** Приказ на промени на ОСТ кај DME А. Шематски приказ В. ОСТ- томограм.  
Извор: IDF Diabetes Atlas. 7 th ed.; 2015.

ОСТ прикажува дали има одвојување на невросензорната ретина со или без одвојување на RPE, новонастанат од долготраен цистоиден едем, во однос на морфологијата на сите слоеви оценува присуство на зони на хипо/хиперрефлексија, и локализација на промените и витреоретиналните односи. (115)

Ја прикажува и атхерираната епиретинална мембрана на внатрешната површина на мрежницата која се презентира како хиперрефлектирачка хоризонтална линија со антеропостериорна, центрипетална или тангенциона презентација, која често резултира со макуларна дупка (m. hole) или „macula pucker“.

Првата ОСТ-класификација на DME е од страна на Otani со сораб, 1999 г. (116) која се базира на морфолошки промени на ретината: „оток налик на сунѓер“, цистоиден едем и серозно ретинално одлепување. Други објавени класификации се од неколку автори Kang со сораб., 2004; Kim со сораб. 2006; и Panozzo со сораб. 2004. (115) (Сл.15)



**Слика 15.** Приказ на морфолошки промени на макуларна регија кај DME, според ОСТ.  
Извор: Giacomo Panozzo et al., 2009.



### 1. 6. 3 Флуоресцеинска ангиографија

Флуоресцеинската ангиографија (ФА) е софистицирана алатка за проучување, разбирање и документирање на промените на ретиналното ткиво, уште од нејзината прва примена како дијагностичка процедура во 1960 год.

Оптичките својства го прават окуларниот фундус единствена локација во човечкото тело каде е можно директно неинвазивно следење на васкуларниот проток. (117)

ФА, дава брз редослед на сериски фотографии по системската администрација на интравенозен флуоресцеин, визуелизација и документирање на хороидниот и ретиналниот проток на крв, обезбедувајќи информации за интегритетот на BRB, детали на RPE и увид на поврзаната системска патологија. (117)

Кај DME, како резултат на патогенетските механизми за нарушување на BRB се детектира истекување на флуоресцеин во макуларната регија и тоа: зони на хиперфлуоресценција со добра перфузија во макула кај фокалниот едем; точкаста хиперфлуоресценција вообичаено од микроаневризми со доцна хиперфлуоресценција во вид на цвет „flower-petal-pattern“ кај цистоиден макуларен едем и капиларна неперфузија кај исхемичниот облик. (118)

### 1. 6. 4 Оптичка кохерентна томографска ангиографија

Оптичката кохерентна томографска ангиографија (ОСТА) е најнов неинвазивен метод за евалвација на крвниот проток со употреба на сигнал меѓу последователни попречно-пресечни ОСТ скенирања на ретината и хороидеата. (119)

Функционира на неколку алгоритми - детекција на сигнали од движечки еритроцити со разликување во амплитудата и фазата на емитираните електромагнетни бранови или детекција на разликите во соодносот на интензитетот на сигналот. Овозможува слоевит приказ на крвните садови во суперфициелниот и длабокиот капиларен плексус на ретината; хориокапиларис и хороида, со што се издвојува и револуционизира над досегашните методи, ФА и ОСТ.

Методот е неконтактен, брз, безбеден, неинвазивен и специфичен, кој нуди квалитативна, и квантитативна евалвација на промените во циркулацијата во ретината и хороидеата со приказ на параметри за густина на крвни садови (%), индекс на проток, зони на не-перфузија (во  $\text{mm}^3$ ) и фовеална аваскуларна зона (FAZ  $\text{mm}^3$ ). (120), (121)

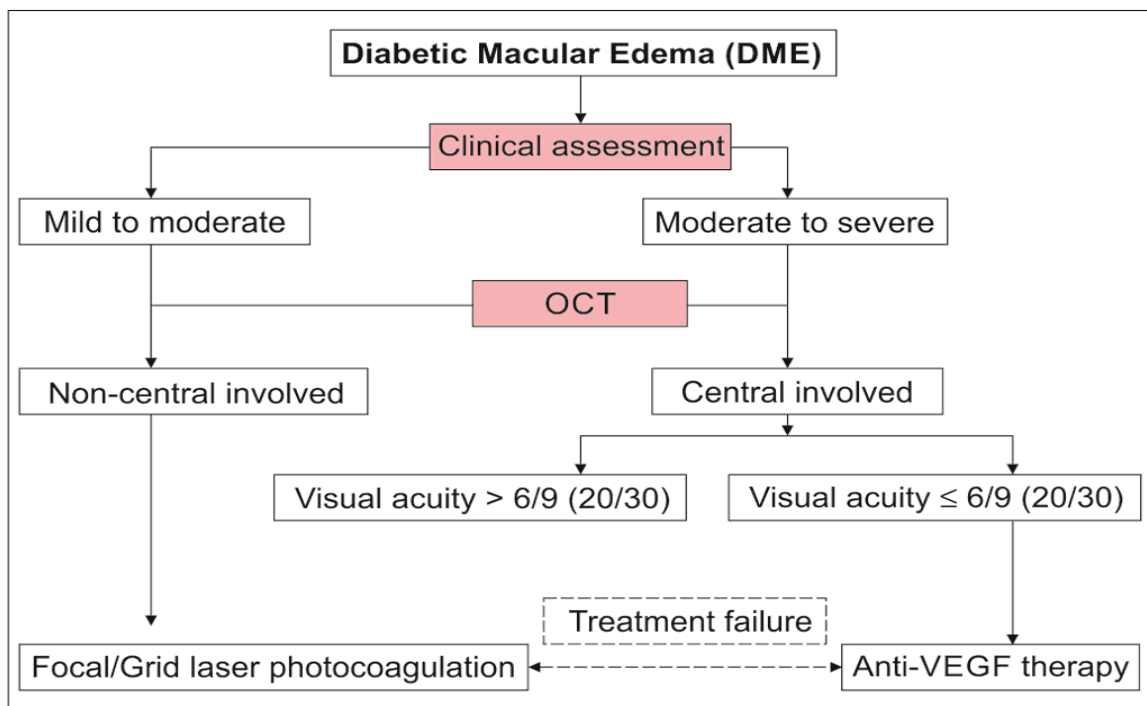
## 1. 7 ТЕРАПЕВТСКИ ПРОЦЕДУРИ ЗА ДМЕ (DME)

Според упатствата на Интернационалниот совет на офталмолози (ICO, 2017) и поддржано од Европското здружение на специјалисти по ретина (EURETINA, 2017), соодветното управување на пациентите со DR и DME вклучува: скрининг на пациентите, детална офталмолошка проценка и нивен понатамошен третман. (122) (Алгоритам 4)

Скринингот се состои од редовни комплетни офталмолошки прегледи, со цел идентификација на DR и DME, а пак деталната офталмолошка проценка опфаќа:

- медицинска историја на пациентите со клучни елементи: траење на дијабетесот, вредноста на гликемијата, HgbA1C, начин на регулација, анамнеза за други системски болести, окуларна историја;
- офталмолошки преглед со видна острината, мерење на интраокуларен притисок, гониоскопија кога е индицирано, директна и индиректна биомикроскопија;
- дијагностички процедури: фундус фотографија, оптичка кохерентна томографија, флуоресцеинска ангиографија;
- едукација на пациентите за понатамошен третман и евалвација.

Следи приказ на протокол за тераписки третман на пациенти со дијагностициран DME.



**Алгоритам 4.** Приказ на протокол за третман на DME според ICO, EURETINA, 2017.  
Извор: DME treatment according ICO guidelines, 2017.

### 1. 7. 1 Ласерфотокоагулација на ретина

Ласерфотокоагулацијата (LFC) е моќен зрак на светлина кој во комбинација со офталмолошка опрема и леќи се фокусира на мрежницата. Процедурата датира од 1960 год., од германскиот офталмолог Schwickerath G. Мајер кој ги забележал ефектите на затемнувањето на Сонцето врз мрежницата и почнал потрага на кој начин да се користи светлината за намерно причинување на лузна на ретиналното ткиво. (123)

*Ласерфотокоагулацијата се однесува на прецизна и концентрирана примена на висока енергетска светлина, обично на една бранова должина (монохроматска). Оваа мала енергија (фотоенергија) се апсорбира од ткивата и генерира во топлина (над 65 %) која предизвикува „згругчување“ (коагулација на крвта), доведувајќи до коагулациона некроза со денатурација на клеточните протеини. (123) При апликација на ретината, која на светло е чувствителна мембрана, ласерската енергија создава фокус „го гори ретиналното ткиво“ со цел да уништи области на ретината и да се запечатат оштетените пропустливи крвни садови кои се всушност „загрозувачи“ на видот.*

Експериментални студии покажуваат за ефектот на LFC кој се должи на зголемување на парцијалниот притисок на кислородот во ретиналното ткиво и витреусот, и уништување на фоторецепторите како главни апсорбенти на кислородот. Имено, LFC претставува главен третман за неоваскуларизацијата. Но, зголемувањето на парцијалниот притисок на кислородот во окоето по ретиналната експозиција на LFC, не е асоцирано со нивото на парцијалниот притисок на кислород во крвта. (124), (125)

Со ретиналната LFC се уништува ретиналното ткиво, се создава постојана хориоретинална лузна што се покажа како корисен модел за лекување на ретиналните болести. LFC и денес има улога во лекувањето на ретиналните руптури, DR, макуларниот едем, ретиналната венска оклузија, макуларната дегенерација врзана за возраста, прематурната ретинопатија итн. Всушност, ласерските лузни ги припојуваат рабовите на ретиналните руптури и спречуваат аблација; една хориоретинална лузна го намалува васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF) кој е стимул за пролиферативен облик на DR; уништувајќи здрава мрежница се зголемува интраокуларниот кислород кога истиот од хориокапиларис дифундира преку лузната истовремено претставувајќи природен анти-VEGF фактор. (123), (125), (126)

Секоја бранова должина има уникатна апсорпција и карактеристики што ја прават погодна за одреден третман.

Зелениот ласер со 532 nm е најчесто користена бранова должина, супериорен поради минималната апсорпција на ксантофил со силен афинитет за меланин и хемоглобин. Сепак, во присуство на катаракта многу подобра пенетрација се постигнува со жолтиот ласер, со 577 nm бранова должина поради заматените медиуми. Истовремено, жолтиот ласер е избор за третман и за макуларна патологија, бидејќи хемоглобинот апсорбира жолта светлина подобро од другите бои, и е поефикасен за абнормалните крвни садови, со минимално оштетување на макулата и помал ризик од крвање.

Joondeph и сораб. (127) ја користат оваа брановата должина за лекување на ретинални микроаневризми, ексудат, едем и мукозни макуларни одлепувања.

Црвениот ласер (647 nm) не се апсорбира од страна на хемоглобинот кај ретинални хеморагии и од макуларниот пигмент ксантофил, туку се пренесува во хориоидниот слој, овозможувајќи третман во рамки на макуларната зона со помала штета врз внатрешните ретинални слоеви наспроти зелениот ласер. (128) Се применува за длабока хороидна патологија, субретинална неоваскуларна мембрана, ретинални васкуларни пролиферации и хориоретинални болести со ексудативни манифестации. (128)

Сите ласери можат да предизвикаат одредена контролирана штета со цел да се постигне саканиот ефект.

Денес е веќе присутен широкоспектарниот ласер скен-систем Vixi MC-500 кој може да ја менува брановата должина во тек на тераписката процедура, и е доволно флексибилен за да се користи во сите патологии на задниот сегмент.

**Микропулсна диодна ласерфотокоагулација (SMDLP)** се базира на испорака на ласерски импулси, со пократко времетраење од времето на термичката промена на RPE. SMDLP продуцира мали зголемувања на температурата, селективно оштетувајќи ги RPE клетките, но не и соседните фоторецептори и хориокапиларис, со потенцијал да ги елиминира несаканите ефекти како парацентрален скотом и формирање на лузни (129). Ефикасноста и безбедноста во третманот на DME, во споредба со конвенционалните ласери, биле предмет на испитување во неколку проспективни, рандомизирани студии (130), (131), чии резултати покажуваат за идентичен ефект во придобивките на видната острина, но формирање на лузни значително помало во групата третирана со SMDLP.

## 1. 7. 2. Кортикостероидна терапија

Кортикостероидите можат да ја потиснат и да ја регулираат индукцијата на VEGF. (8) Сепак, досега перибулбарната и субтенонска апликација не се покажаа значително ефикасни во третманот кај DME (132), (133).

Но, триамцинолонот аплициран интравитреално, посебно како дополнителен третман на LFC кај дифузен DME, воглавно дава добри резултати. (133), (134).

DCRnet студијата ја проучува интравитреалната апликација на триамцинолон ацетонид (IVTA) (132) како примарен третман на DME кај 884 очи со CSME, каде ефектот се потврдува. Имено, видната острина била подобра кај двете групи со IVTA отколку во групата третирана само со LFC, но по двегодишна евалуација, значително подобар резултат имале третираните само со LFC. Се покажало дека IVTA е помалку ефикасна од LFC кај DME како примарен третман, и обично се препорачува кај очи кои се рефрактерни на LFC. Терапискиот ефект на IVTA е воочлив за една недела, но за него е потребно почесто аплицирање, односно на секои 3 до 6 месеци.

Окуларни несакани ефекти од интравитреалната примена на кортикостероиди вклучуваат формирање на катаракта и зголемување на интраокуларниот притисок, кои се јавуваат токму заради поголемата фреквенција на аплицирање. (135)

Со цел да се избегне ризикот и непријатностите од честите апликации, кај перзистентниот DME примена наоѓаат и интравитреалните импланти со стероиди како дексаметазон и флуоцинолон ацетонид.

Ozurdex, е дексаметазонов имплант кој е биоразградлив и трае 3-6 месеци, а студии на Илувиен (Fluocinolone) покажале одржлива видна острина во период од 36 месеци само со еднократно интравитреално аплицирање. (136) Воглавно, краткорочните резултати од примената и на двата лека се покажале добри, но тригодишното следење открило високи стапки на јавување на катаракта и глауком. (8) Затоа стероидите се со ограничена примена и се индицираат како втора, односно трета терапија на избор или во комбинација со друг тераписки модел, LFC и анти-VEGF, и тоа обично кај рефрактерен перзистентен едем.

### 1.7. 3. Витректомија

Парс плана витректомијата (PPV) е хируршка процедура при која со отстранување на задната хијалоида и пилинг на внатрешната гранична мембрана (ILM), се отстранува механичката тракција на витреоретиналниот интерфејс.

Истовремено PPV го зголемува интраокуларно нивото на кислород и ја намалува секрецијата на VEGF, индуцирана од исхемија. (137) Безбедноста и ефикасноста на овие постапки се изучуваат и дискутираат во литературата.

Otani и Kishi, спровеле нерандомизирано клиничко компаративно испитување на витректомирани очи и нетретирани индивидуи со DME. (138) Кај очи третирани со PPV, BCVA се подобрила кај 57 %, а останала непроменета кај 43 %, наспроти контролната група, каде BCVA се подобрила кај 14 %, останала непроменета кај 43 % и се намалила кај 43 % од очите.

Stolba и сораб. пак, спровеле проспективна, рандомизирана студија која вклучувала 56 очи со перзистент DME каде се утврдило дека групата со изведена PPV има значително подобри резултати во видната острината и промена на дебелината на ретината. (139)

DCRnet спровела проспективна кохортна студија на 87 очи, со цел да се оцени PPV за DME со мала видна острината и присутна витреална тракција. (137) Истите објавиле дека 68 % од очите со PPV имале најмалку 50 % намалување на централната макуларна дебелина, а BCVA се подобрила кај 38 %, и се влошила кај 22 %.

Компликациите кај PPV вклучуваат: катаракта (7,5-10 %), хориоидна аблација (8 %), појава на епиретинална мембрана (8-10,3 %), глауком (1,7-8 %), макуларна исхемија (10 %), неоваскуларен глауком (3,4-8 %), ретинално раслојување (10 %), ретинални руптури (10-20,7 %), регаматогени аблации (1,7 %) и витреална хеморагија (12,1-16 %) (129).

## 1. 8 АНТИАНГИОГЕН ТРЕТМАН

Васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF), најпрво познат како фактор на васкуларна пропустливост (VPF), е специфичен молекул, подфамилија на факторите на раст, важен сигнален протеин кој се вклучува во процесот на васкулогенезата (de novo, формирање на ембрионален циркулаторен систем) и во ангиогенезата (раст на крвните садови кај веќе постоечка васкулатура). (143)

VEGF е дел од системот кој го обновува снабдувањето на ткивата со кислород при несоодветна циркулација на крвта, во хипоксични услови. Серумската концентрација на VEGF е значително висока кај бронхијална астма и дијабетес мелитус. (143)

Се смета дека VEGF, покрај множеството специфични функции, индуцира зголемена пропустливост на крвните садови преку фосфолирање на zonulae occludens на ендотелните клетки и ендотелна фенестрација. Индиректно, вазопродлиферативниот ефект има способност да продуцира хиперпермеабилност на крвните садови со екстравазација на плазмапротеини во екстрацелуларниот простор, што води до депонирање на фибрин кој има улога на скеле во формирањето на нови крвни садови.

VEGF е член на големото семејство на протеини со ангиогени и митогени способности, чија клучна улога во окуларната ангиогенеза е резултат на исхемија на ретината.

Докажано е дека VEGF е 50 000 пати поактивен во индуцирањето на истекување на плазмата за разлика од хистаминот во услови на нарушена хематоретианална бариера. Впрочем, VEGF игра клучна улога во два основни патолошки процеси на макулата кои водат до намален вид и тоа: патолошко сраснување на крвните садови од хороидеата и макуларен едем од различна генеза. (143)

Во патогенезата на DR и DME доаѓа до нерамнотежа помеѓу проангиогениот васкуларен ендотелен фактор на раст-VEGF и факторот од антиангиогениот пигментен епителиум-PEDF. Дури и во најраните фази на ретинопатијата („background“) е забележана зголемена продукција на VEGF-mRNA во клетките на RPE. (52), (53)

VEGF индуцира транзиторна и трансцелуларна хиперпермеабилност, со активирање на синтезата на нитритни оксиди и формирање на NO, со постојано зголемување на парацелуларната пропустливост. (52), (139-143) VEGF, ја промовира и ICAM-1 од ендотелната клетка, предизвикува активација на леукоцитите и ослободување на цитокини, што доведува до засилување на воспалителниот одговор. (53), (143)

Зголемената експресија на VEGF во стаклестото тело кај пациенти со DR и DME е резултат на ретиналната хипоксија предизвикана од опструкција и губење на капилари на ретината, која се должи на атхезијата на леукоцитите и ендотелните клетки, што доаѓа од зголеменото присуство на ICAM-1 на ендотелната површина.

Откриени се неколку членови на семејството VEGF (VEGF-A, B, C, D и PlGF). Овие изоформи на VEGF имаат различни ефекти во окуларни патолошки состојби и може да се разликуваат во нивните неврпротективни способности. (144)

Клетките на RPE и Müller клетките се главните извори на VEGF, а помали се глија клетките, лимфните јазли и перицитите. Ефектот го манифестираат преку повеќекратни рецептори кои се изразуваат на ендотелните клетки на моноцитите и макрофагите. (144)

VEGF-A, е најсилно поврзан со ангиогенезата, од каде и произлегува целта на повеќето анти-VEGF модалитети. (144) Различни изоформи на VEGF-A може да имаат различни функции во окуларните заболувања. VEGF-A се изразува преку две рецепторни тирозин кинази, VEGFR1 и VEGFR2, и е индуцирана од хипоксија, за разлика од другите VEGF изоформи. (144), (145)

Алтернативното спојување на егзон на човечкиот VEGF-A ген резултира со најмалку четири биолошки активни изоформи кои содржат 121, 165, 189 и 208 аминокиселини (уште пет се VEGFA-145, VEGFA-162, VEGFA-165b, VEGFA-183 и VEGFA-206) (144) VEGF-121 е од суштинско значење за нормалната ретинална васкуларна функција, а VEGF-FA-165 е преобладавајќа изоформа во окото. Таа е хепарин-врзувачка, хомодимерна, 45-kDa гликопротеин кој е претежно секретран, иако значителен дел е врзан на површината на клетката и на екстрацелуларниот матрикс. (144), (145)

Студии на аутопсии го потврдиле покаченото ниво на VEGF во ретината, RPE и хориоидните крвни садови во рамките на заболувањата на макулата. (145)

Имено, VEGF-A дејствува преку патолошкиот развој на неоваскуларизацијата и тоа: стимулира ангиогенеза како моќен ендотелен клеточен митоген; го одржува ендотелијалното преживување со инхибиција на апоптоза; VEGF е хемо-атрактант за прекурзори на ендотелни клетки промовирајќи ја нивната диференцијација; и моќен агонист на васкуларна пропустливост, што е значајно кај хориоидната неоваскуларизација. (CNV) (144), (145)

Провоспалителната активност на VEGF, претежно преку изоформата - 164, придонесува за патолошка окуларна неоваскуларизација. (144)



Затоа клучна цел е борбата против неоваскуларните и исхемичните заболувања, како хориоидната неоваскуларизација, макуларниот едем кај DR и CRVO. (146)

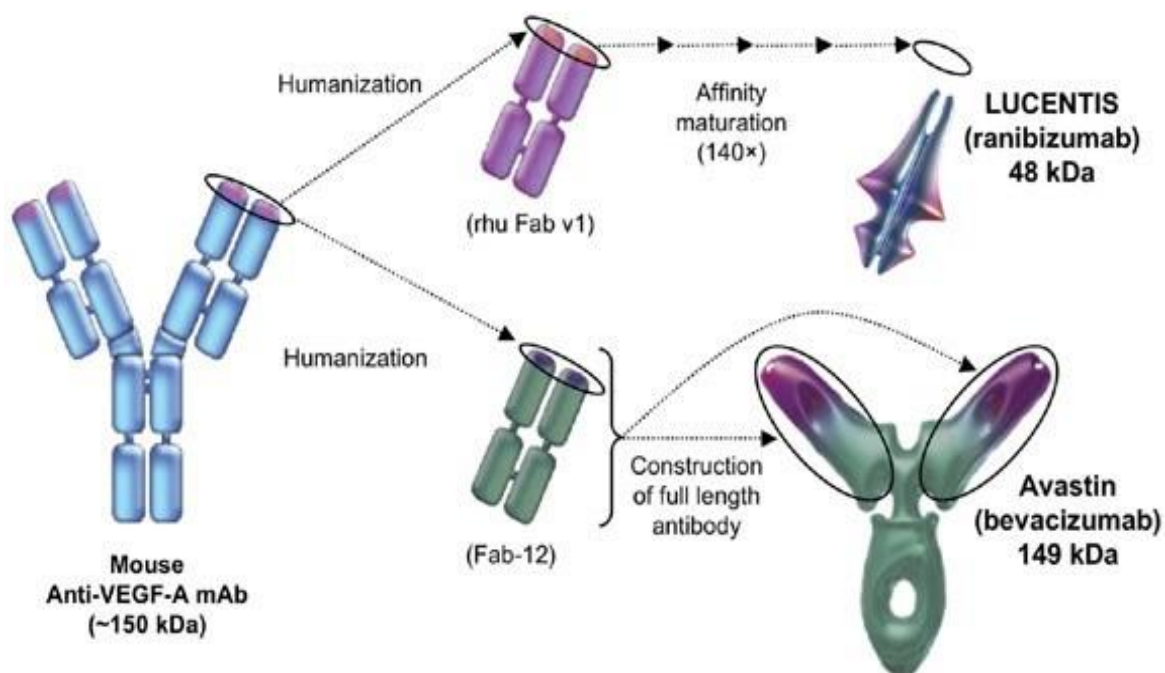
Senger и сораб. во 1983 г., за првпат го идентификуваат VEGF кај заморчиња, хрчаци и глвци, а подоцна е прочистен и клониран од Ferrara и Henzel, 1989 година. (147) Tisher и сораб. во 1991 година вршат VEGF алтернативно спојување.

Во 1996 г., J. Isner ги објавува првите клинички испитувања за VEGF, а во периодот 1996-1999 год. Cristinger и Devos ја добиле кристалната структура на VEGF. (143-147)

Наоди за покачено ниво на VEGF во стаклестото тело кај пациенти со DME доведе до подем за примената на инхибиторите на VEGF како потенцијален третман. Впрочем, интравитреалната антиангиогена терапија претставува нов, современ тераписки модел кај окуларните заболувања.

Местата каде VEGF може да биде атакуван се три: *екстрацелуларно* преку директно врзување за молекулот (Bevacizumab, Ranibizumab, Macugen, VEGF-trap), преку *интраклеточно* блокирање на генската транскрипција на VEGF или преку *инхибирање на тирозин киназните рецептори на таргетните клетки* (ендотелни клетки).

Тераписки модалитети чии антиангиоген ефект се применува се: Macugen, Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept.



Слика 16. Приказ на молекуларна структура на анти VEGF препарати.

Извор: CATT mainly, LUCAS, etc.

### 1. 8. 1 Тераписки модалитети на антиангиоген третман

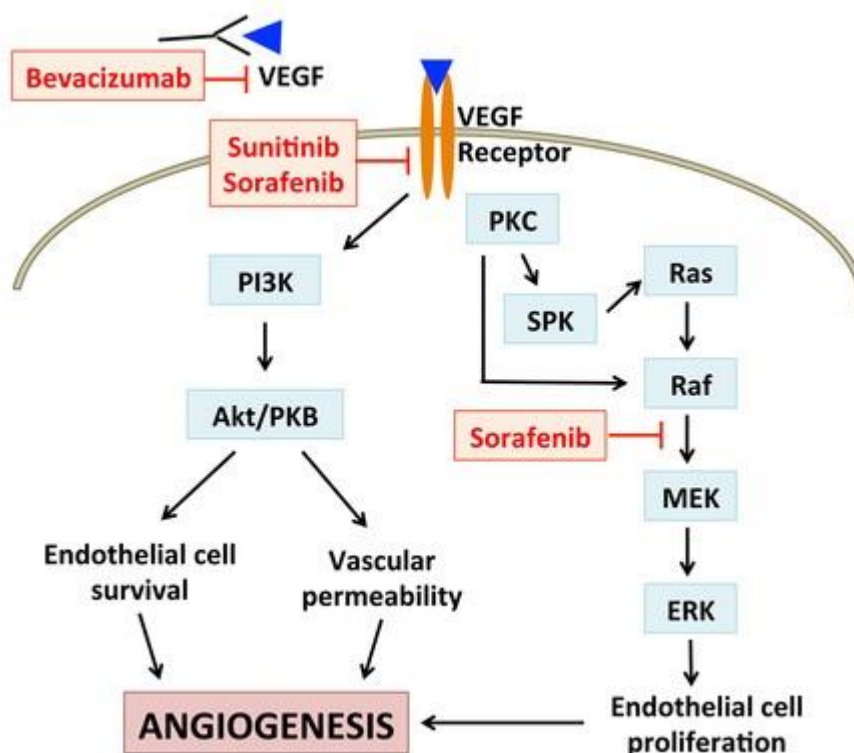
**BEVACIZUMAB** (BCZ) (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, USA) е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антителио со значителна молекуларна маса (149 kDa) и подолг полуживот аплициран во витреалното тело.

Со имуногенен Fc фрагмент кој го блокира сите изоформи на VEGF-A, и со две врзувачки места. (144), (147) (Сл. 16)

Во 2004, FDA го одобрува препаратот Авастин во тераписки третман на колоректален карцином, додека примената во окуларни цели и денес е „off label“ (144).

Препаратот пенетрира во внатрешните слоеви на ретината, во првите 24 часа достигнува до хороидеата, со пик на дејство за 48 часа, и време на полуживот 8-10 дена, по интравитреалната апликација на минималната доза од 1,25 mg. (144), (146) (Сл. 16, 17)

BCZ предизвикува структурни промени на крвните садови, намалување на фенестрациите и врските меѓу ендотелните клетки што ќе доведе до блокирање на формирање на нови крвни садови и намалување на нивната пропустливост.



Слика 17. Приказ на механизам на активност на Бевацизумаб во ангиогенеза.  
Извор: Avastin Prescribing Information. Genentech, Inc. 2017.

BCZ се применува во терапија кај влажната форма на сенилната дегенерација на макулата (ARMD Wet), кај едем кој е резултат на васкуларни оклузии, DME, CME, прематурна ретинопатија (ROP), неоваскуларен глауком, увеитичен едем, кај PDR преоперативно, за да се олесни интервенцијата и пилингот на внатрешната мембрана (ILM), во третман на субфовеоларни класични и окултни мембрани, субретинални хеморагии и одлепување на RPE, и во комбинација со фотодинамска терапија. Системската администрација на BCZ е поврзана со кардиоваскуларни несакани дејства (инфаркт, инсулт, смрт), но кај интравитреалната примена, тие се исклучително ретки. BCZ кај нас е најчесто користен анти-VEGF препарат, иако „off label“ заради неговата лесна достапност, и е предмет на иследување на оваа докторска дисертација.

**Pegaptanid sodium (Macugen - Eyetech Pharmaceuticals, USA)**, е аптамер на рибонуклеинска киселина со високоспецифичен афинитет кон VEGF-165.

Тој е првиот антиангиоген препарат, одобрен од FDA во 2004 г. за третман за ARMD, и вообичаено индикациите се однесуваат на субфовеоларна неоваскуларна мембрана.

**Ranibizumab (RBZ) (Lucentis, Genentech, USA)**, е фрагмент на моноклонално антители со изразено висок афинитет за сите изоформи на VEGF-A

Поради својата мала големина и фактот дека е без фрагмент на Fc, RBZ се расчистува од системската циркулација доста брзо, и затоа е со најмала системска апсорпција во споредба со останатите анти-VEGF алтернативи.

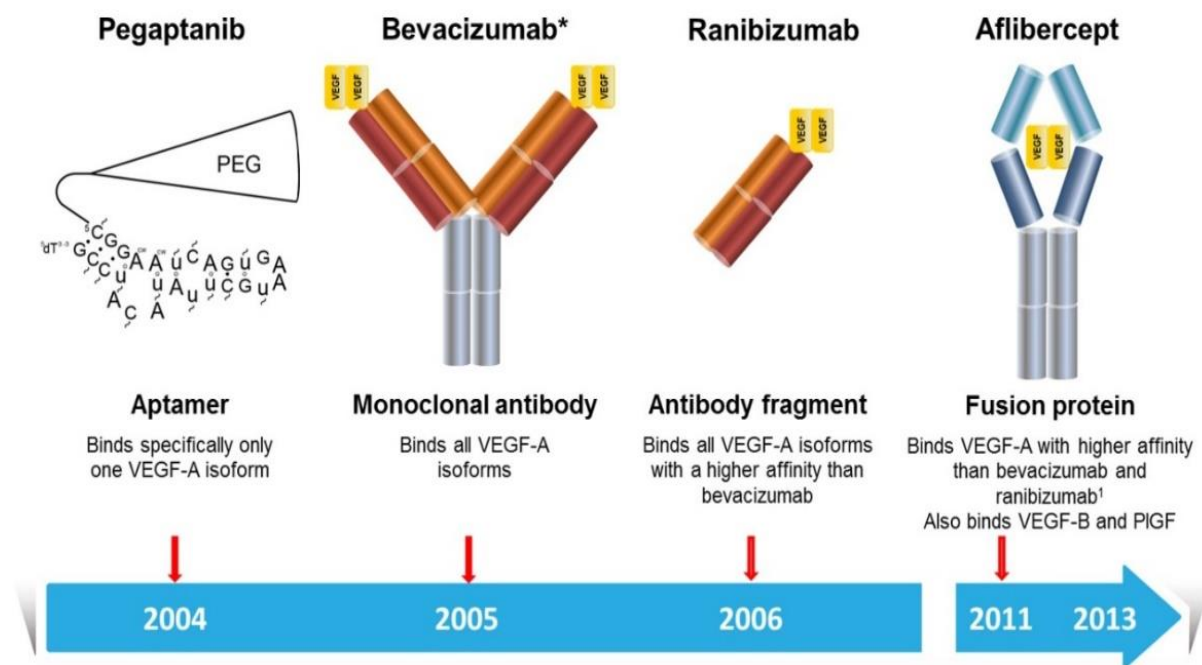
RBZ е конструиран 2006 год. за окуларна примена и одобрен од страна на FDA во третман кај ARMD, а потоа за макуларен едем од DR и OVCR. (Сл. 18)

Бројни студии (ANCHOR, MARINA, PIER, PRONTO, READ 2, RESTORE итн.) ја потврдуваат ефективноста на RBZ, со значителни придобивки во видот. (142-144)

**Aflybercept (AFL-Eylea, Regeneron Pharmaceuticals)** е рекомбинантен фузионен протеин кој се состои од екстрацелуларен домен на хуманиот рецептор 1 и 2 на VEGF, припоен на Fc дел на хуманиот IgG1. Овие карактеристики му овозможуваат да делува како VEGF примач, врзувајќи се за циркулирачкиот VEGF. Тој ја инхибира активноста на VEGF-A и VEGF-B, но исто така и на placenta growth factor (PGF) што овозможува поголема ефикасност во однос на претходните два.

Неговиот афинитет за VEGF-A е стопати поголем од тој на BCZ и RBZ. Досегашните анализи покажуваат дека има подолг интраокуларен полуживот, потенцијално овозможувајќи намалена фреквенција на интравитреално аплицирање.

Примарно се индицира за ARMD, веќе е одобрен од FDA и за употреба кај CRVO или гранковите оклузии на ретиналните вени (BRVO), а од 2014 година и за DME.



Слика 18. Приказ на рзвој на анти VEGF препарати низ години.  
Извор: *Facts & Myths, anti VEGF.*

## 1. 8. 2. Несакани ефекти од антиангиогениот третман

Несакани дејства од антиангиогените интравитреални инјекции насочени кон факторите за раст-VEGF вклучуваат локални окуларни несакани дејства (AEs) од самото аплицирање, и од потенцијалните системски дејства на препаратот. Може да се категоризираат како *чести*, но *несериозни* и *ретки*, и потенцијално *сериозни*.

Најчести несакани дејства кои не се сериозни, вбројуваат субконјунктивна хеморагија, витреални опацицитети или витреални хеморагии, непријатност од анестетикот што се користи за подготовка на конјуктивата пред апликацијата.

Повтореното аплицирање во продолжени временски периоди, се покажа со значително ниска инциденција на сериозни окуларни несакани дејства. (148), (149)

Во сораб. во PACORES студијата, ги истакнуваат сите несакани ефекти потенцирајќи на безбедноста од примената, пред сè од примената на Бевацизумаб. (148), (149) (Табела 5). Имено, биле аплицирани вкупно 4 303 интравитреални инјекции на BCZ кај 1 310 очи, од кои 1 173 биле земени предвид при 12-месечната евалуација.

Системски несакани дејства се јавиле кај 18 очи (1,5 %) и тоа: 7 (0,59 %) акутно покачување на крвниот притисок, 0,5 % цереброваскуларни промени (миокарден инфаркт, аневризми на илијачната артерија) и 0,4 % смртни случаи.

Окуларните компликации вклучиле: 7 (0,16 %) бактериски ендофталмитис, 7 (0,16 %) тракции на ретина, 4 (0,09 %) увеитиси, и по 0,02 % за регматогена аблација и витреално крвавење. (149) (Табела 5)

**Табела 5.** Приказ на окуларни несакани ефекти од примената на Bevacizumab.

Субконјуктивна хеморагија	831 / 19,5 %
Транзитрно покачен ИОП	7 / 0,16 %
Алергиска реакција	2 / 0,05 %
Ендофталмитис	7 / 0,16 %
Увеит	4 / 0,09 %
Тракциона аблација	7 / 0,16 %
Регматогена аблација	1 / 0,2 %
Витреално крварење	1 / 0,2 %

*Извор: Twelve-month safety of intravitreal injection of Bevacizumab in PACORES study.*

Несомнено најтешка компликација е појавата на ендофталмитис. Инциденцијата на инфицирање на внатрешните структури на окото кај интравитреалната примена на анти-VEGF препаратите е мала, околу 0,05 % или еден случај на 2 000 инјекции. (149)

Rama Jeger, во 2004 г. дал податоци во студија на 15 000 интравитреални инјекции, каде инциденцијата изнесува 0,2 %. Испитувањата не покажале значајни разлики во зависност од видот на аплицираниот анти-VEGF препарат. (150)

Сè уште не е познато дали примената на антибиотици неколку дена пред инјектирањето, и на денот на процедурата е неопходен за да се намали ризикот од ендофталмитис, ниту дали посттретманските антибиотици воопшто се потребни.

Сепак, администрацијата на препаратот треба да вклучува комплетно запазување на асептични услови во целост, со употреба на стерилни ракавици и стерилна игла. (151)

И покрај тоа што цереброваскуларните и кардиоваскуларните системски промени се ретки, сепак офталмолозите треба да обезбедат соодветни услови и информации за пациентите да го разберат и теорискиот потенцијал за овие ризици.

## 2. МОТИВ

Дијабетичната ретинална болест се смета за „чума“ во последните децении во офталмолошката практика, поради постојаниот огромен пораст на инциденцијата на заболени од дијабетес во светот.

Се проценува дека дијабетичниот макуларен едем е главна причина за губење на видот, и тоа кај 7,5 % од дијабетичните индивидуи. Воедно во развиените земји повеќе од 10 % од здравствениот буџет се троши за справување со дијабетесот и компликациите од него. Лекувањето на DR е голем фармакоекономски и социјален проблем на секоја држава, во насока за подобрување на квалитетот на живот на слепите лица. Потребата за офталмолошката грижа на овие болни е значително експоненцијална денес, а подобрување во дијагностички и терапевтски правец треба да резултира со справување на клинички и социоекономски ефикасен начин.

Со воведувањето на анти-VEGF препаратите, и неодамна потврдените резултати од нив, се укажува дека третманот на DME е револуционизиран, а индикациите за ласерската терапија ограничени. Парадигмата на смени во терапијата е придружена и со значителната придобивка во дијагностичките методи. Во ерата на биомедицински и технолошки достигнувања со медицина базирана на докази е несомнено значењето на оптичката кохерентна томографија.

OCT, е современ имиџинг метод, кој овозможува објективна компаративна анализа и верификација на морфолошките промени на ретиналните структури, квантитативно и квалитативно наспроти досегашниот субјективен наод за видната острина.

Истовремено, денес антиангиогените препарати за окуларна индикација наоѓаат рутинска примена, а во Македонија нивната примена е започната од 2012г., ограничена и „off label“ за Бевацизумаб, кој пак е единствениот достапен во јавното здравство.

Спроведувањето на терапискиот третман во офталмолошки цели се базира на светски спроведени клинички студии. Фактот дека досега во нашата земја само малку трудови го опишуваат антиангиогениот ефект на интравитреалните препарати кај ретиналните заболувања, беше причина повеќе да се спроведе оваа студија.

Мотивот за оваа докторска дисертација беше студијата да придонесе во евалуација на придобивките од антиангиогените препарати во терапијата кај DME.

Од посебно значење е правилниот и навремен третман кај пациенти со дијабетични компликации, заради зачувување на видната острина и квалитетот на живот, пред сè!

### 3. ЦЕЛИ

1. Да се евалуира терапевскиот ефект од интравитреалната примена на Бевацизумаб кај пациенти со непролиферативен облик на ДР (NPDR) со дијабетичен макуларен едем, со фовеа инволвиран центар без претходен третман.
2. Да се евалуира терапевскиот ефект од интравитреалната примена на Бевацизумаб кај пациенти со NPDR со DME во комбинација со ласерфотокоагулација, независно од типот на изведениот ласер третман.
3. Да се проценат ефектите на третманот врз видната острината.
4. Да се направи квантификација на регресијата на едемот преку примена на оптичка кохерентна томографија, проценета според централната макуларна дебелина (СМТ).
5. Да се процени фреквенцијата од појавата на окуларни и системски компликации по примената на Бевацизумаб.
6. Да се евалуира корелацијата на дијабетичната ретинопатија и дијабетичниот макуларен едем со системските заболувања, хипертензија и дислипидемија, и значењето на добрата метаболична контрола квантифицирано преку гликолизираниот тримесечен хемоглобин HgbA1C.

### 4. ХИПОТЕЗИ

- Континуирана регресија на макуларниот едем по последователните интравитреални апликации.
- Интравитреалната апликација на Бевацизумаб да даде видливи резултати во подобрување на видната острината, посебно во подобрување на клиничкиот тек на пациентите со DME.
- Третманот со Бевацизумаб сам или во комбинација со LFC, е примарно поефикасен избор на третман за DME, наспроти конвенционалниот метод, само LFC, и анатомски, и од функционален исход.

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 5.1 МАТЕРИЈАЛ

Докторската дисертација е ретроспективно-проспективна, компаративна, интервентна студија во која се вклучени 160 очи, со дијагностициран непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, односно присутен дијабетичен макуларен едем.

Пациентите беа евалуирани во период од 18 месеци, на Универзитетската Клиника за очни болести во Скопје, во период 1.1.2014-1.6.2017 година, и истите беа третирани од страна на неколку офталмолози.

Степенот на ДР и ДМЕ (DR-DME) се дефинираа според Интернационалната скала за сериозност на болеста и едемот „The International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale“, published by the International Council of Ophthalmology (ICO), 2002 г. (152)

Класификацијата на типот на едемот беше правена врз основа на клиничкиот преглед согласно ОСТ наодот и класификацијата на Kim BY и сораб. 2006 г. (115), (Табела 6)

На сите пациенти детално им беше објаснето за секоја дијагностичка и тераписка процедура која им се изведуваше, со акцент на интравитреалната апликација на антиангиогениот препарат Бевацизумаб (Avastin).

Пациентите пред тераписката интервенција задолжително потпишуваа Формулар за информирање (Прилог 1) и Формулар за Согласност (Прилог 2) за предностите, недостатоците и ризиците од можни компликации и несакани ефекти.

Истите беа одобрени од Етичката комисија при Министерството за здравство, а студијата беше одобрена од страна на Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет во Скопје.

#### 5.1.1 Испитаници

Во студијата беа вклучени пациенти кои боледуваа од дијабетес мелитус тип 2, на возраст  $\geq 40$  год. со дијагностициран непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, односно со присутен дијабетичен макуларен едем.



**Група I:**

Пациенти со DME (n=60) кои беа подложени на третман, примена на антиангиоген препарат Бевацизумаб (Avastin) 1, 25 mg / 0, 05 ml (IV B).

Се аплицираа 3 дози на Бевацизумаб во месечни интервали, последователно, а потоа по протоколо третман по потреба (PRN), согласно клиничката слика на пациентот, во корелација со видната острина и централната дебелина на макулата (СМТ) од томограмот на ОСТ снимањето.

Процедурата се изведуваше во стерилни услови во хируршкиот блок според протоколот за примена на интравитреални препарати.

**Група II:**

Пациенти со DME (n=60) кои беа подложени на третман, примена на Бевацизумаб интравитреално во комбинација со ласерфотокоагулација на ретина независно од видот на изведениот LFC модел, согласно со едемот и без временска апликативност кога таа беше изведена.

Третмнот се изведуваше според процената на офталмологот кој го водеше пациентот во корелација со степенот на DR и DME проценет преку клинички преглед и ОСТ наод.

**Група III - контролна група:**

Пациенти со DME (n=40), кои се третираани само со ласерфотокоагулација, независно од типот на изведениот LFC модел (фокал/грид) согласно на клиничкиот наод на пациентот, кои поради одредени причини, медицински или лични не примаа интравитреално антиангиоген препарат.

### 5. 1. 2. Инклузиони критериуми

Инклузиони критериуми вклучуваа: тип на дијабетес (DM 2), времетраење на дијабетесот, начин на метаболична контрола, вредности на тримесечен гликолизирани HgbA1C, видна острина (VA/VO)  $\geq 0,1$  до  $\leq 0,6$  по Snellen-ов опотип изразена во децимални вредности, интраокуларен притисок (10-18 mm/Hg, метод според Sciotz), степен и форма на дијабетична ретинопатија, DME кој ја афектира фовеата, транспарентност на оптичките медиуми како предуслов за добар квалитет на OCT снимките (Image quality >40), централна макуларна (фовеоларна) дебелина (CMT)  $\geq 260$   $\mu\text{m}$ , потпишана писмена согласност од пациентот за третман, примарен третман LFC или примена на ангиогениот инхибитор Бевацизумаб.

### 5. 1. 3 Ексклузиони критериуми

Ексклузиони критериуми беа: пролиферативна дијабетична ретинопатија, претходни други заболувања на окото или интервенции, хемофталмус, неоваскуларен глауком, други заболувања кои предизвикуваат макуларен едем (ретиални венски оклузии, сенилна дегенерација на макулата), инсулт, кардиоваскуларни заболувања, напредната катаракта, историја за претходна примена на интравитреални препарати или кортикостероидна администрација.

## 5. 2 МЕТОДИ

### 5. 2. 1 Анамнестички податоци

Кај сите вклучени пациенти во студијата, уште при првата посета им се земаше детална анамнеза со цел да се добијат податоци за:

- типот на дијабетесот, времетраење на дијабетесот, начинот на регулација, нивото на гликемијата и тримесечен гликолизирани статус -HgbA1C, податоци за претходни други окуларни болести и интервенции, присуство на други системски болести, хипертензија и липиден статус и начин на нивна регулација.

### 5. 2. 2 Клинички параметри

Гликемија со HgbA1C.

Системски параметри (хипертензија и липиден статус).

### 5. 2. 3 Клинички офталмолошки преглед на пациентите

Кај сите индивидуи се нотираше најдобро коригираната видна острина (BCVA) на Snellen-ов оптотип, изразена во децимални вредности, мерење на интраокуларниот притисок - тонометрија, и преглед на предниот и задниот сегмент на окото на биомикроскоп (Slit lamp) со примена на лупа 78 D (Volk).

### 5. 2. 4 Оптичка кохерентна томографија на заден сегмент (ОСТ)

Оптичката кохерентна томографија е неконтактен, неинвазивен, објективен, високоспецифичен метод, без контраиндикации од неговата примена, брз и не бара посебна претходна припрема на пациентите. Се изведува на мидријатична зеница по претходно капење на локален мидијатик Sol.Neosynephrine 10 %, со незначителна соработка на пациентот и фиксација во одредена точка; комплетно времетраење на процедурата 3-5 минути. Единствен предуслов е провидност на оптичките медиуми, па затоа сè она што претходно беше напоменато го прави овој метод доста погоден за примена во секојдневната практика.

ОСТ се правеше пред третман и потоа, по претходна индикација (по доза на BCZ во група I, односно BCZ+LFC во групата II) и на контролните посети, во просек, на три месеци, на шест месеци, на 12 месеци и на крај од следењето, за анализа на оваа студија.

За мерење на централната макуларна дебелина се користеше калипер (macula thickness caliper-CMT, изразена во  $\mu\text{m}$ ) со стандардна девијација ( $\pm 2\text{SD}$ ).

Добиените ОСТ томограми со аксијален пресек на макула (3D macula 6x6 mm, 512x128 mm) квантитативно и квалитативно се анализираа, во однос на дебелината на ретиналното ткиво, изгледот на едемот, морфологијата на ретиналните структури и витреоретиналниот интерфејс, и врз основа на пропишани протоколи пациентите беа контролирани на одредени интервали.

Морфолошки DME се класифицираше според класификацијата на Kim BY и соработниците, 2006 г. согласно ОСТ наодот. (115) (Табела 6)

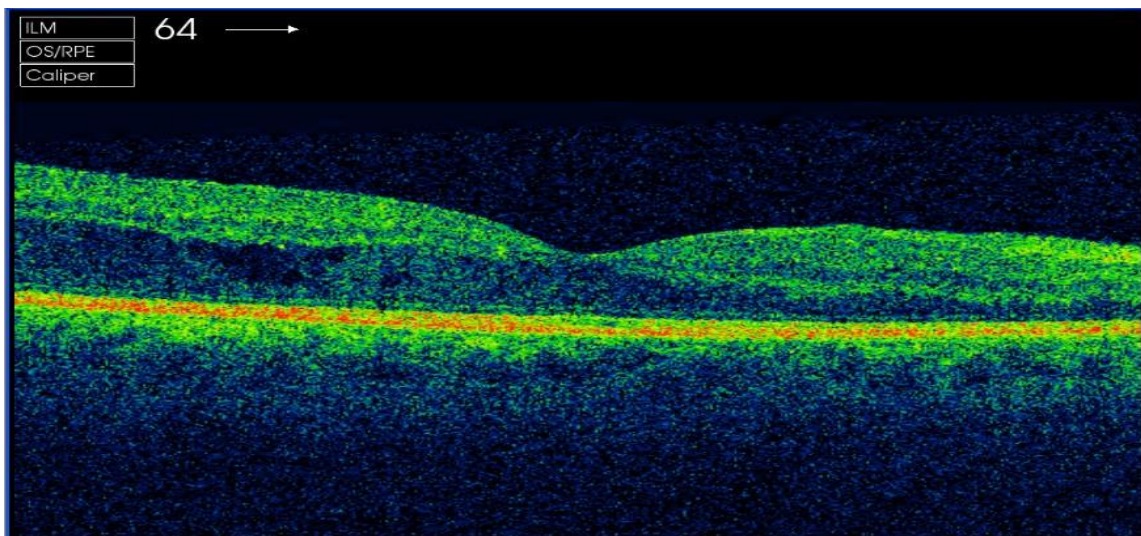
Во студијата е применет критериумот за ретинална дебелина поголема од средната вредност + 2SD од нормалните вредности и не е применет критериумот на разлика помеѓу десно и лево око, поради разликите во манифестацијата на патолошкиот процес што е потенцирано во класификацијата на Колева-Георгиева и Сивкова, 2010. (114)

Табела 6. Класификација на дијабетичен макуларен едем согласно наод од ОСТ.

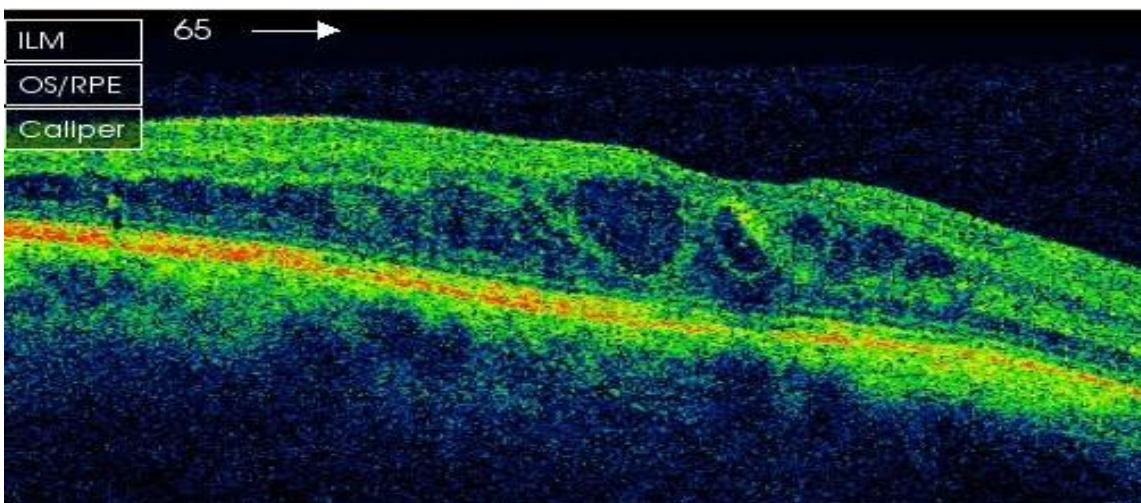
OCT features	
I	Diffuse retinal thickening
II	Cystoid macular oedema
III	Posterior hyaloid traction
IV	Subretinal fluid/serous retinal detachment
V	Tractional retinal detachment

Извор: Kim BY et al., 2006.

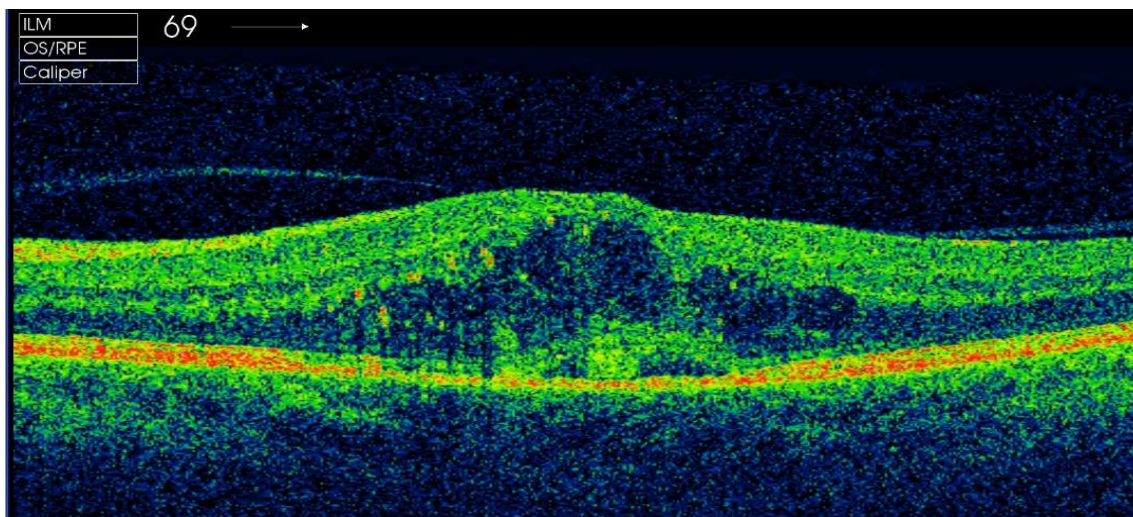
Следи приказ на примери на DME, согласно посочената ОСТ класификација, пациенти од студијата, томограми изведени на ОСТ апарат, (3D ОСТ, Topcon 2000). (Слика 19, а-д)



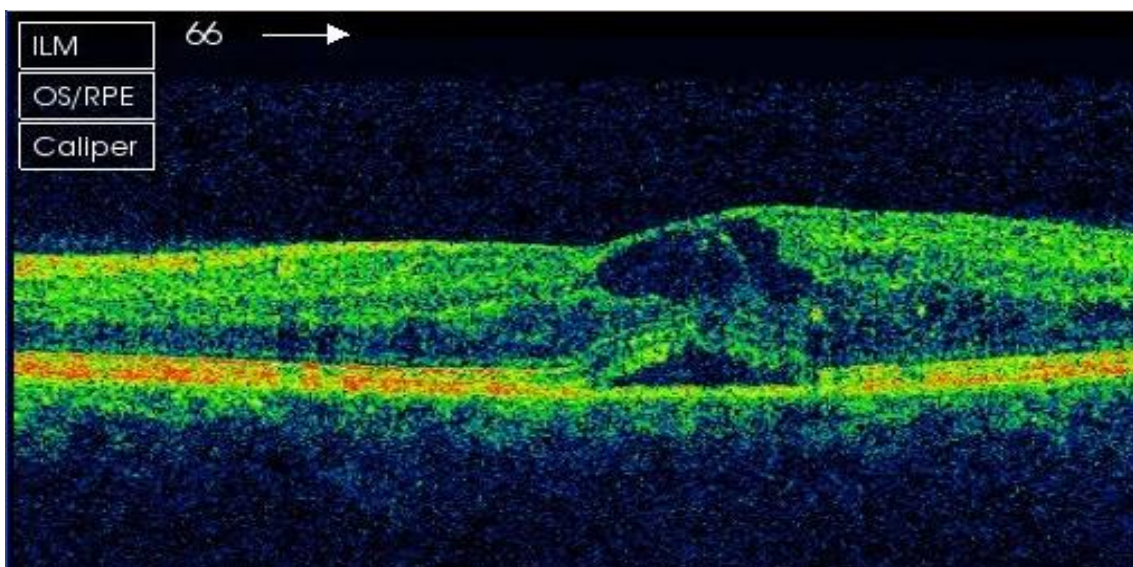
Слика 19 - а. тип-1 Дифузен DME (дифузно ретинално задебелување) приказ на ОСТ.



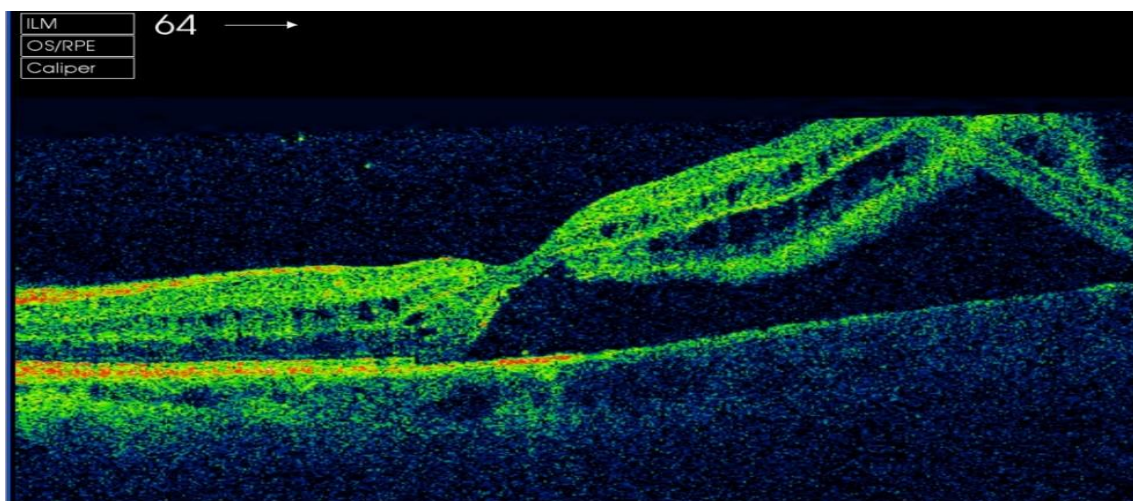
Слика 19 - б. тип-2 Цистоиден макуларен едем, приказ на ОСТ.



Слика 19 - в. тип-3 Постериорно хијалоидно влечење, приказ на ОСТ.



Слика 19 - з. тип-4 DME со присутна субретинална течност / Серозно ретинално одлепување.



Слика 19 – д тип-5 Тракционо ретинално одлепување, приказ на ОСТ.

### 5. 2. 5 Флуоресцеинска ангиографија (ФА)

Флуоресцеинска ангиографија се изведуваше при сомнеж за евентуални пролиферативни промени, и поради неуспехот да се одговори на LFC, за откривање на нетретирани лезии, и за запазување на инклузионите критериуми.

### 5. 2. 6 ТЕРАПИСКИ ПРОЦЕДУРИ

#### 5. 2. 6. 1 Ласерфотокоагулација

Стандардниот ласер третман се изведува во амбулантски услови со топикална анестезија транспупиларно на мидријатична зеница. Пациентот е во седната положба на ласер апарат наспроти лекарот кој користи контактна лупа, панфундоскоп, наменета за ласеризација на ретина. Третманот трае околу 5-15 мин., пациентот гледа само зелен блесок, не чувствува болка и е работоспособен веќе следниот ден.

Пациентите беа третирани со аргон ласер со зелен филтер, модел PURE POINT Argon Laser 532 nm.

#### 5. 2. 6. 2 Интравитреална примена на БЕВАЦИЗУМАБ

Интравитреална апликација на 1,25 mg Бевацизумаб, која се изведуваше според соодветниот протокол за администрација на препарати, интравитреално во стаклестото тело, во стерилни услови, во операционен блок, под хируршки микроскоп.

Примарно, периорбитната и конјуктивната регија се премаккуваат со 5 % повидон јод. Потоа се врши прекривање на рабовите на капакот со стерилна салфета и се става блефаростат. Аплицирањето на препаратот е со помош на 27 G-игла под агол на ниво на парс плана, на 4 mm од лимбус. (Сл. 20)



Слика 20. Приказ на апликација на Бевацизумаб интравитреално.

### 5. 2. 7 Контролен преглед

Кај пациентите соодветно се правеа редовни контролни прегледи според индикацијата.

Прв контролен преглед за пациентите вклучени во групата I (IVB) се правеше за 7 дена, кој вклучуваше комплетен офталмолошки преглед сè со цел да се следат евентуалните рани несакани ефекти, а потоа контрола по секоја аплицирана инјекција.

Кај пациентите вклучени во групата II (IVB+LFC), контролните прегледи се правеа по секоја аплицирана инејекција соодветно (на седмиот ден, на месечни интервали) и по применетиот ласертретман за период од минимум 3 месеци.

Додека за пациентите во групата III (LFC), контролниот преглед се правеше во кабинет за LFC, за извесен период до шест месеци каде зависно од клиничкиот наод се правеше и повторен третман.

Секако, секој офталмолошки преглед кај сите вклучени очи вбројуваше одредување на видната остринa (VA) мерење на интраокуларниот притисок (IOP), одредување на централната макуларна дебелина СМТ ( $\mu\text{m}$ ) преку компаративни квантитативни ОСТ анализи и во корелација со параметрите се ординираше соодветен терапевски модел.

## 6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

За статистичка обработка на податоците добиени во тек на спроведувањето на тезата се применуваше статистичката програма STATISTICA 7.1 / Statistics for Windows / 7. 1 и SPSS / Statistical Package of the Social Sciences / 17.0.

Собраните податоци беа обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците беа формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Со Shapiro-Wilk`с тестот се испитуваше нормалната распределба на варијабилите.
- Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики: Тест на разлики-Difference тест (Studentov T-тест).
- Нумеричките серии беа анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација).
- Статистичката сигнификантност на разликите беа анализирани со Analysis of Variance – ANOVA. Постои голем избор на т.н. post hoc тестови кои се изведуваат после ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови за повеќекратна споредба. Цел им е да откријат која разлика (помеѓу повеќето варијабилни) е заслужна за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата беше користен Post hoc Tukey HSD тестот.
- Корелативните односи беа реализирани со помош на Pearson-овиот коефициент на корелација (r).
- Индекси на динамика (темпо на пораст и опаѓање).
- Статистичката сигнификантност на разликите кај нумеричките серии беа анализирани со Mann-Whitney U тест.
- Анализа на односи беше направена со помош на Spearman Rank Order Correlations.
- За CI (confidence интервал  $\pm 95\%$  CI) беше дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0, 05 ( $p < 0, 05$ ).

Резултатите ќе бидат прикажани табеларно и графички.



## 7. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 160 пациенти лекувани на Универзитетската Клиника за Очни болести во Скопје, со дијагностициран непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, односно со присутен дијабетичен макуларен едем.

Пациентите беа поделени во три групи:

- I. Група на пациенти (n = 60) подложни на примарен третман со интравитреална апликација на антиангиоген препарат, Бевацизумаб (IVB).
- II. Група на пациенти (n = 60) подложни на третман со интравитреална апликација на антиангиоген препарат Бевацизумаб во комбинација со ласерфотокоагулација (IVB+LFC).
- III. Група на пациенти (n = 40) подложни на третман со ласерфотокоагулација (LFC).

### I. Демографски карактеристики на пациентите

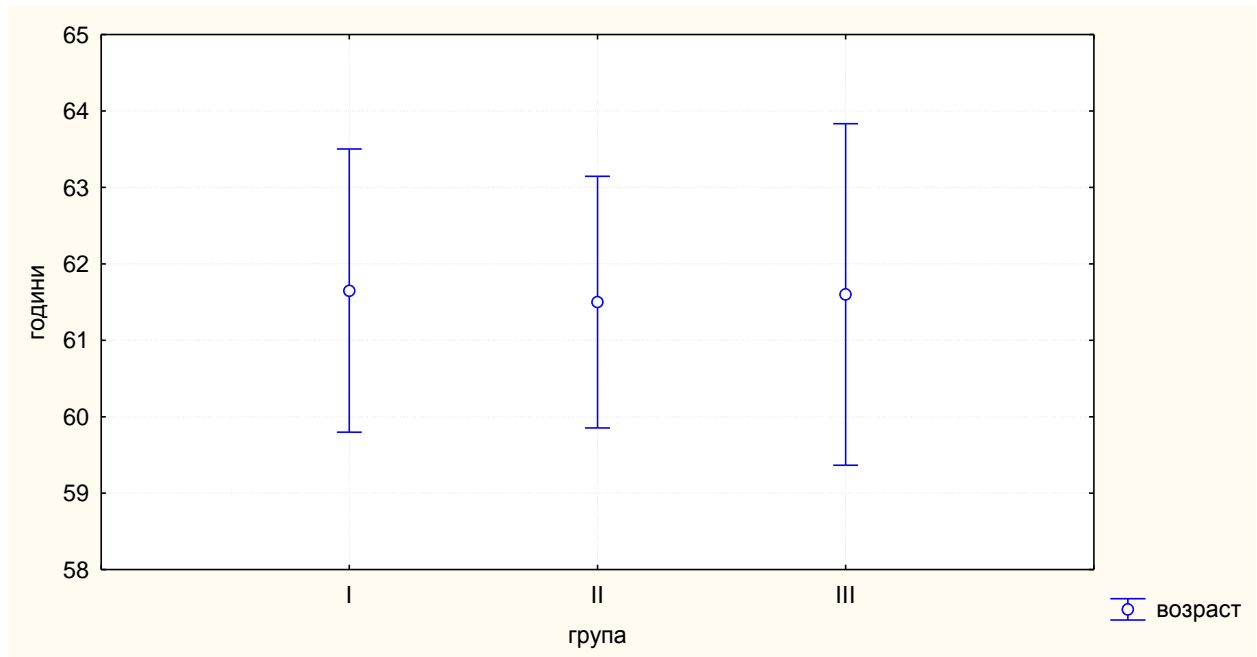
Просечната возраст на пациентите во *првата група* изнесуваше  $61.65 \pm 7.2$  г., во ранг од 48-77 г. Во *втората група* просечната возраст на пациентите изнесуваше  $61.6 \pm 6.4$ , во ранг од 41-73 г. Кај пациентите од *третата група* просечната возраст изнесуваше  $61.6 \pm 7.0$  г.

Разликата која беше регистрирана помеѓу просечните возрасти на пациентите од трите групи според Analysis of Variance тестот е статистички несигнификантна за  $p > 0,05$  (Табела 2). Групите се хомогени во однос на возраста.

**Табела 1.** Приказ на просечната возраст на пациентите од трите групи.

<i>Возраст/група</i>	<i>број</i>	<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
<b>I</b>	60	61.65	48.0	77.0	7.170620
<b>II</b>	60	61.5	41.0	73.0	6.373941
<b>III</b>	40	61.6	50.0	76.0	6.986434

**Графикон 1.** Приказ на просечната возраст на пациентите од трите групи.

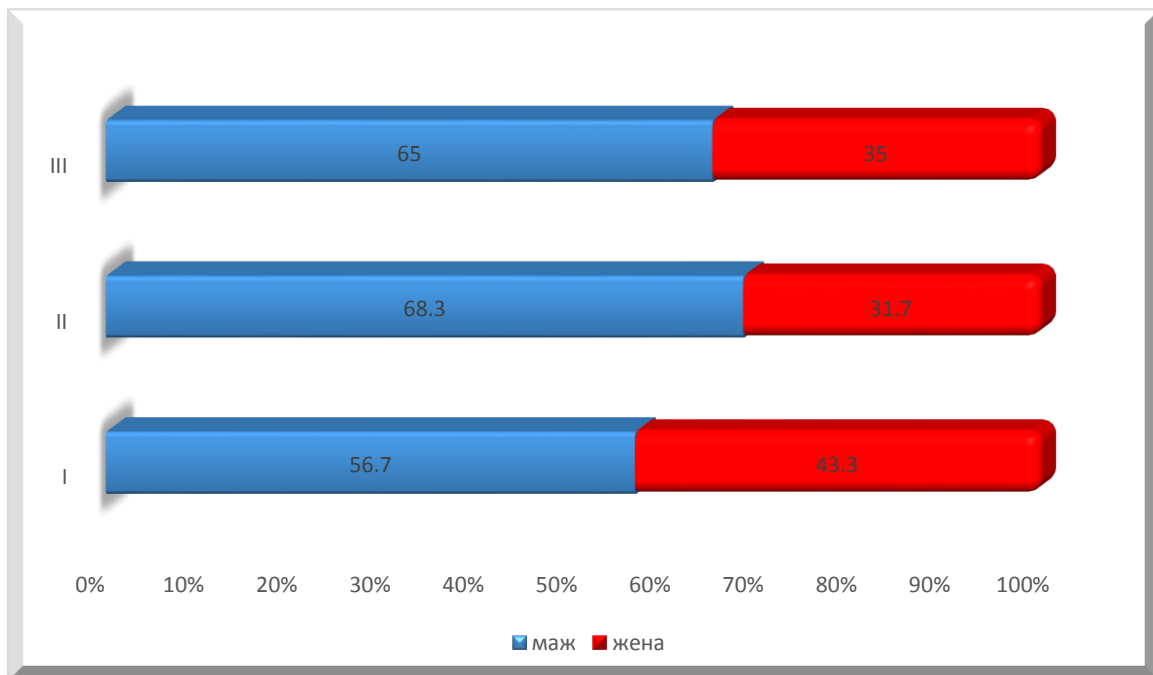


**Табела 2.** Приказ на Analysis of Variance тест.

SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
0.693750	2	0.346875	7334.250	157	46.71497	0.007425	0.992602

**Табела 3.** Приказ на пациенти според пол.

група пол	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
маж	34	56.7	41	68.3	26	65.0
жена	26	43.3	19	31.7	14	35.0
вкупно	60	100.0	60	100.0	40	100.0

**Графикон 3.** Приказ на пациенти според пол.

Во трите групи во поголем процент беше застапен машкиот пол и тоа во *првата* со 56.7 %, во *втората* со 68.3 % и во *третата* група со 65.0 %. Во *првата* група женскиот пол беше застапен со 43.3 %, во *втората* со 31.7 % и во *третата* група со 35.0 % (Табела 3, Графикон 3)

Процентуалната разлика која беше регистрирана во *првата* група помеѓу половите е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (Difference test,  $p=0.1769$ ).

Процентуалната разлика која беше регистрирана во *втората* група помеѓу половите е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Difference test,  $p=0.0001$ ).

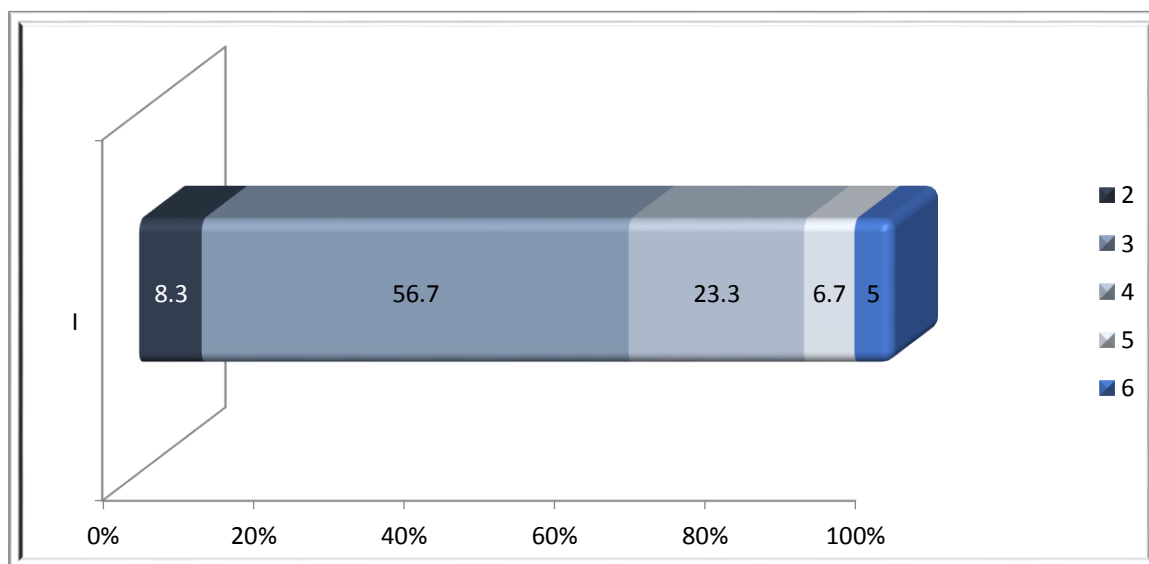
Процентуалната разлика која беше регистрирана во *третата* група помеѓу половите е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Difference test,  $p=0.0089$ ).

## II. Анализа на третманот на пациентите од трите групи

Табела 3. Приказ на третман кај пациенти од прва група.

I група		
bevacizumab/број	број	%
2	5	8,3
3	34	56,7
4	14	23,3
5	4	6,7
6	3	5,0
вкупно	60	100,0

Графикон 3. Приказ на третман кај пациенти од прва група.



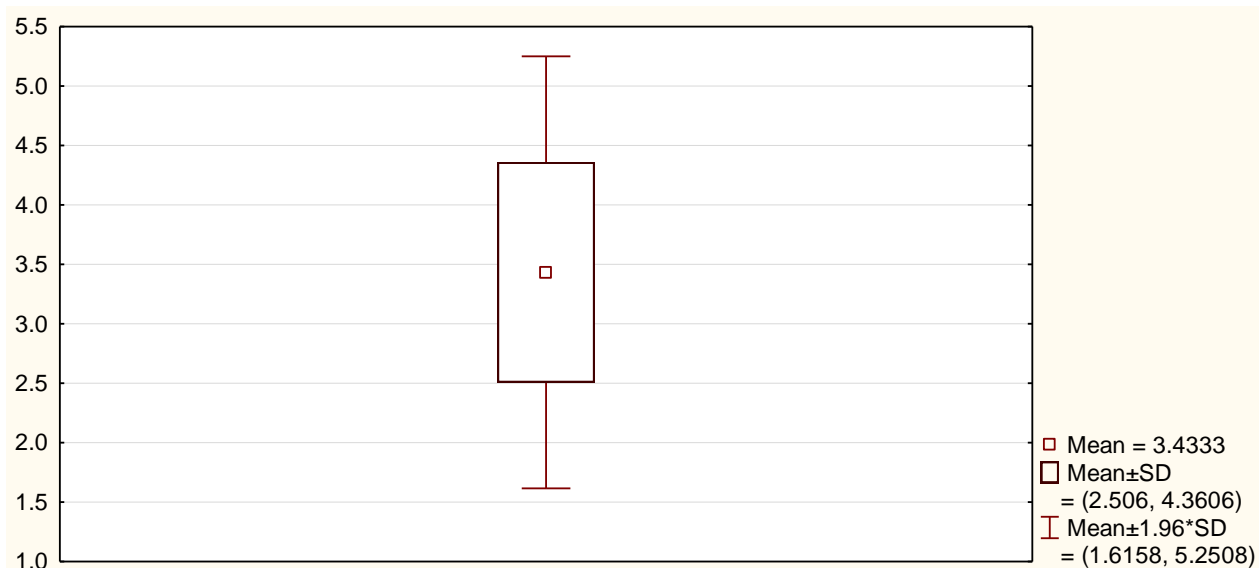
Во првата група пациентите во најголем процент примија по три инјекции Бевацизумаб интравитреално (IVB) односно 56.7 %, кај 23.3 % од пациентите примија по четири инјекции, кај 8.3% се аплицираа по две, 6.7% од пациентите примија по пет инјекции и 5.0 % примија по шест инјекции Бевацизумаб (IVB) (Табела 3, Графикон 3).

Разликата во процентуалната застапеност помеѓу бројот на примени инјекции е статистички сигнификантна помеѓу примањето на три vs останатиот број на примени инјекции за  $p < 0,05$  (Difference test,  $p=0.000$ )

**Табела 4.** Приказ на просечен број на примени инјекции Бевацизумаб кај пациенти од прва група.

број	просек	минимум	максимум	Стд. дев.
60	3.4	2.0	6.0	0.927301

**Графикон 4.** Приказ на просечен број на примени инјекции Бевацизумаб кај пациенти од прва група.



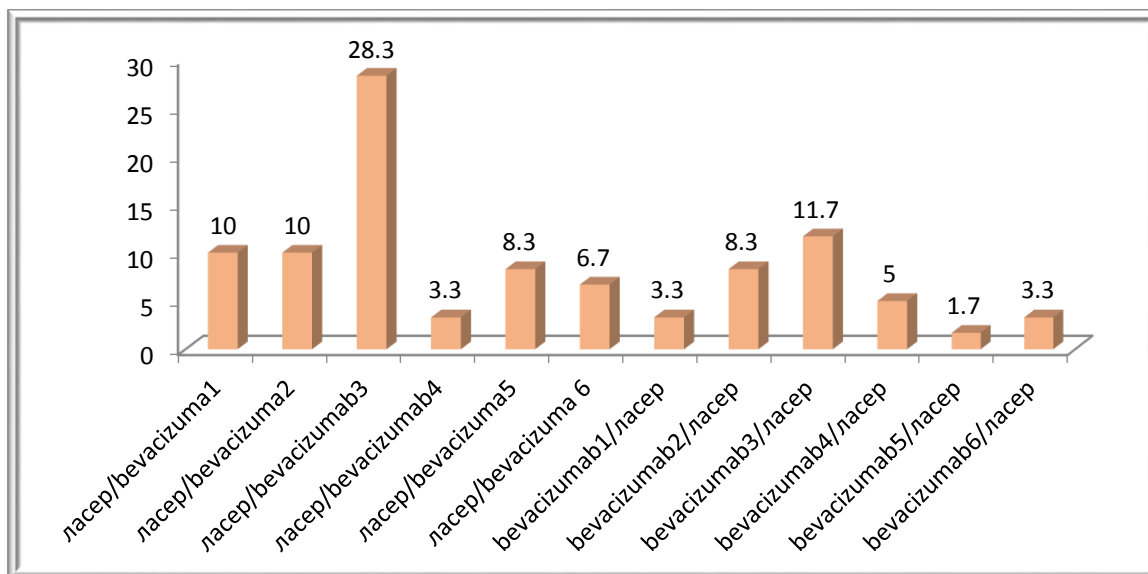
Во просек пациентите од *првата група* примија  $3.4 \pm 0.9$ , во ранг од две до шест инјекции Бевацизумаб (Табела 4 и Графикон 4)

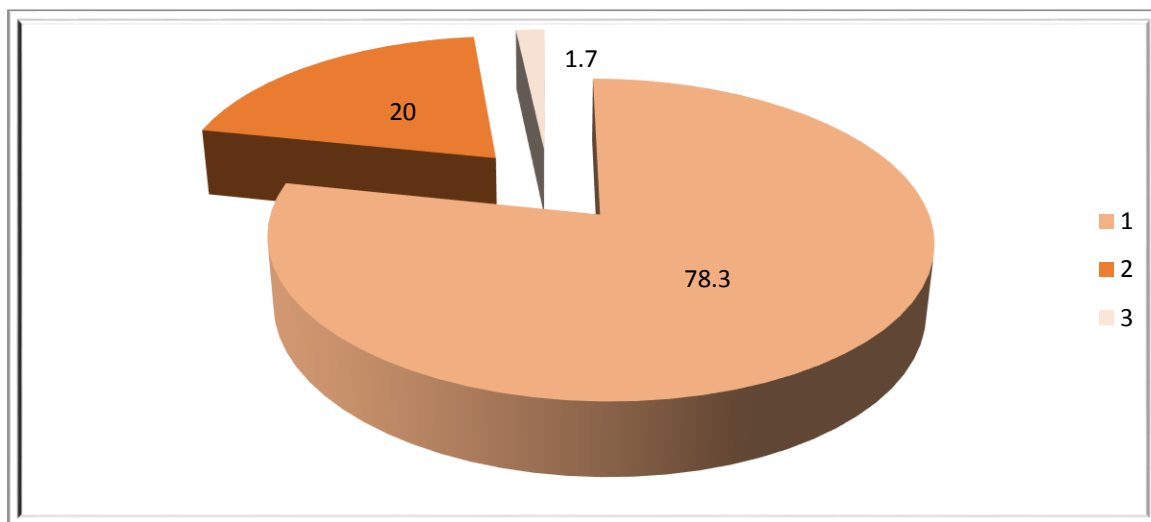
Табела 5. Приказ на третман кај пациенти од втора група.

## II група

<i>третман/број на инјекции</i>	број	%
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 1</i>	6	10.0
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 2</i>	6	10.0
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 3</i>	17	28.3
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 4</i>	2	3.3
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 5</i>	5	8.3
<i>примарно ласер/ после bevacizumab 6</i>	4	6.7
<i>примарно bevacizumab 1/после ласер</i>	2	3.3
<i>примарно bevacizumab 2/после ласер</i>	5	8.3
<i>примарно bevacizumab 3/после ласер</i>	7	11.7
<i>примарно bevacizumab 4/после ласер</i>	3	5.0
<i>примарно bevacizumab 5/после ласер</i>	1	1.7
<i>примарно bevacizumab 6/после ласер</i>	2	3.3
<i>LFC/ број на ласерски третмани</i>	број	%
<b>1</b>	47	78,3
<b>2</b>	12	20,0
<b>3</b>	1	1,7

Графикон 5-а. Приказ на комбиниран третман кај пациенти од втора група.



**Графикон 5-б.** Приказ на ласертретман кај пациенти од втора група.

Во втората група пациентите примија комбинирана терапија Бевацизумаб и ласер терапија (LFC).

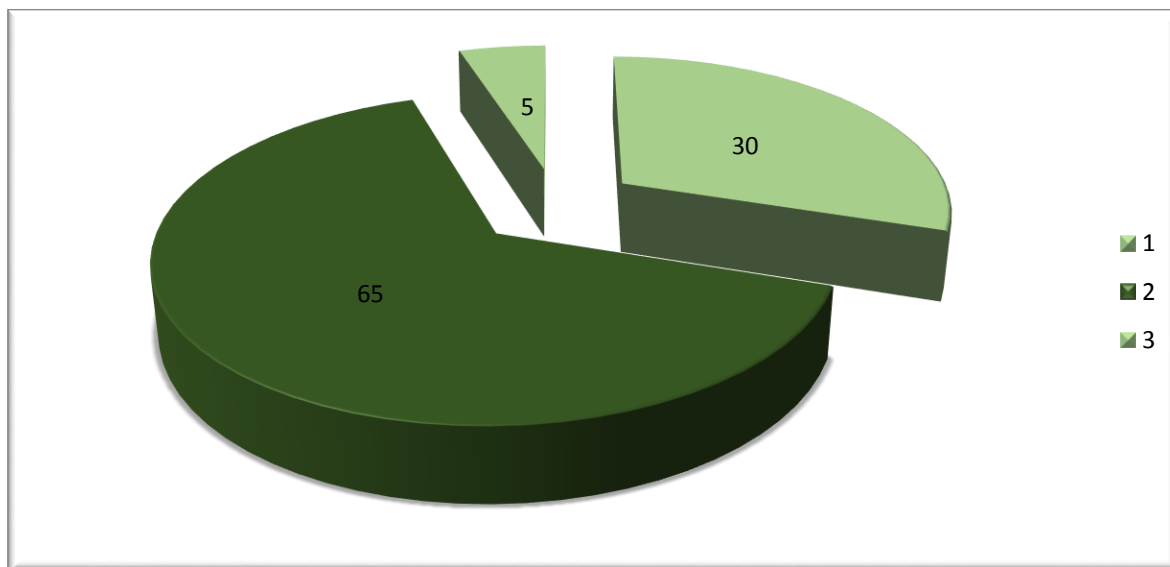
78.3 % од пациентите имаа по еден ласерски третман, по два имаа 20.0 % и 1.7 % имаа по три ласер третмани (Табела 5-б и Графикон 5-б).

66.7 % од пациентите примарно примија ласер третман, а потоа третман со Бевацизумаб (Табела 5 и Графикон 5-а).

Останатиот дел од пациентите или 33.3 % примарно имаа третман со Бевацизумаб, а потоа ласер терапија (Табела 5 и Графикон 5-а).

**Табела 6.** Приказ на третман кај пациенти од трета група.

LFC/ број на ласерски третмани	број	%
1	12	30,0
2	26	65,0
3	2	5,0

**Графикон 6.** Приказ на третман кај пациенти од трета група.

Пациентите од *третата група* беа третирани со ласер третман (LFC), во најголем процент или 65.0 % со два ласерски третмани, 30.0 % со еден и 5.0 % со три ласерски третмани (Табела 6 и Графикон 6)

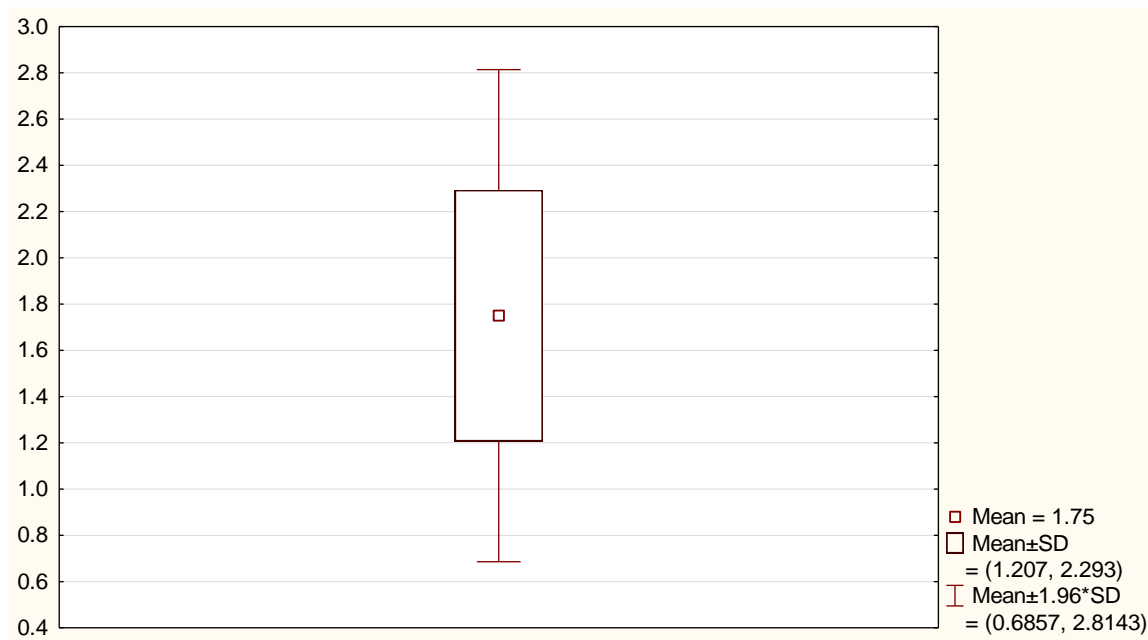
Во просек, пациентите од *третата група* примаа  $1.8 \pm 0.5$ , во ранг од еден до три ласерски третмани (LFC) (Табела 7 и Графикон 7).

**Табела 7.** Приказ на просечен број на ласерски третмани (LFC) кај пациенти од трета група.

број	просек	минимум	максимум	Стд. дев.
40	1.75	1.0	3.0	0.543021

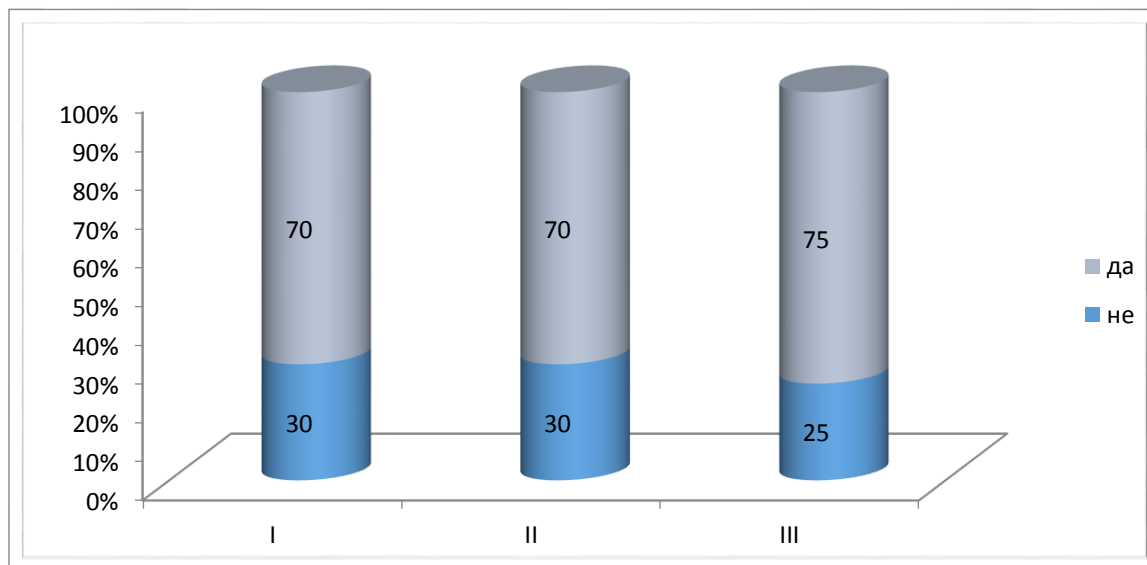


**Графикон 7.** Приказ на просечен број на ласерски третмани (LFC) кај пациенти од трета група.



**Табела 8.** Приказ на третман кај пациенти за НГА во трите групи.

терапија/ група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
не	18	30.0	18	30.0	10	25.0
да	42	70.0	42	70.0	30	75.0
вкупно	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>00</b>	<b>100.0</b>

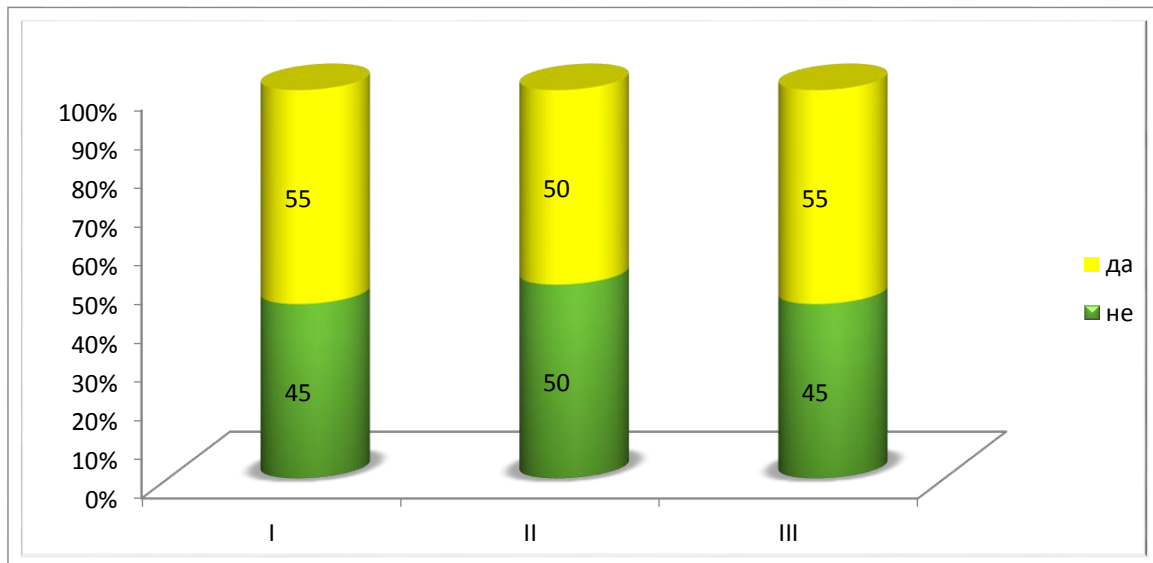
**Графикон 8.** Приказ на третман кај пациентите за НТА во трите групи.

Во трите групи во најголем процент (70.0 % и 75.0 %) пациентите земаа терапија за покачен крвен притисок (Табела 8 и Графикон 8)

Процентуалната разлика која беше регистрирана во самите групи помеѓу примањето и непримањето на антихипертензивната терапија е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Difference test,  $p=0.0000$ ).

**Табела 9.** Приказ на третман кај пациенти за дислипидемија во трите групи.

терапија/ група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
не	27	45.0	30	50.0	18	45.0
да	33	55.0	30	50.0	22	55.0
вкупно	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>

**Графикон .9** Приказ на третман кај пациенти за хиперлипидемија во трите групи.

И во трите групи половина (55.0 % и 50.0 %) од пациентите земаа терапија за покачени вредности на липиди во крвта (Табела 9 и Графикон 9). Процентуалната разлика која беше регистрирана во самите групи помеѓу примањето и непримањето на терапијата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Просечното времетраење на Дијабетес мелитус во целата група изнесуваше  $13.8 \pm 7.0$  г., во ранг од 3 до 45 години.

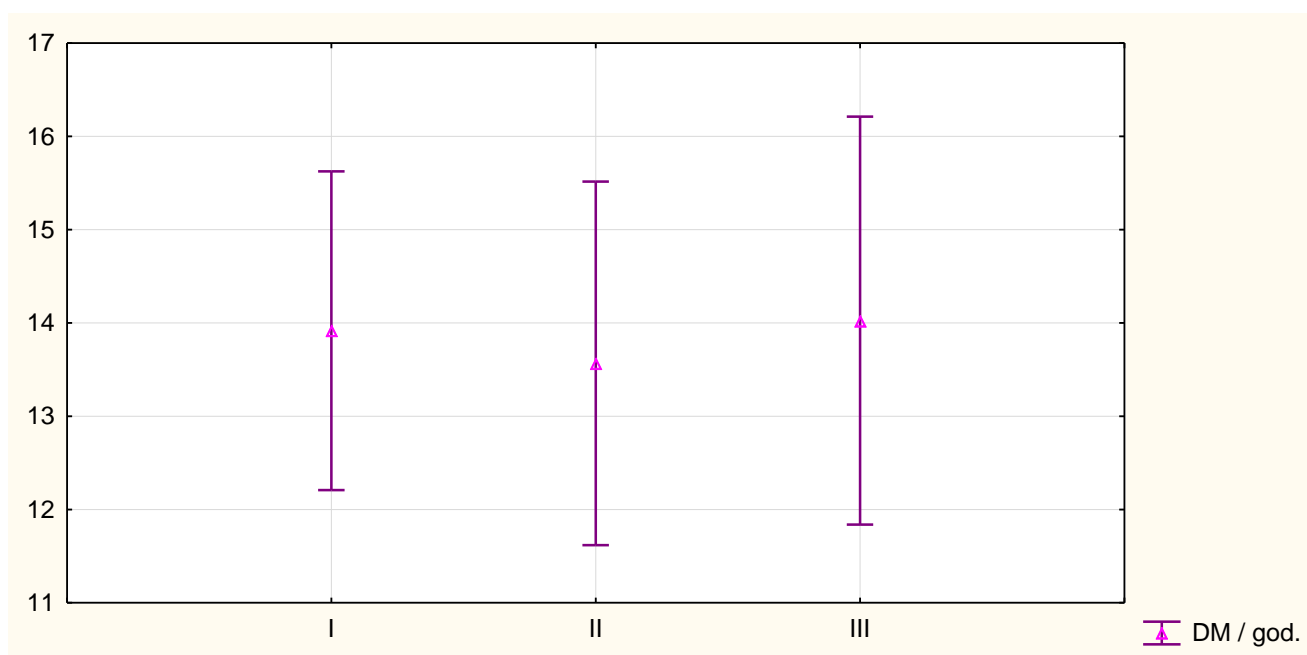
Просечното времетраење на Дијабетес мелитус во трите групи е приближно исто. *Првата група* пациентите се со просечен стаж од  $13.9 \pm 6.6$  год., минимум 3, а максимум 30 год. Дијабетичниот стаж во *втората група* изнесува  $13.6 \pm 7.5$  год., минимум 3, а максимум 45 год. *Третата група* пациенти се со просечен стаж од  $14.09 \pm 6.8$  год., минимум 3, а максимум 26 год. (Табела 10 и Графикон 10).

Според Analysis of Variance тестот разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (Табела 11).

**Табела 10.** Приказ на просечно времетраење на Дијабетес мелитус во трите групи.

група	просек	број	Стд. дев.	минимум	максимум
I	13.9	60	6.610961	3.0	30.0
II	13.6	60	7.545044	3.0	45.0
III	14.0	40	6.836882	3.0	26.0

**Графикон 10.** Приказ на просечно времетраење на Дијабетес мелитус во трите групи.



**Табела 11.** Приказ на Analysis of Variance тест.

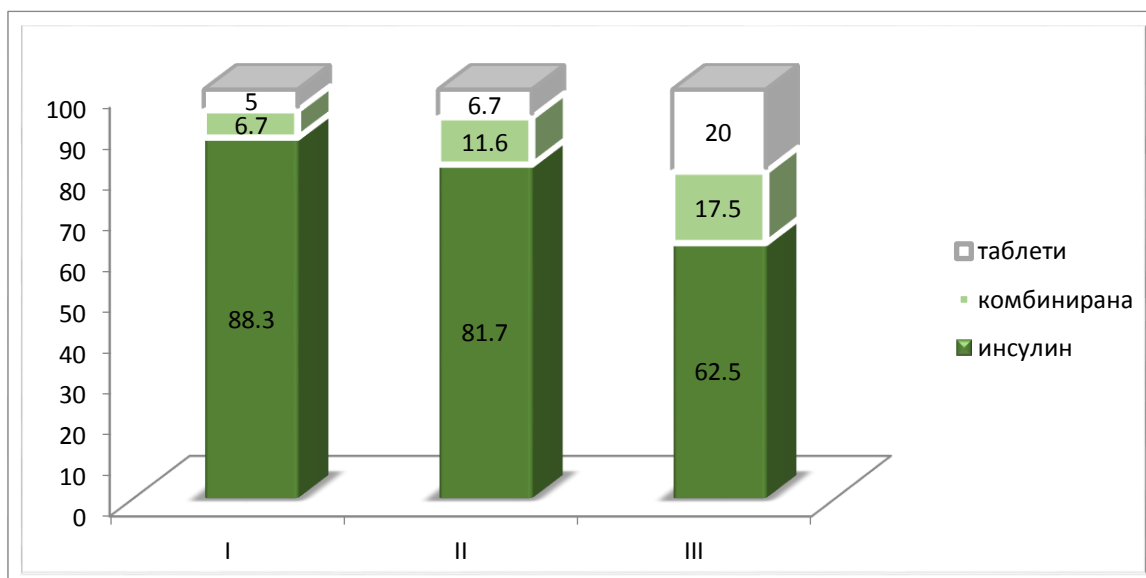
SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
<b>6.083333</b>	2	3.041667	7760.292	157	49.42861	0.061537	0.940341

Пациентите од трите испитувани групи во најголем дел беа на инсулинска терапија (88.3 %, 81.7 % и 62.5 %). На комбинирана терапија во *првата група* беа 6.7 %, во *втората група* 11.6 %, додека во *третата група* беа 17.5 %. На таблетарна терапија во *првата група* беа 5.0 %, во *втората група* 6.7 %, додека во *третата група* беа 20.0 % (Табела 12 и Графикон 12).

**Табела 12.** Приказ на третман кај пациенти за хипергликемија во трите групи.

терапија/ група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
инсулин	53	88.3	49	81.7	25	62.5
комбинирана	4	6.7	7	11.6	7	17.5
таблети	3	5.0	4	6.7	8	20.0
вкупно	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>60</b>	<b>100.0</b>	<b>40</b>	<b>100.0</b>

**Графикон 12.** Приказ на третман кај пациенти за хипергликемија во трите групи.

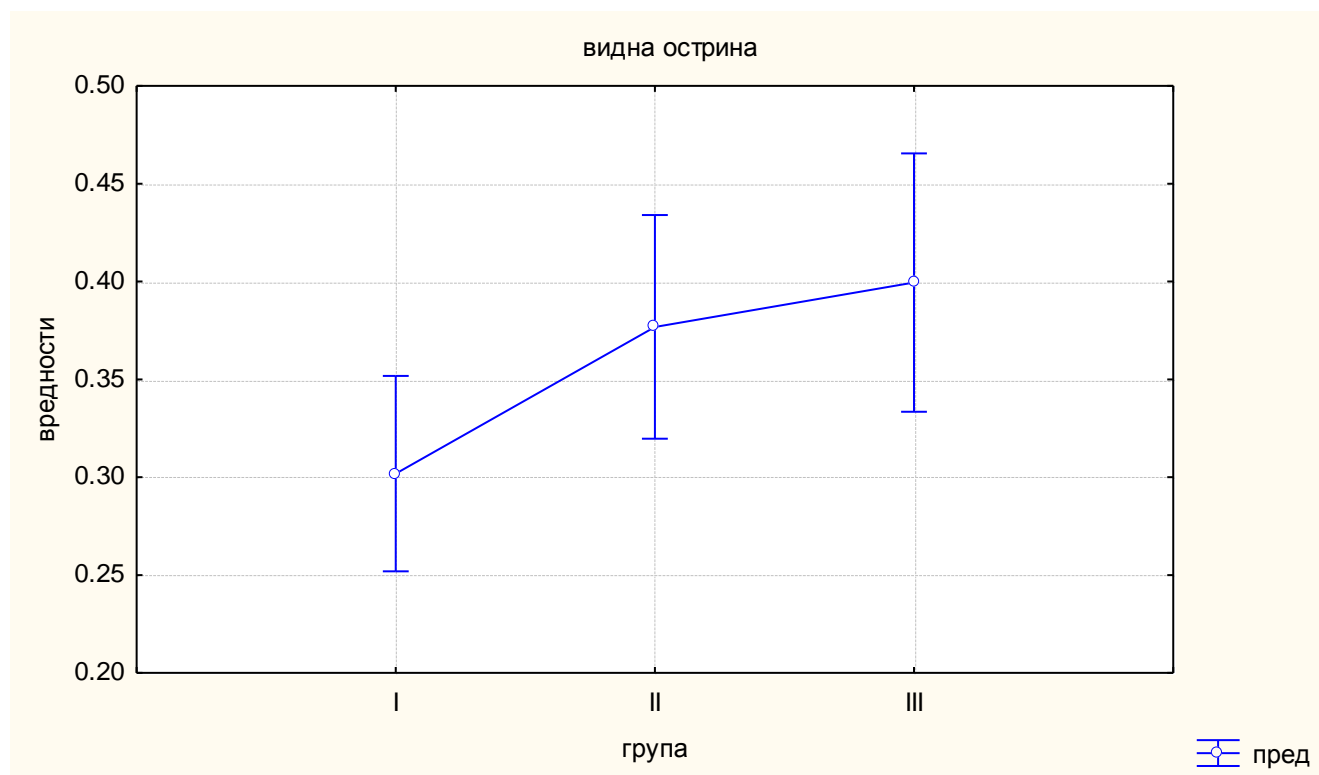


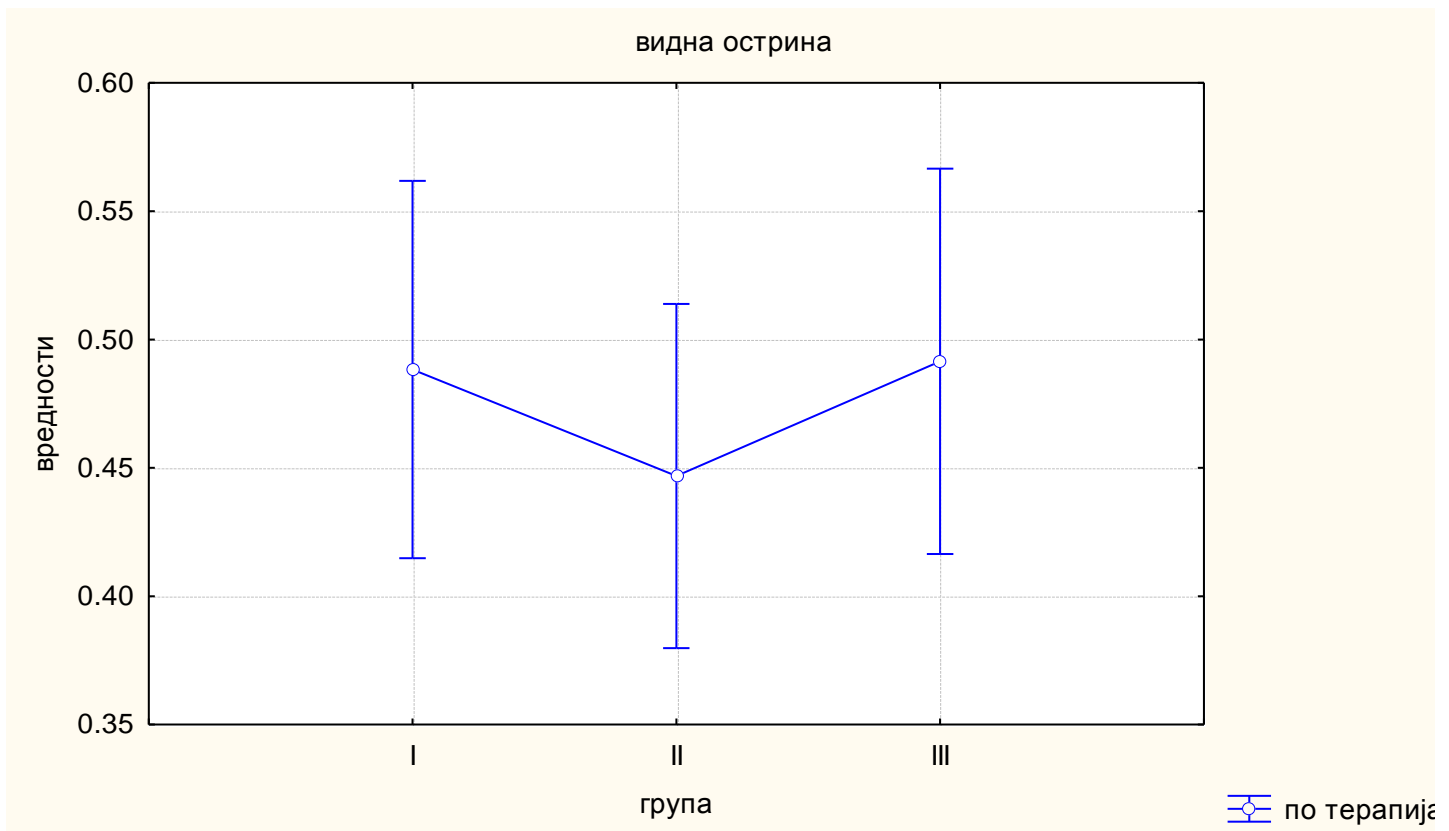
### III. Анализа на испитуваните параметри кај пациентите од трите групи

**Табела 13.** Приказ на просечна видна острина во трите групи пред и по терапија.

<i>група I</i>	<i>просек</i>	<i>број</i>	<i>Стд. дев.</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>
VA пред	0.29	60	0.176429	0.09	0.63
VA по терапија	0.49	60	0.284529	0.09	1.0
<i>група II</i>					
VA пред	0.38	60	0.221271	0.09	0.80
VA по терапија	0.45	60	0.259546	0.09	1.0
<i>група III</i>					
VA пред	0.4	40	0.206496	0.05	0.8
VA по терапија	0.49	40	0.234669	0.09	1.0

**Графикон 13-а.** Приказ на просечна видна острина во трите групи пред терапија.



**Графикон 13-б.** Приказ на просечна видна остринa во трите групи по терапија.

Просечната видна остринa во *првата група* пред терапијата изнесуваше  $0.29 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 0.63.

Просечната видна остринa во *втората група* пред терапијата изнесуваше  $0.38 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 0.80.

Просечната видна остринa во *третата група* пред терапијата изнесуваше  $0.38 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 0.80 (Табела 13 и Графикон 3).

Просечната видна остринa во *првата група* по терапијата изнесуваше  $0.49 \pm 0.3$ , во ранг од 0.09 до 1. Просечната видна остринa во *втората група* по терапијата изнесуваше  $0.45 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 1.

Просечната видна остринa во *третата група* по терапијата изнесуваше  $0.49 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 1 (Табела 13 и Графикон 13).

Според индексот на динамика во трите групи беше регистрирано темпо на пораст на видната остринa, по примање на терапијата.

Според индексот на динамика во *првата група* беше регистрирано темпо на пораст на видната остринa за 67 %.

Според индексот на динамика во *втората група* беше регистрирано темпо на пораст на видната остринa за 34.2 %.

Според индексот на динамика во *третата група* беше регистрирано темпо на пораст на видната остринa за 22.5 %.

Најголемо темпо на пораст на видната остринa помеѓу, пред и по терапијата беше регистрирано во *првата група*.

Централната макуларна дебелина во *првата група* пред терапијата изнесуваше  $436.6 \pm 136.5$ , која во текот на терапијата се намали на  $382.6 \pm 136.4$ , а по терапијата вредноста беше најниска и изнесуваше  $332.6 \pm 135.5$  (Табела 14 и Графикон 14-а).

Според индексот на динамика во *првата група* беше регистрирано темпо на опаѓање на централната макуларна дебелина за 23.8 %.

Централната макуларна дебелина во *втората група* пред терапијата изнесуваше  $396.9 \pm 133.5$ , која во текот на терапијата се намали на  $340.8 \pm 125.9$ , а по терапијата вредноста беше најниска и изнесуваше  $300.6 \pm 108.0$  (Табела 13 и Графикон 14-б).

Според индексот на динамика во *втората група* беше регистрирано темпо на опаѓање на централната макуларна дебелина за 11.8 %.

Централната макуларна дебелина во *третата група* пред терапијата изнесуваше  $368.2 \pm 120.3$ , која во текот на терапијата се намали на  $339.1 \pm 116.8$ , а по терапијата вредноста беше најниска и изнесуваше  $315.6 \pm 101.2$  (Табела 14 и Графикон 14-б).

Според индексот на динамика во *третата група* беше регистрирано темпо на опаѓање на централната макуларна дебелина за 11.6 %.

Најголемо темпо на опаѓање на централната макуларна дебелина помеѓу, пред и по терапијата беше регистрирано во *првата група*.

Според АНОВА тестот беше регистрирана статистички сигнификантна разлика помеѓу трите мерења пред, во тек и по терапијата во *првата група* за  $p < 0.05$  ( $p=0.000235$ ) (Табела 15).



Постои голем избор на т.н. *post hoc* тестови кои се изведуваат после АНОВА тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат и тестови за повеќекратна споредба. Имаат за цел да откријат која разлика (помеѓу повеќето мерења) е „заслужна“ за вкупниот статистички значаен резултат, а тоа се т.н. *post hoc* тестови.

Според *post hoc* тест-Tukey HSD тестот е сигнификантен помеѓу 1 vs 3 мерења за  $p < 0.05$  ( $p=0.000103$ ) (Табела 15-а).

Според АНОВА тестот беше регистрирана статистички сигнификантна разлика помеѓу трите мерења пред, во тек и после терапија во *втората група* за  $p < 0.05$  ( $p=0.000148$ ) (Табела 15).

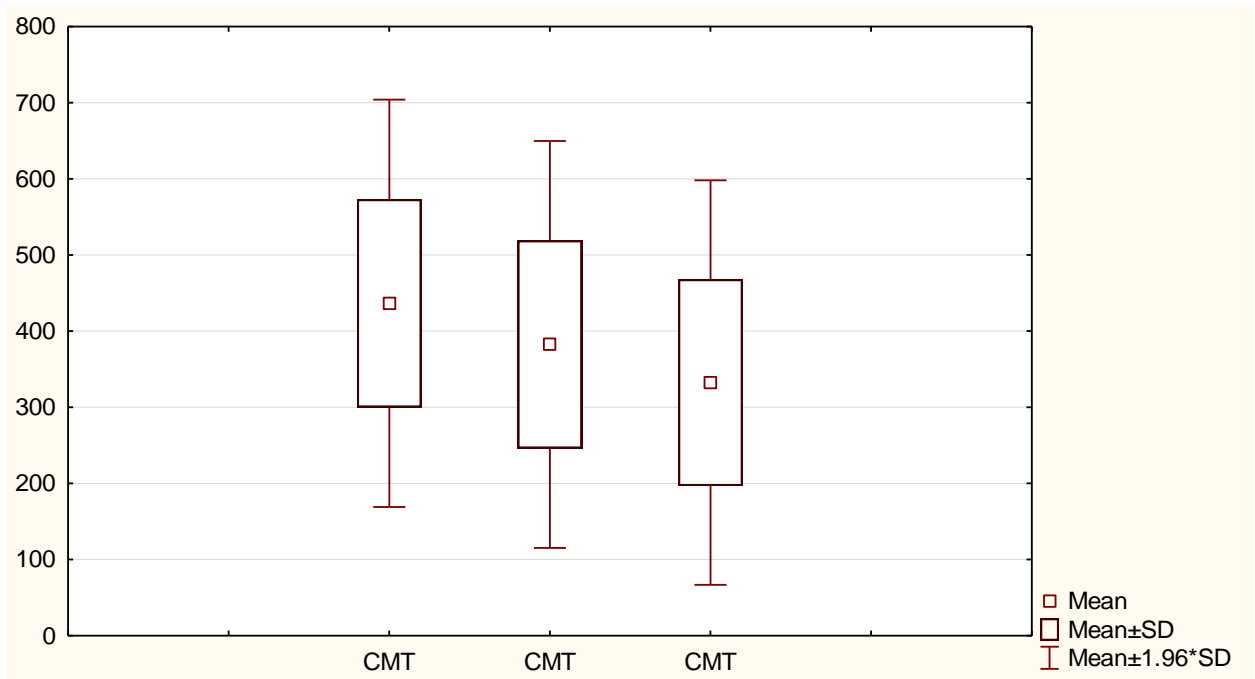
Според *post hoc* тест- Tukey HSD тест е сигнификантен помеѓу 1 vs 2, 1 vs 3 мерење за  $p < 0.05$  ( $p=0.033574$ ,  $p=0.000073$ ) (Табела 15-б).

Според АНОВА тестот беше регистрирана статистички несигнификантна разлика помеѓу трите мерења пред, во тек и по терапијата во *третата група* за  $p > 0.05$  ( $p=0.118834$ ) (Табела 15).

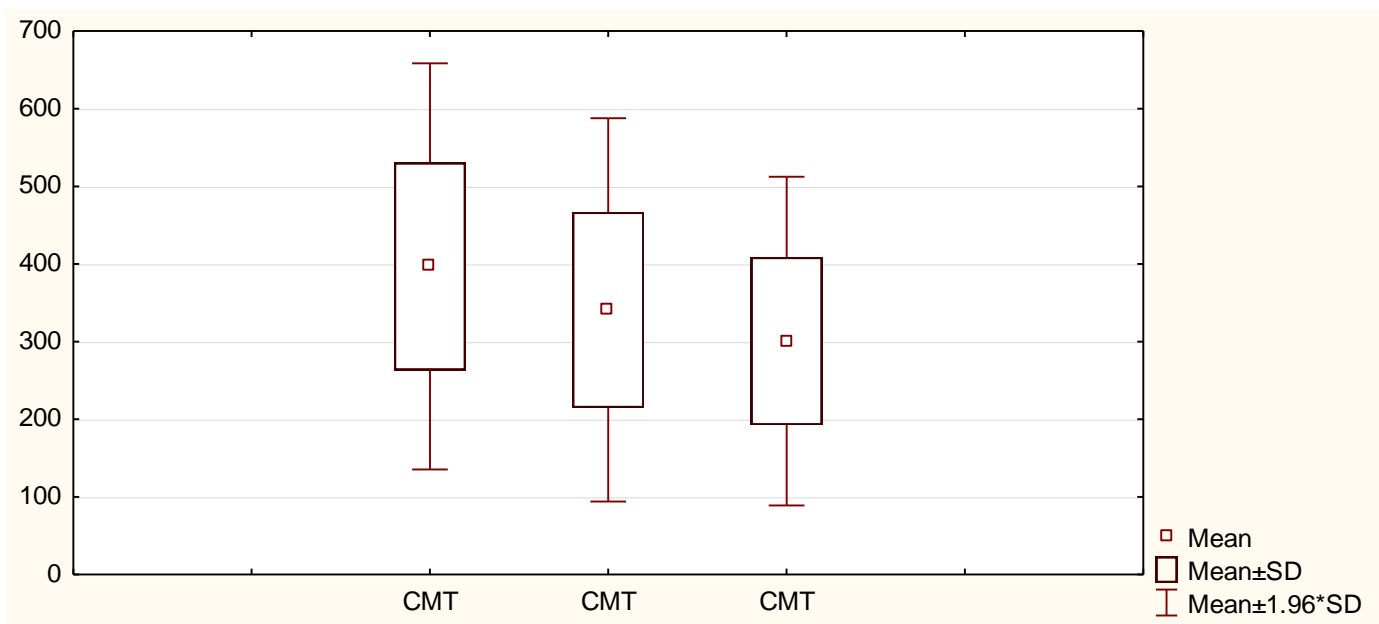
**Табела 14.** Приказ на просечна централна макуларна дебелина (СМТ) во трите групи пред, во тек и по терапија.

<i>група I</i>	<i>број</i>	<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд. дев.</i>
СМТ пред	60	436.6	260.0	755.0	136.4999
СМТ во тек	59	382.6	196.0	788.0	136.3782
СМТ по терапија	60	332.6	148.0	746.0	135.5478
<b><i>група II</i></b>					
СМТ пред	60	396.9	222.0	730.0	133.4648
СМТ во тек	60	340.8	163.0	773.0	125.9476
СМТ по терапија	60	300.6	121.0	651.0	108.0138
<b><i>група III</i></b>					
СМТ пред	40	368.2	261.0	657.0	120.3105
СМТ во тек	40	339.1	138.0	639.0	116.8316
СМТ по терапија	40	315.6	157.0	602.0	101.2331

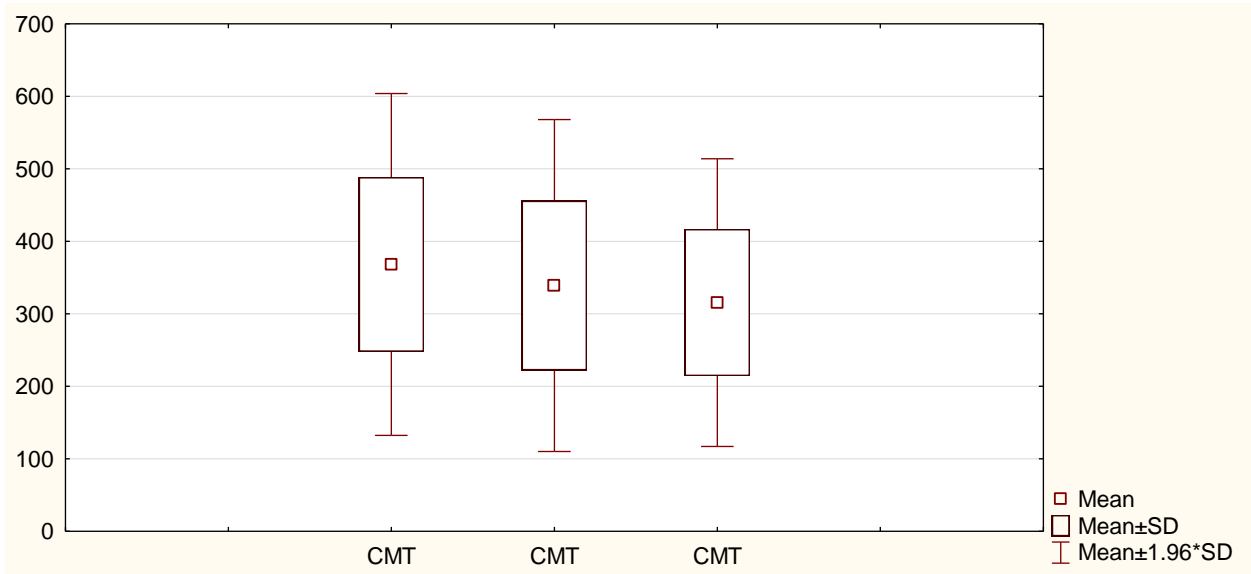
**Графикон 14-а.** Приказ на просечна централна макуларна дебелина (СМТ) во прва група пред, во тек и по терапија.



**Графикон 14-б.** Приказ на просечна централна макуларна дебелина (СМТ) во втора група пред, во тек и по терапија.



**Графикон 14-в.** Приказ на просечна централна макуларна дебелина (СМТ) во трета група пред, во тек и по терапија.



**Табела 15.** Приказ на Analysis of Variance тестот помеѓу самите групи.

група	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
I	324842.0	2	162421.0	3262061	176	18534.44	8.763201	0.000235
II	280332.6	2	140166.3	2675215	177	15114.21	9.273807	0.000148
III	55493.55	2	27746.78	1496523	117	12790.80	2.169276	0.118834

**Табела 15-а.** Приказ на post hoc тест-Tukey HSD тест/прва група.

I		{1} - M=436.60	{2} - M=382.61	{3} - M=332.57
пред {1}	1 {1}		0.077667	0.000103
во тек {2}	2 {2}	0.077667		0.111014
после {3}	3 {3}	0.000103	0.111014	

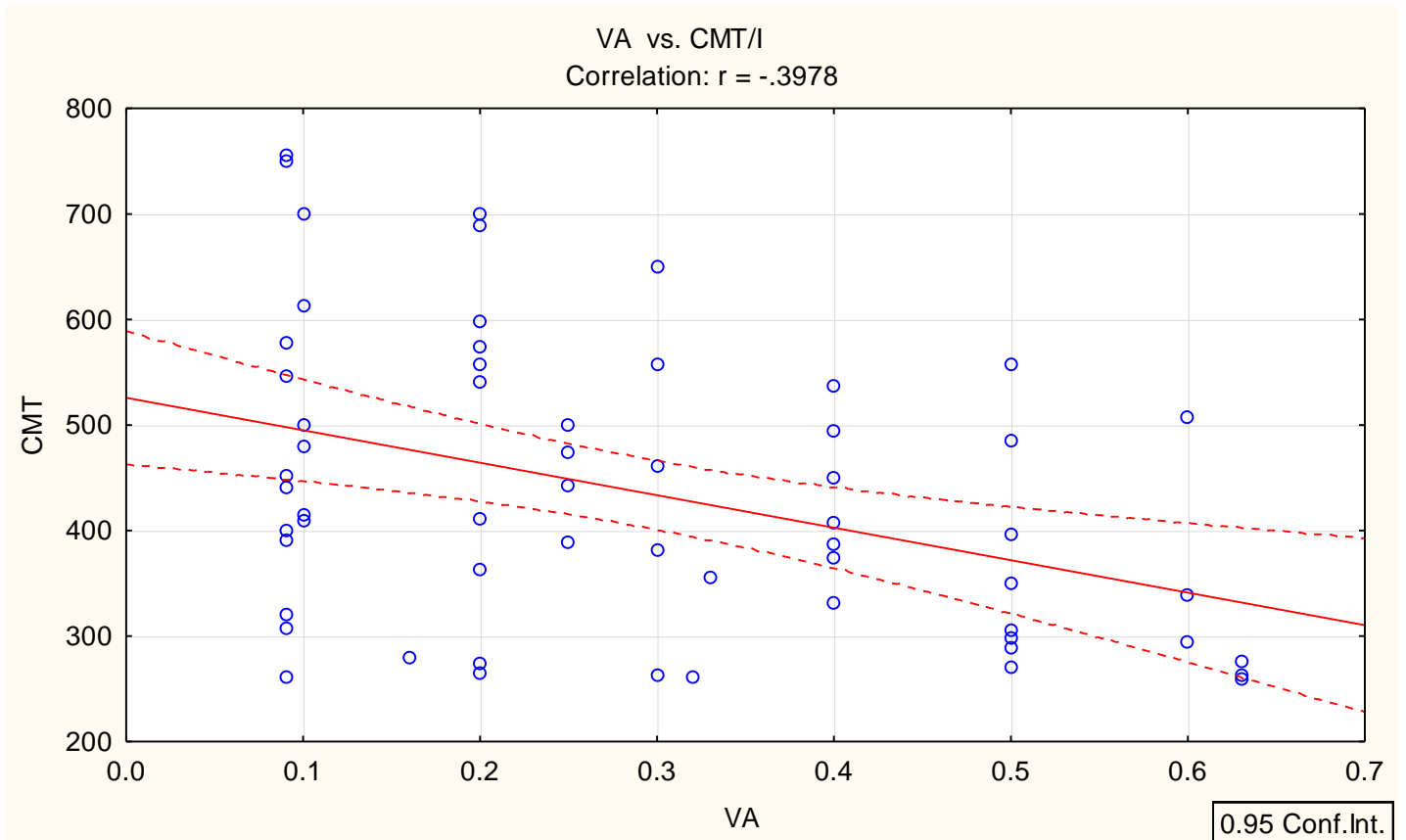
**Табела 15-б.** Приказ на post hoc тест-Tukey HSD тест/втора група.

II		{1} - M=396.88	{2} - M=340.85	{3} - M=300.65
пред {1}			0.033574	0.000073
во тек {2}		0.033574		0.172573
после {3}		0.000073	0.172573	

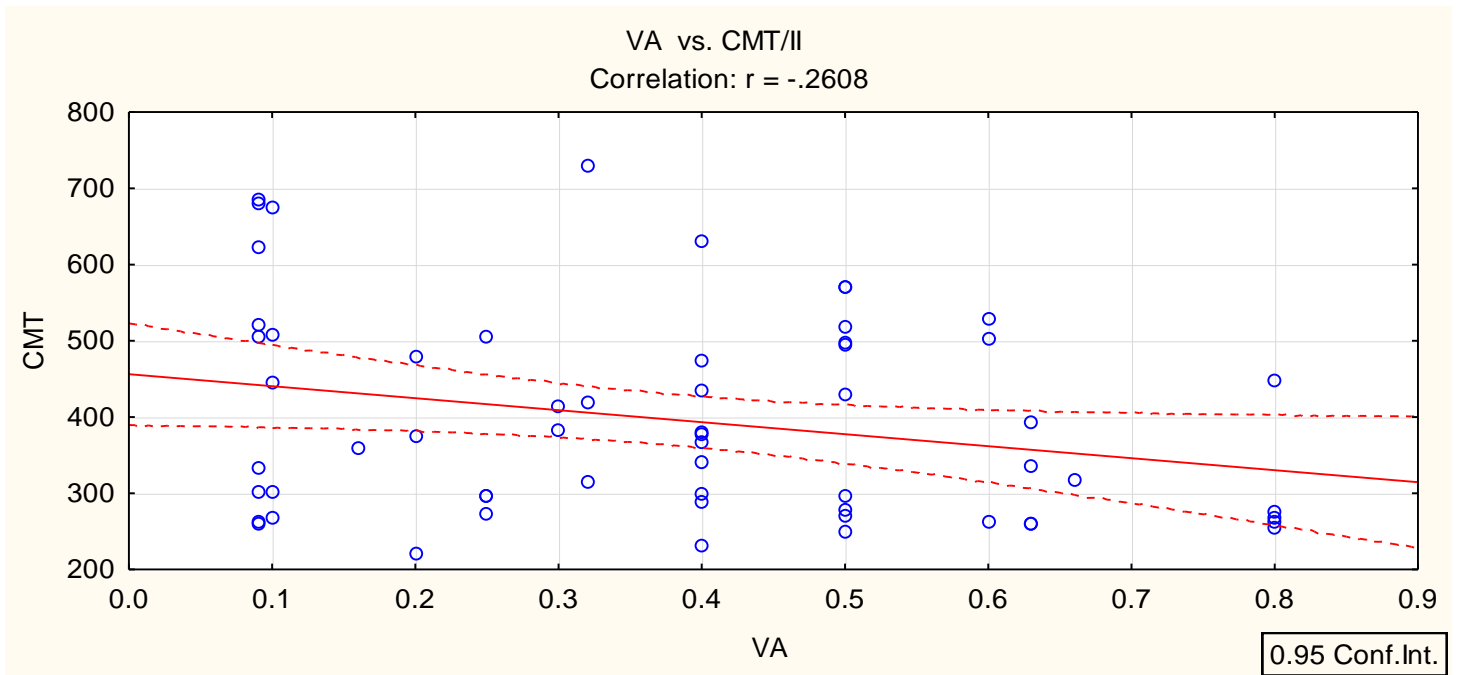
**Табела 16.** Приказ за корелација помеѓу видната острина (VA) и централната макуларна дебелина (CMT) пред и по терапијата во трите групи.

Група/ VA vs CMT пред		Група/ VA vs CMT по	
I	-.3978	I	-.4243
	p=.002		p=.001
VA пред/Група/CMT/ пред		VA по/Група/CMT/ по	
II	-.2608	II	-.1958
	p=.044		p=.134
VA пред/Група/CMT/ пред		VA по/Група/CMT/ по	
III	-.4495	III	-.3539
	p=.004		p=.025

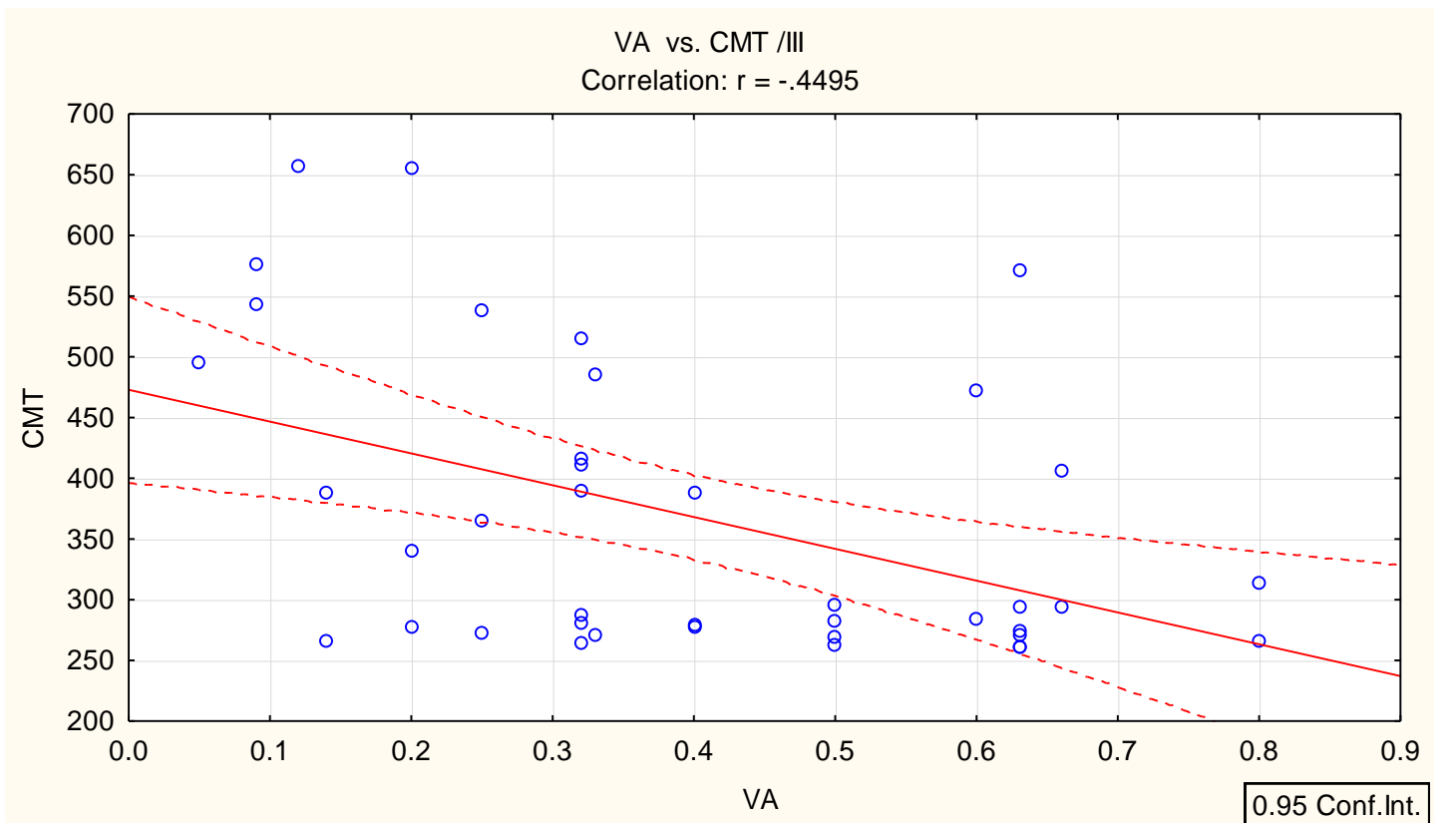
**Графикон 16-а.** Приказ за корелација помеѓу видната острина (VA) и централната макуларна дебелина (CMT) пред терапија.



II група

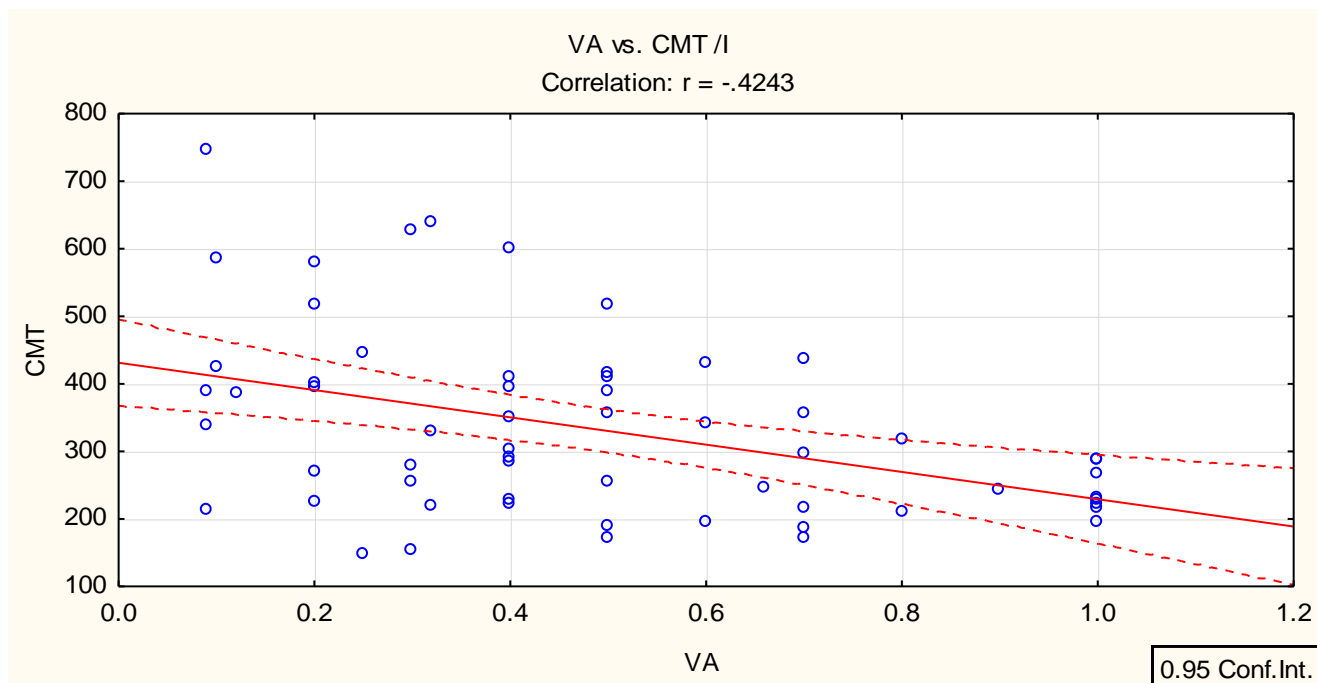


III група

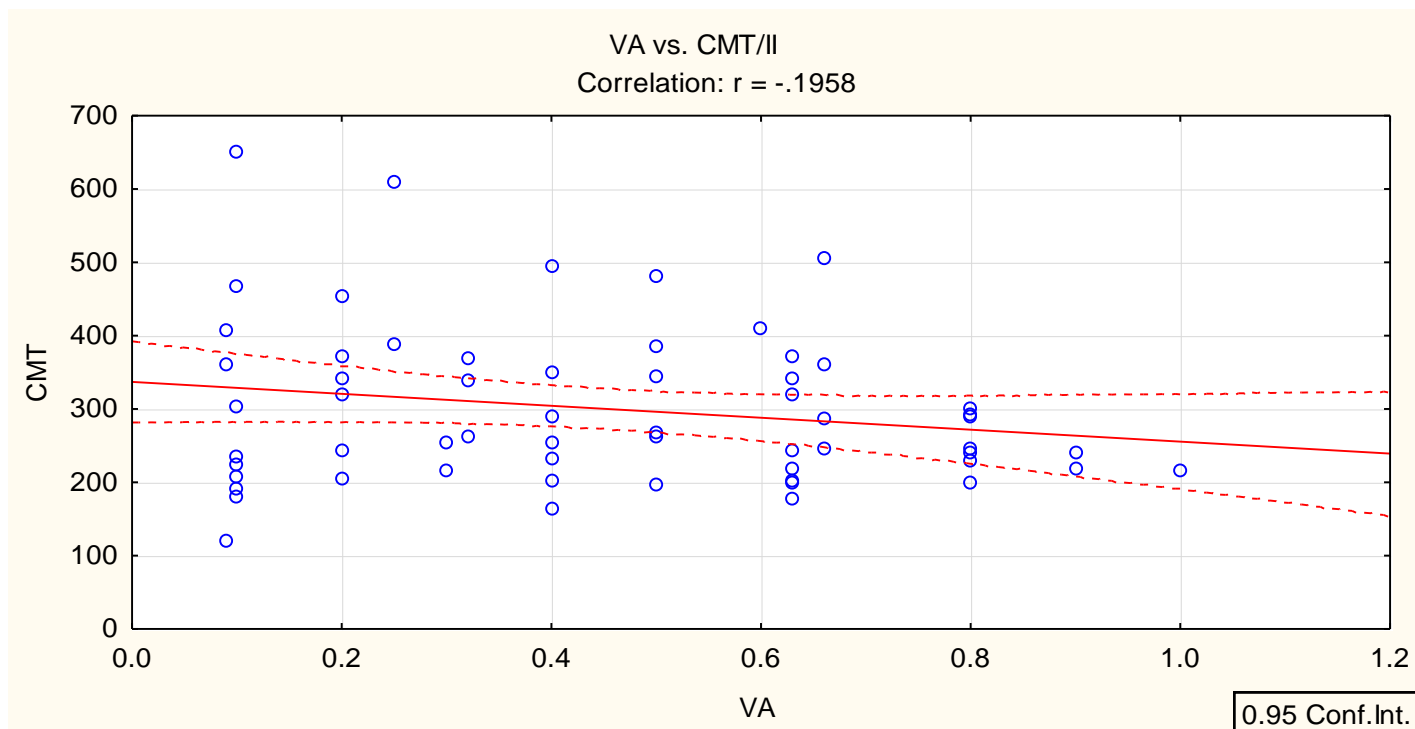


**Графикон 16-б.** Приказ за корелација помеѓу видната острина (VA) и централната макуларна дебелина (CMT) по терапија.

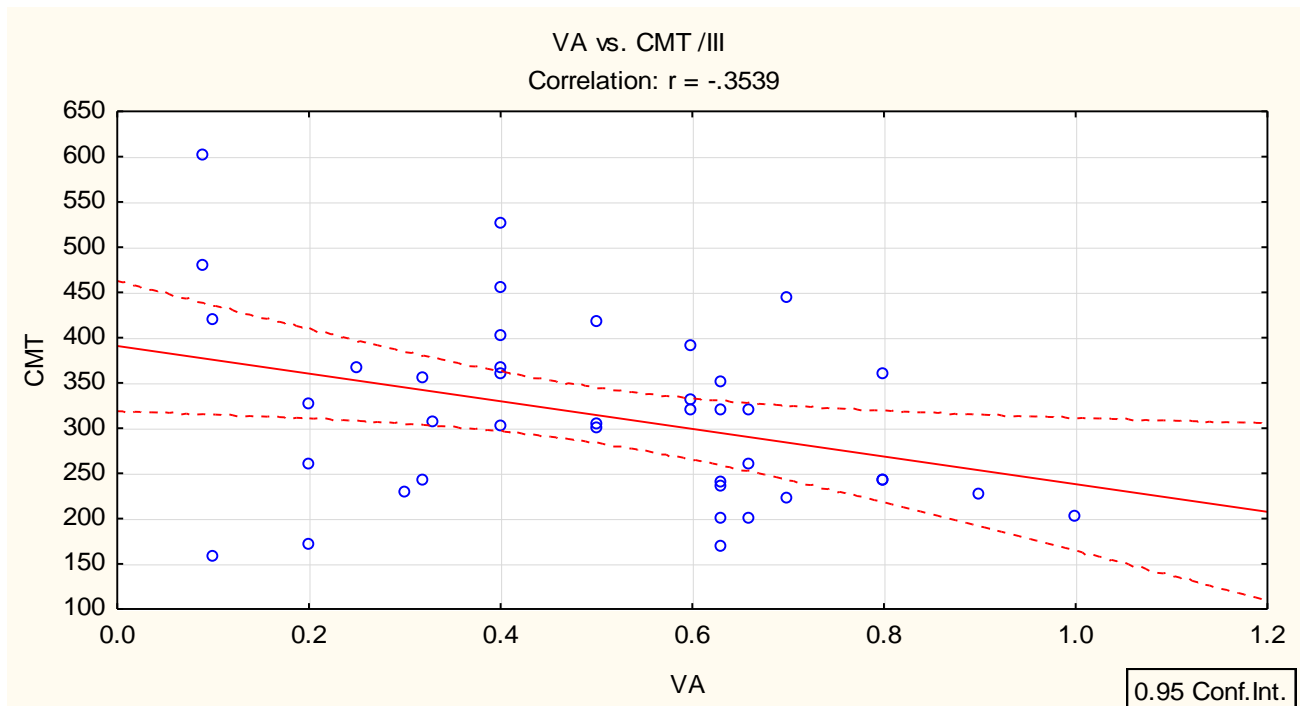
**I група**



**II група**



## III група



Во целата група беше регистрирана статистички сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу видната остринa и централната макуларна дебелина *пред терапијата* за  $p < 0.05$  ( $r=-0.3786$ ,  $p=0.000$ ).

*После терапија* во целата група беше регистрирана статистички сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу видната остринa и централната макуларна дебелина за  $p < 0.05$  ( $r=-0.3211$ ,  $p=0.000$ ).

Во сите три групи беше регистрирана статистички сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу видната остринa и централната макуларна дебелина *пред терапијата* за  $p < 0.05$  (Табела 16 и Графикон 16-а I, II, III).

Во I и во III група беше регистрирана статистички сигнификантна негативна умерена корелација помеѓу видната остринa и централната макуларна дебелина, *по терапијата* за  $p < 0.05$  (Табела 16 и Графикон 16-б I, II, III).

Во сите три групи беше регистрирана статистички сигнификантна корелација помеѓу видната острина и централната макуларна дебелина пред и по терапија во однос на времетраењето на дијабетесот за  $p < 0.05$  (Табела 17).

**Табела 17.** Приказ на корелација помеѓу видната острина и централната макуларна дебелина пред и по терапија во трите групи во однос на времетраењето на дијабетесот.

Група/ VA vs DM/ пред		Група/ VA vs DM по	
I	-.0378	I	-.0472
	p=.774		p=.720
VA пред/Група/DM/ пред		VA по/ГрупаDM/ по	
II	.1947	II	.0941
	p=.136		p=.475
VA пред/Група/ DM / пред		VA по/Група/DM / по	
III	.0728	III	.1283
	p=.655		p=.430
Група/ CMT vs DM/ пред		Група/ CMT A vs DM по	
I	.0034	I	-.0490
	p=.980		p=.713
CMT пред/Група/DM/ пред		CMT по/Група/DM/ по	
II	.0062	II	-.0438
	p=.963		p=.739
CMT A пред/Група/ DM / пред		CMT A по/Група/DM / по	
III	-.2742	III	-.3723
	p=.087		p=.068

Просечната вредност на *видната острина* во однос на терапијата примарно со *лазер* во втората група изнесуваше  $0.39 \pm 0.2$ , во ранг од 0.09 до 1.

Просечната вредност на *видната острина* во однос на терапијата примарно со *Бевацизумаб* во втората група изнесуваше  $0.56 \pm 0.32$ , во ранг од 0.09 до 0.9 (Табела 18 и Графикон 18).

Според Mann-Whitney U тест разликата на просечната видна острина по терапијата помеѓу групите кои имале терапија примарно со Бевацизумаб наспроти примарно со лазер е статистички сигнификантно за  $p < 0.05$  (Табела 19).





Табела бр 19 Приказ на Mann-Whitney U тест.

Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-value	N - 1	N - 2
<b>1063.500</b>	766.5000	243.5000	<b>-2.44628</b>	<b>0.014435</b>	40	20

1\* примарно со ласер

2\* примарно со Bevacizumab

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од **првата група** кои примаа инсулин *пред* терапијата изнесуваше  $0.3 \pm 0.2$ , а кај истите пациенти *по* терапијата видната острина изнесуваше  $0.5 \pm 0.3$ .

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од првата група кои примаа таблетна терапија *пред* терапија со Бевацизумаб изнесуваше  $0.13 \pm 0.1$ , а кај истите пациенти *по* терапија видната острина изнесуваше  $0.3 \pm 0.1$ .

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од првата група кои примаа комбинирана терапија *пред* терапија со Бевацизумаб изнесуваше  $0.3 \pm 0.2$ , наспроти истите пациенти *по* терапија, кога видната острина изнесуваше  $0.6 \pm 0.3$  (Табела 20 и Графикон 20).

Според Analysis of Variance тестот разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од **втората група** кои примаа инсулин *пред* терапијата изнесуваше  $0.4 \pm 0.2$ , додека кај истите пациенти *по* терапија видната острина изнесуваше  $0.5 \pm 0.3$ .

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од втората група кои примаа таблетна терапија изнесуваше  $0.3 \pm 0.3$ , наспроти истите пациенти каде *по* терапијата видната острина изнесуваше  $0.4 \pm 0.3$ .

Просечната вредност на видната острина кај пациентите од втората група кои примаа комбинирана терапија изнесуваше  $0.4 \pm 0.3$ , додека кај истите пациенти *по* терапија видната острина изнесуваше  $0.4 \pm 0.2$  (Табела 20 и Графикон 20).

Според Analysis of Variance тестот разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Просечната вредност на видната остринa кај пациентите од **третата група** кои примаа инсулин *пред* терапијата изнесуваше  $0.3 \pm 0.2$ , додека кај истите пациенти *по* терапијата видната остринa изнесуваше  $0.6 \pm 0.3$ .

Просечната вредност на видната остринa кај пациентите од третата група кои примаа таблетна терапија *пред* терапија со Бевацизумаб изнесуваше  $0.3 \pm 0.3$ , наспроти истите пациенти каде *по* терапијата видната остринa изнесуваше  $0.4 \pm 0.3$ .

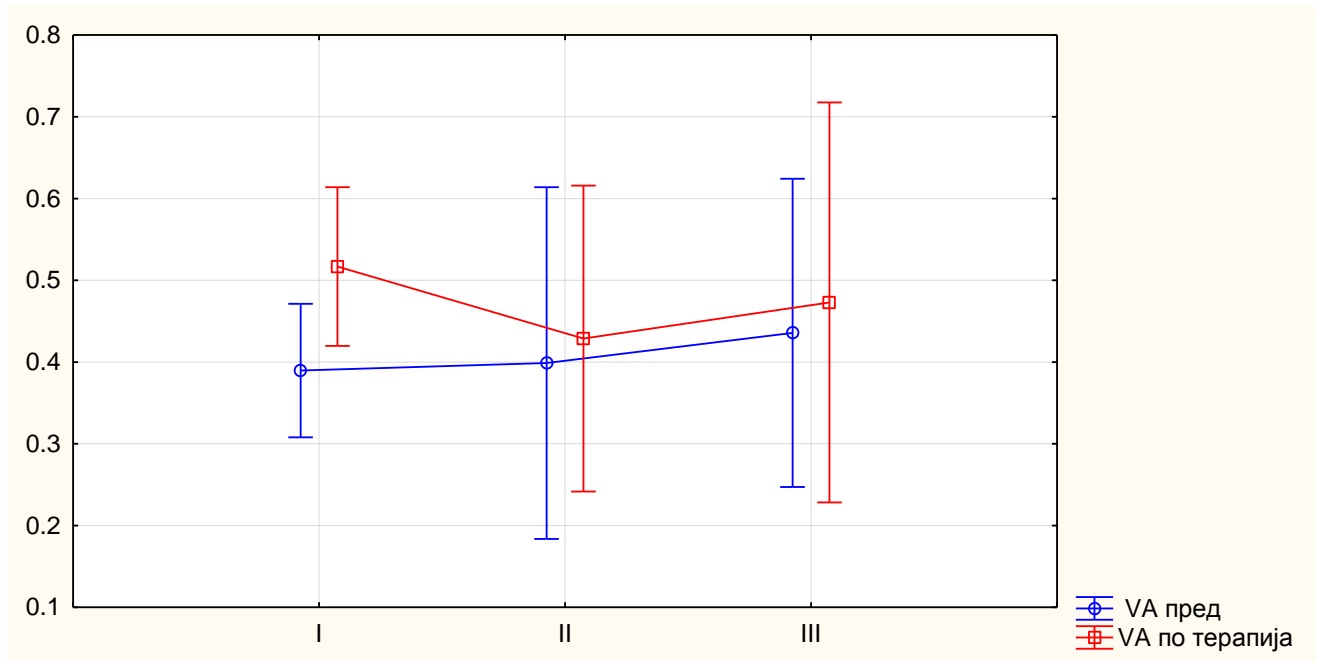
Просечната вредност на видната остринa кај пациентите од втората група кои примаа комбинирана терапија *пред* терапија со Бевацизумаб изнесуваше  $0.4 \pm 0.3$ , додека кај истите пациенти *по* терапијата видната остринa изнесуваше  $0.4 \pm 0.2$  (Табела 20 и Графикон 20).

Според Analysis of Variance тестот разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

**Табела 20.** Приказ на просечна вредност на видна остринa во однос на терапија за регулација на шеќер во трите групи.

гр.	терапија	VA просек пред	N	Стд. дев.	VA просек пред	N	Стд. дев.
<b>I</b>	инсулин	0.294717	53	0.177532	0.495472	53	0.286783
	таблети	0.126667	3	0.063509	0.273333	3	0.064291
	комбинирано	0.347500	4	0.178022	0.555000	4	0.332816
<b>II</b>	инсулин	0.378163	49	0.224552	0.458163	49	0.267649
	таблети	0.347500	4	0.310953	0.405000	4	0.292290
	комбинирано	0.384286	7	0.170476	0.391429	7	0.202025
<b>III</b>	инсулин	0.389600	25	0.197768	0.516800	25	0.235172
	таблети	0.398750	8	0.257262	0.428750	8	0.223826
	комбинирано	0.435714	7	0.203867	0.472857	7	0.264494

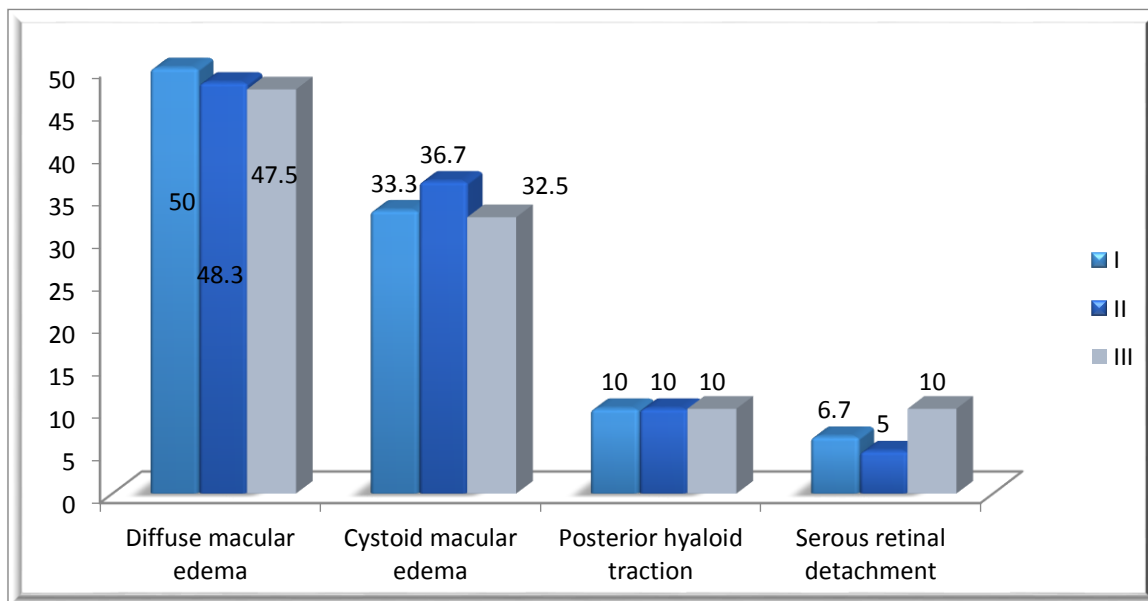
**Графикон 20.** Приказ на просечна вредност на видна острина во однос на терапија за регулација на шеќер во трите групи.



**Табела 21.** Приказ на тип на едем на ОСТ методот регистриран во трите групи.

<i>I група</i>	<b>број</b>	<b>%</b>
<i>Diffuse macular edema</i>	30	50.0
<i>Cystoid macular edema</i>	20	33.3
<i>Posterior hyaloid traction</i>	6	10.0
<i>Serous retinal detachment</i>	4	6.7
<i>вкупно</i>	60	100.0
<i>II група</i>	<b>број</b>	<b>%</b>
<i>Diffuse macular edema</i>	29	48.3
<i>Cystoid macular edema</i>	22	36.7
<i>Posterior hyaloid traction</i>	6	10.0
<i>Serous retinal detachment</i>	3	5.0
<i>вкупно</i>	60	100.0
<i>III група</i>	<b>број</b>	<b>%</b>
<i>Diffuse macular edema</i>	19	47.5
<i>Cystoid macular edema</i>	13	32.5
<i>Posterior hyaloid traction</i>	4	10.0
<i>Serous retinal detachment</i>	4	10.0
<i>вкупно</i>	60	100.0

**Графикон 21.** Приказ на тип на едем на ОСТ методот регистриран во трите групи.



Од пациентите од трите групи речиси кај половината беше регистрирана Diffuse macular edema (50.0 %, 48.3 % и 47.5 %). Cystoid macular edema беше регистрирана кај 33.3 % во првата група, 36.7 % во втората група и 32.5 % во третата група. Posterior hyaloid traction беше регистрирана со 10.0 % во сите три групи. Во најмал процент беше регистрирана Serous retinal detachment (6.7 %, 5.0 % и 10.0 %) (Табела 21 и Графикон 21).

**Табела 22** Приказ на просечна вредност на видна остринa според типот на едем на ОСТ методот регистрирани во трите групи.

група	VA пред			VA по		
	просек	број	Стд. дев.	просек	број	Стд. дев.
<b>Diffuse macular edema</b>	0,3	30	0,182057	0,5	30	0,300155
<b>Cystoid macular edema</b>	0,3	20	0,170309	0,5	20	0,291827
<b>Posterior hyaloid traction</b>	0,2	6	0,218541	0,3	6	0,253015
<b>Serous retinal detachment</b>	0,2	4	0,081650	0,5	4	0,175404
<b>II група</b>	VA пред			VA по		
	просек	број	Стд. дев.	просек	број	Стд. дев.

<b>Diffuse macular edema</b>	0,3	29	0,22031	0,4	29	0,266049
<b>Cystoid macular edema</b>	0,4	22	0,209601	0,5	22	0,261017
<b>Posterior hyaloid traction</b>	0,3	6	0,211416	0,2	6	0,136626
<b>Serous retinal detachment</b>	0,6	3	0,208167	0,5	3	0,057735
<b>III група</b>	<b>VA пред</b>			<b>VA по</b>		
	<b>просек</b>	<b>број</b>	<b>Стд. дев.</b>	<b>просек</b>	<b>број</b>	<b>Стд. дев.</b>
<b>Diffuse macular edema</b>	0,5	19	0,175253	0,6	19	0,241004
<b>Cystoid macular edema</b>	0,3	13	0,174620	0,5	13	0,206311
<b>Posterior hyaloid traction</b>	0,3	4	0,264622	0,4	4	0,231229
<b>Serous retinal detachment</b>	0,4	4	0,288372	0,3	4	0,226053

Според Analysis of Variance тестот разликите во сите три групи се статистички несигнификантни за  $p > 0.05$ .

Според **индексот на динамика** најголемо темпо на пораст во **првата група** беше регистрирана кај Serous retinal detachment т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната острина за 150 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во првата група беше регистрирана кај Diffuse macular edema и Cystoid macular edema за 66.7 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во првата група беше регистрирана кај Posterior hyaloid traction за 50.0 %.

Според **индексот на динамика** најголемо темпо на пораст во **втората група** беше регистрирано кај Diffuse macular edema т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната острина за 33.3 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во втората група беше регистрирана кај Cystoid macular edema со 25.0 %. Според индексот на динамика темпо на опаѓање во втората група беше регистрирана кај Posterior hyaloid traction за 50.0 %. Според индексот на динамика темпо на опаѓање во втората група беше регистрирано за 16.7%.

Според **индексот на динамика** најголемо темпо на пораст во **третата група** беше регистрирано кај Cystoid macular edema т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната острина за 66.7 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во третата група беше регистрирана кај Diffuse macular edema со 20.0 %.

Според индексот на динамика темпо на пораст во третата група беше регистрирана кај Posterior hyaloid traction за 33.3 %. Според индексот на динамика темпо на опаѓање во третата група беше регистрирана за 25 % кај Serous retinal detachment. (Табела 22).

**Табела 23.** Приказ на просечна вредност на СМТ според тип на едем на ОСТ методот регистриран во трите групи.

<i>група</i>	СМТ пред			СМТ по		
	просек	број	Стд. дев.	просек	број	Стд. дев.
<b>Diffuse macular edema</b>	396,8	30	122,4606	294,3	30	117,2037
<b>Cystoid macular edema</b>	454,7	20	132,9413	365,6	20	145,5426
<b>Posterior hyaloid traction</b>	424,8	6	111,6394	409,2	6	92,0726
<b>Serous retinal detachment</b>	662,5	4	48,9251	339,0	4	215,7792
<b>II група</b>	СМТ пред			СМТ по		
	просек	број	Стд. дев.	просек	број	Стд. дев.
<b>Diffuse macular edema</b>	352,4	29	106,3540	283,5	29	86,8898
<b>Cystoid macular edema</b>	428,4	22	139,6747	304,6	22	129,2154
<b>Posterior hyaloid traction</b>	449,8	6	158,9785	325,8	6	116,1575
<b>Serous retinal detachment</b>	489,7	3	195,1546	386,7	3	109,5460
<b>III група</b>	СМТ пред			СМТ по		
	просек	број	Стд. дев.	просек	број	Стд. дев.
<b>Diffuse macular edema</b>	301,0	19	55,1976	287,8	19	77,0103
<b>Cystoid macular edema</b>	413,5	13	122,9225	343,3	13	119,0549
<b>Posterior hyaloid traction</b>	458,7	4	158,4874	362,0	4	134,7813
<b>Serous retinal detachment</b>	449,7	4	164,4818	311,2	4	108,0629

**Табела 23.** Приказ на Analysis of Variance тест.

пред/II група	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
СМТ	259107,0	3	86369,00	840193,4	56	15003,45	5,756608	0,001667

Табела 24. Приказ на Tukey HSD тест.

едем/пред/І група/ СМТ	{1} - M=396,77	{2} - M=454,70	{3} - M=424,83	{4} - M=662,50
<b>Diffuse macular edema(1)</b>		0,365954	0,955878	<b>0,000944</b>
<b>Cystoid macular edema(2)</b>	0,365954		0,953063	<b>0,015777</b>
<b>Posterior hyaloid traction(3)</b>	0,955878	0,953063		<b>0,020179</b>
<b>Serous retinal detachment(4)</b>	<b>0,000944</b>	<b>0,015777</b>	<b>0,020179</b>	

Табела 25. Приказ на Analysis of Variance тест.

пред/III група	SS - Efect	df - Effect	MS - Efect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
СМТ	171831,7	3	57277,22	392678,7	36	10907,74	5,251061	<b>0,004144</b>

Табела 26. Приказ на Tukey HSD тест.

едем/пред/III група/ СМТ	{1} - M=301,00	{2} - M=413,46	{3} - M=458,75	{4} - M=449,75
<b>Diffuse macular edema(1)</b>		<b>0,024658</b>	<b>0,044414</b>	0,063377
<b>Cystoid macular edema(2)</b>	<b>0,024658</b>		0,872553	0,929059
<b>Posterior hyaloid traction(3)</b>	<b>0,044414</b>	0,872553		0,999415
<b>Serous retinal detachment(4)</b>	0,063377	0,929059	0,999415	

Кај *Diffuse macular edema* во првата група на СМТ просечната вредност изнесуваше  $396.8 \pm 122.5$  пред терапијата, додека *no* терапијата изнесуваше  $294.3 \pm 117.2$ .

Кај *Cystoid macular edema* во првата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $454.7 \pm 132.9$  пред терапијата, наспроти *no* терапијата кога изнесуваше  $365.6 \pm 145.5$ .

Кај *Posterior hyaloid traction* во првата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $424.8 \pm 111.6$  пред терапија, додека *no* терапијата изнесуваше  $409.2 \pm 92.0$ .

Кај *Serous retinal detachment* во првата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $662.5 \pm 48.9$  пред терапијата, додека *no* терапијата изнесуваше  $339.0 \pm 215.8$  (Табела 22).



Според *Analysis of Variance тестот* разликите помеѓу просечните вредности на СМТ во првата група помеѓу типот на макуларниот едем се статистички сигнификантни за  $p < 0.05$  (Табела 23).

Според *Tukey HSD тест* разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу Serous retinal detachment vs останатите модалитети на типот на макуларниот едем (Diffuse macular edema, Cystoid macular edema и Posterior hyaloid traction). (Табела 24).

Според *индексот на динамика* најголемо темпо на пораст во првата група беше регистрирано кај Serous retinal detachment т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната острина за 48.8%. Според индексот на динамика темпо на пораст во првата група беше регистрирана кај Diffuse macular edema за 25.8 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во првата група беше регистрирана кај Cystoid macular edema за 19.6 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во првата група беше регистрирана кај Posterior hyaloid traction за 3.7 %.

Кај *Diffuse macular edema* во *втората група* просечната вредност на СМТ изнесуваше  $352.4 \pm 106.3$  *пред* терапијата, додека *по* терапијата изнесуваше  $283.5 \pm 86.9$ .

Кај *Cystoid macular edema* во *втората а група* просечната вредност на СМТ изнесуваше  $428.4 \pm 139.7$  *пред* терапијата, наспроти *по* терапијата кога изнесуваше  $304.6 \pm 129.2$ .

Кај *Posterior hyaloid traction* во *втората а група* просечната вредност на СМТ изнесуваше  $449.8 \pm 159.0$  *пред* терапијата, додека *по* терапијата изнесуваше  $325.8 \pm 111.1$ .

Кај *Serous retinal detachment* во *втората а група* просечната вредност на СМТ изнесуваше  $489.7 \pm 195.1$  *пред* терапијата, додека *по* терапијата изнесуваше  $386.7 \pm 105.5$  (Табела 22).

Според *Analysis of Variance тестот* разликите меѓу просечните вредности на СМТ во втората група помеѓу типовите на едеми се статистички несигнификантни за  $p > 0.05$ .

Според *индексот на динамика* најголемо темпо на пораст во втората група беше регистрирано кај Diffuse macular edema т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната острина за 28.9 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во втората група беше регистрирано кај Posterior hyaloid traction за 27.6 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во втората група беше регистрирано кај Cystoid macular edema за 22.4 %. Според индексот на динамика темпо на пораст во втората група беше регистрирано кај Serous retinal detachment за 21.0 %.

Кај *Diffuse macular edema* во третата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $301,0 \pm 55.2$  пред терапијата, додека *no* терапијата изнесуваше  $287.8 \pm 77.0$ .

Кај *Cystoid macular edema* во третата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $413.5 \pm 122.9$  пред терапијата, а *no* терапијата изнесуваше  $343.3 \pm 119.0$ .

Кај *Posterior hyaloid traction* во третата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $458.7 \pm 158.5$  пред терапијата, додека *no* терапијата изнесуваше  $362.0 \pm 134.8$ .

Кај *Serous retinal detachment* во третата група просечната вредност на СМТ изнесуваше  $449.7 \pm 164.5$  пред терапијата, а *no* терапијата изнесуваше  $331.2 \pm 108.1$  (Табела 22).

Според *Analysis of Variance* тестот разликите помеѓу просечните вредности на СМТ во третата група помеѓу типовите на едеми се статистички сигнификантни за  $p < 0.05$  (Табела 25).

Според *Tukey HSD* тестот разликата е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу *Diffuse macular edema* во третата група каде просечната вредност на СМТ изнесуваше  $454.7 \pm 132.9$  пред терапијата, наспроти *Cystoid macular edema* и *Posterior hyaloid traction* и *Serous retinal detachment* (Табела 26).

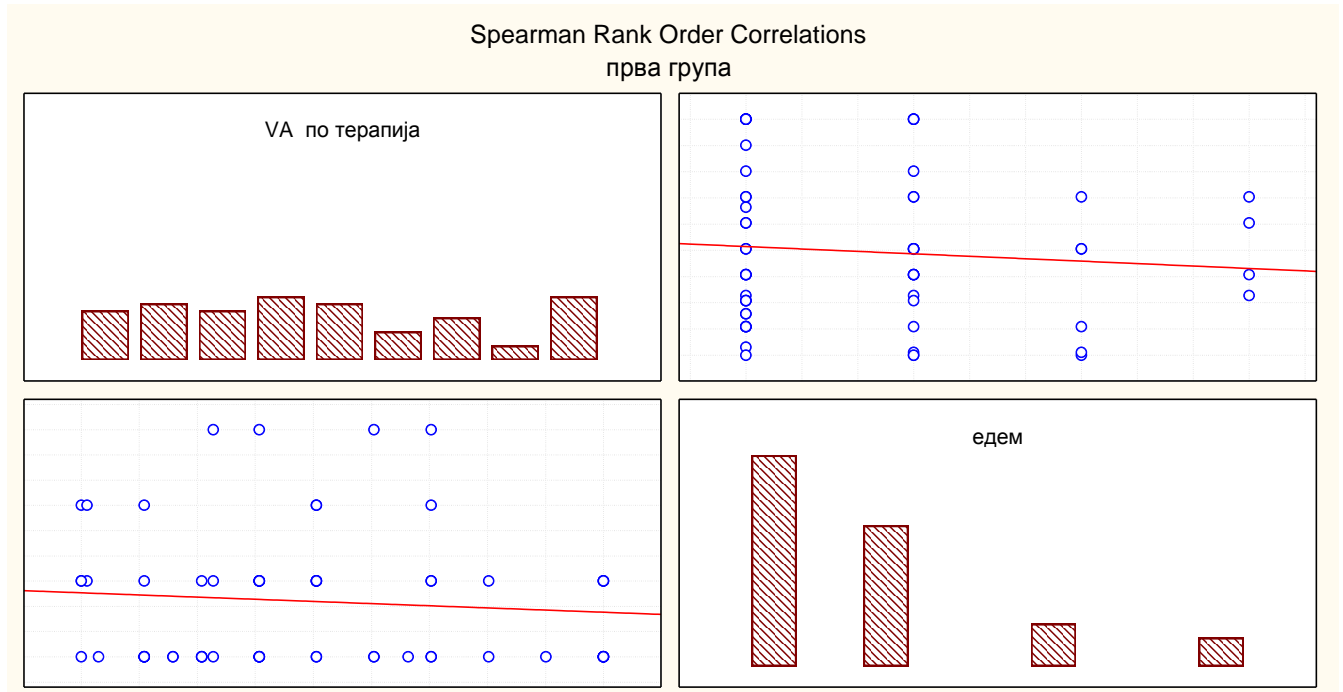
Според *индексот на динамика* најголемо темпо на пораст во третата група беше регистрирано кај *Serous retinal detachment* т.е. најдобро реагираа на терапијата пресликана преку видната остринa за 26.3 %. Според *индексот на динамика* темпо на пораст во третата група беше регистрирано кај *Posterior hyaloid traction* за 21.1 %. Според *индексот на динамика* темпо на пораст во третата група беше регистрирано кај *Cystoid macular edema* за 17.0 %. Според *индексот на динамика* темпо на пораст во третата група беше регистрирано кај *Diffuse macular edema* за 4.4 %.

Според *Spearman-овиот Rank Order Correlations* помеѓу типот на едемот според ОСТ методот со ефектот на терапискиот третман преку промена на видната остринa во првата и втората група не беше регистрирана корелација (-0.054541, 0.029080).

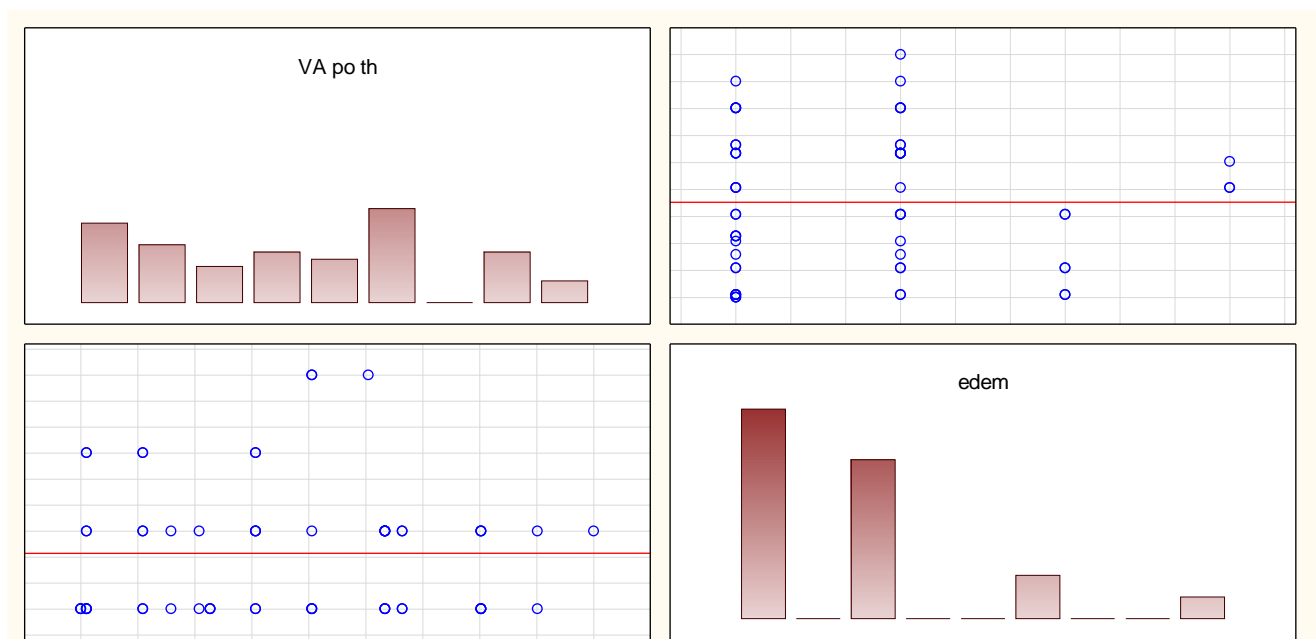
Во третата група беше регистрирана според *Spearman-овиот Rank Order Correlations* помеѓу типот на едемот според ОСТ методот со ефектот на терапискиот третман преку промена на видната остринa статистички сигнификантна негативна корелација (-0.320407) (Графикон 27).

**Графикон 27.** Приказ на Spearman Rank Order Correlations помеѓу типот на едемот според ОСТ методот со ефектот на терапискиот третман преку промена на видната острина во трите групи.

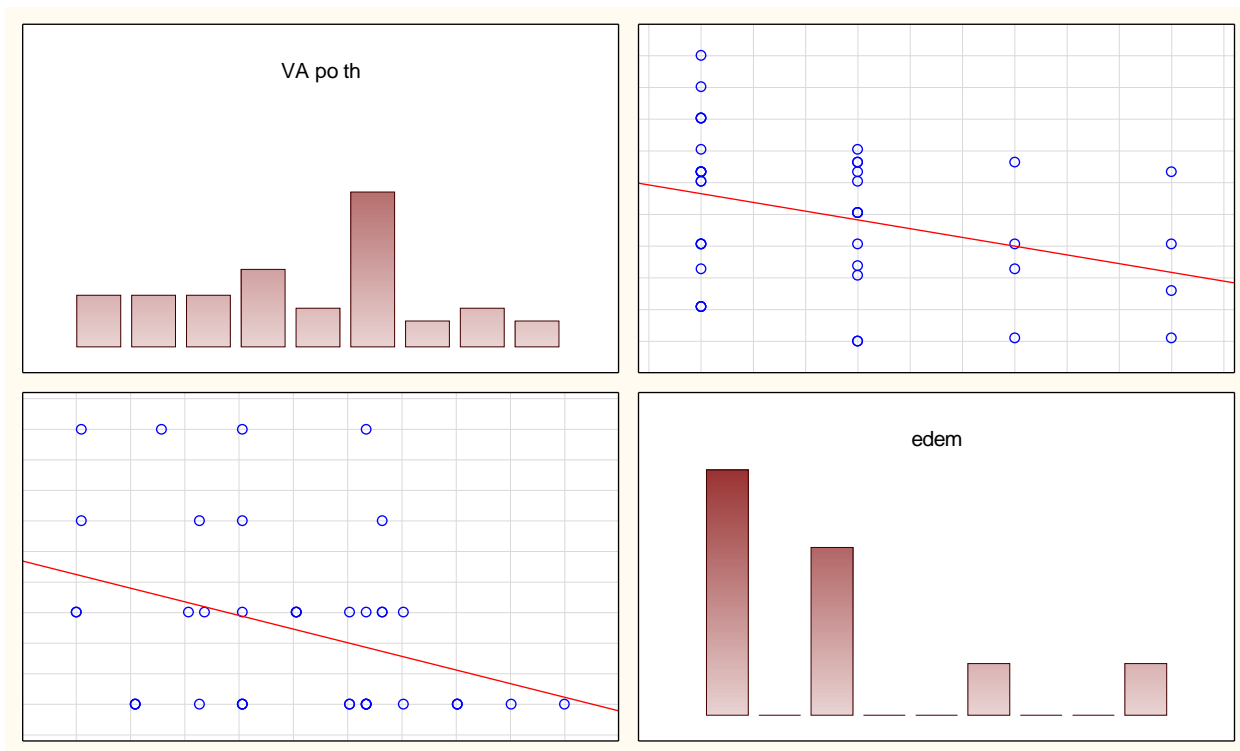
**а. Прва група**



**б. Втора група**



**в. Трета група**



Вредностите на HgbA1C според најновите светски истражувања и ставови ги поделивме во три групи: прва група од 6 до 7, втората група помала од 6 и трета група поголема од 7.

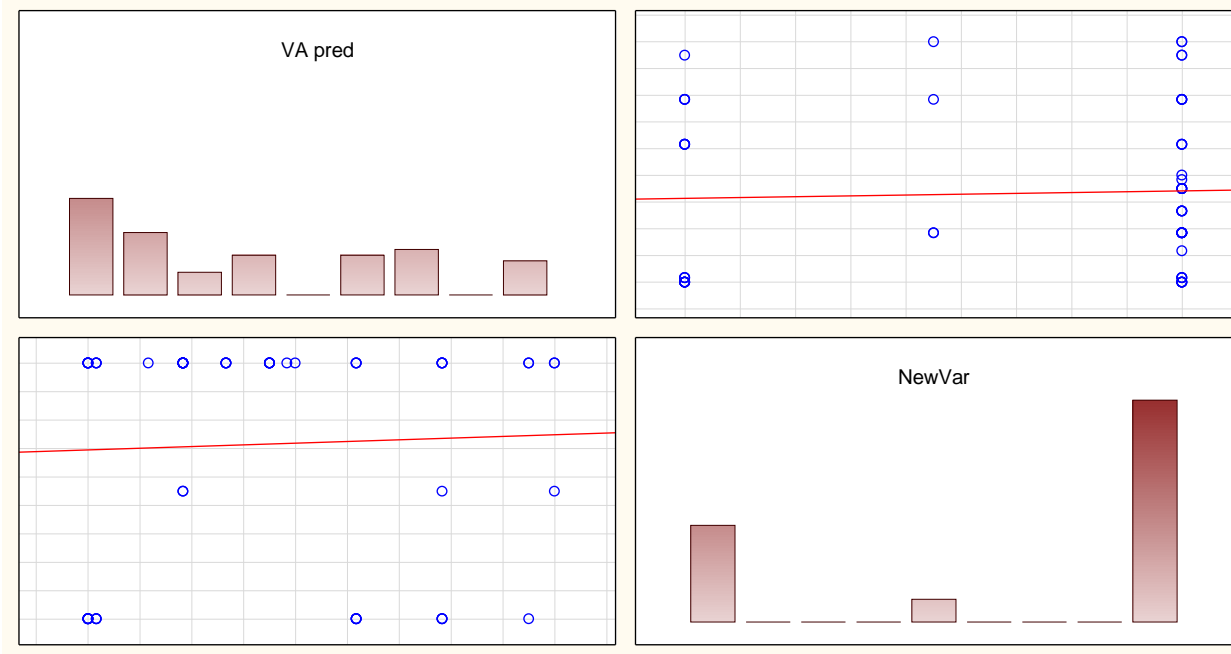
Не регистриравме статистички сигнификантна Spearman Rank Order Correlations меѓу тежината на клиничката слика изразена според висината на почетната СМТ и видната острина со вредностите на HgbA1C според најновите ставови (Табела 28 и Графикон 28).

**Табела 28.** Приказ на Spearman Rank Order Correlations меѓу тежината на клиничката слика изразена според почетната СМТ и видна острина со вредностите на HgbA1C.

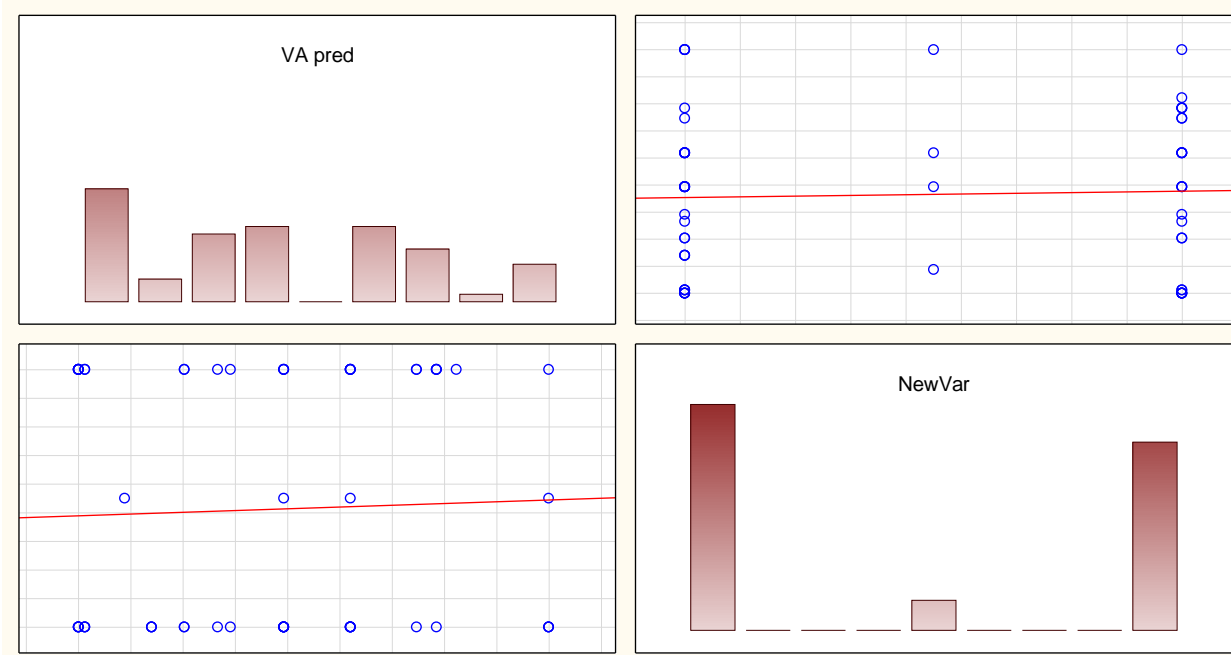
<i>VA пред/ I група</i>	<i>VA пред/ II група</i>	<i>VA пред / III група</i>
0,077706	0,051044	-0,170978
<i>СМТ пред/ I група</i>	<i>СМТ пред/ II група</i>	<i>СМТ пред / III група</i>
-0,139829	-0,163382	0,103364

**Графикон 28.** Приказ на Spearman Rank Order correlations меѓу тежината на клиничката слика изразена според почетната СМТ и видна острина со вредностите на HgbA1C.

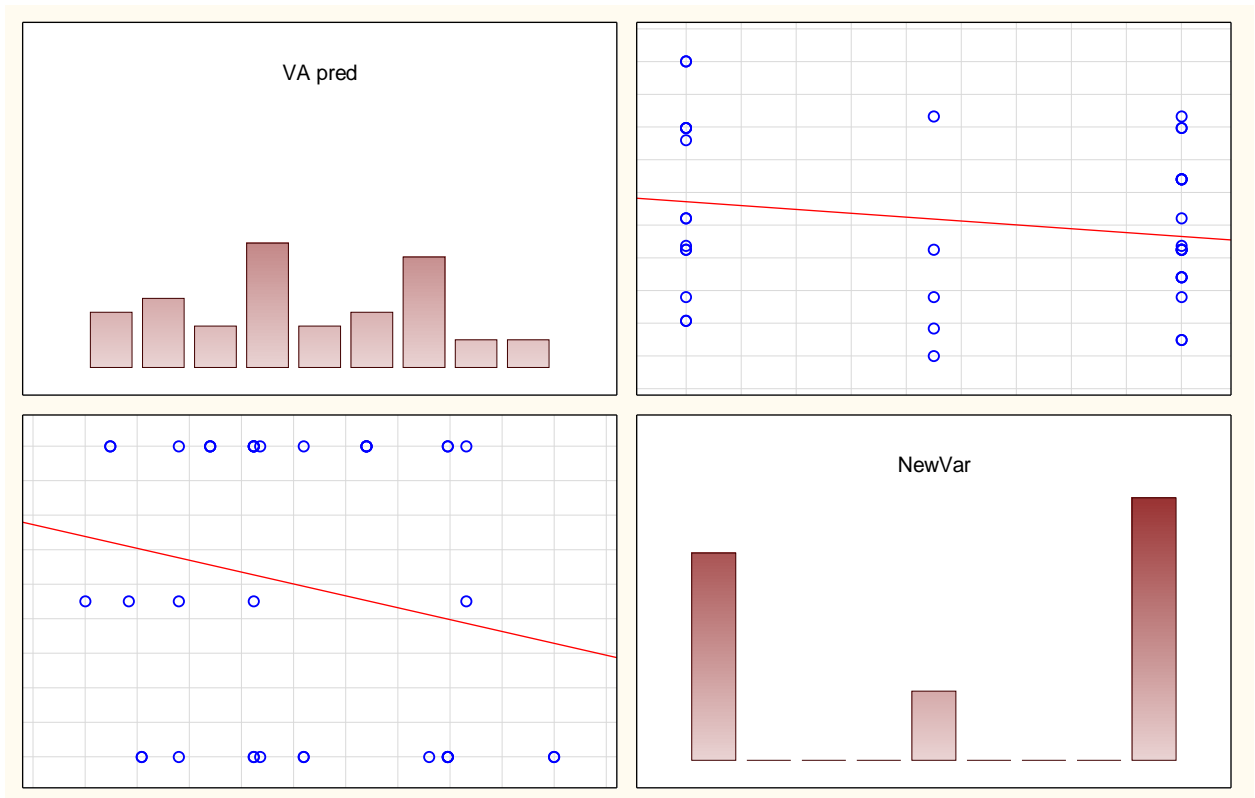
а. Прва група VA



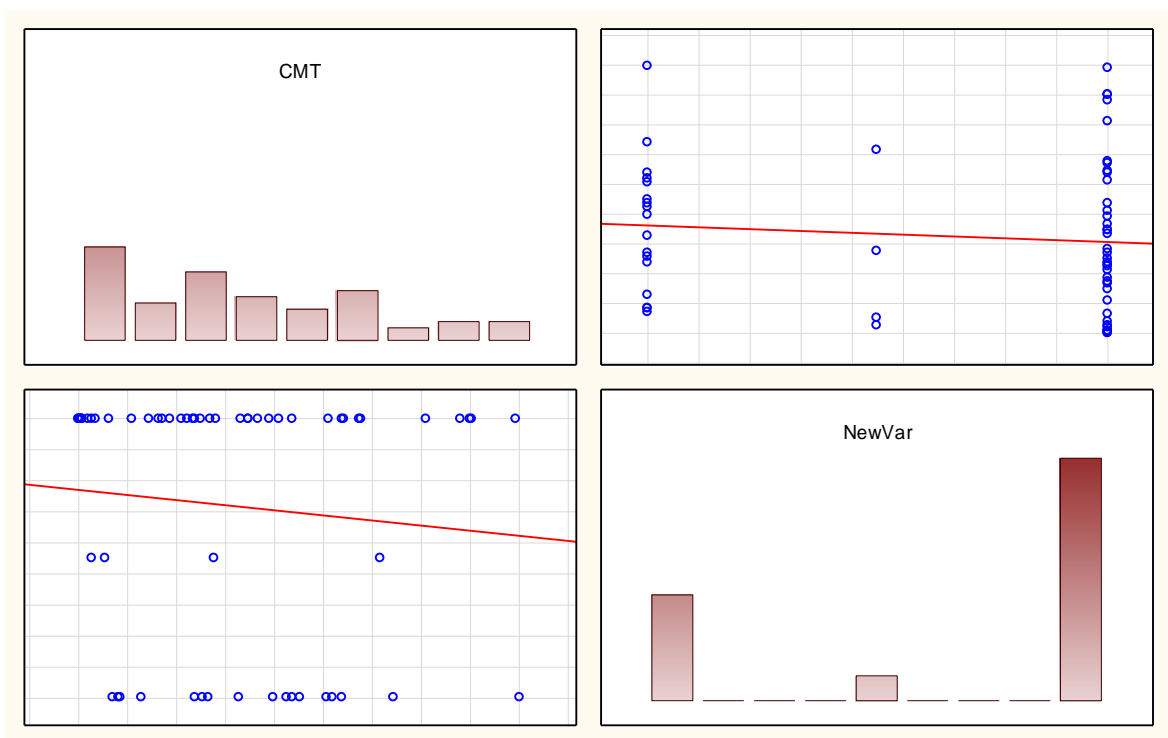
б. Втора група VA



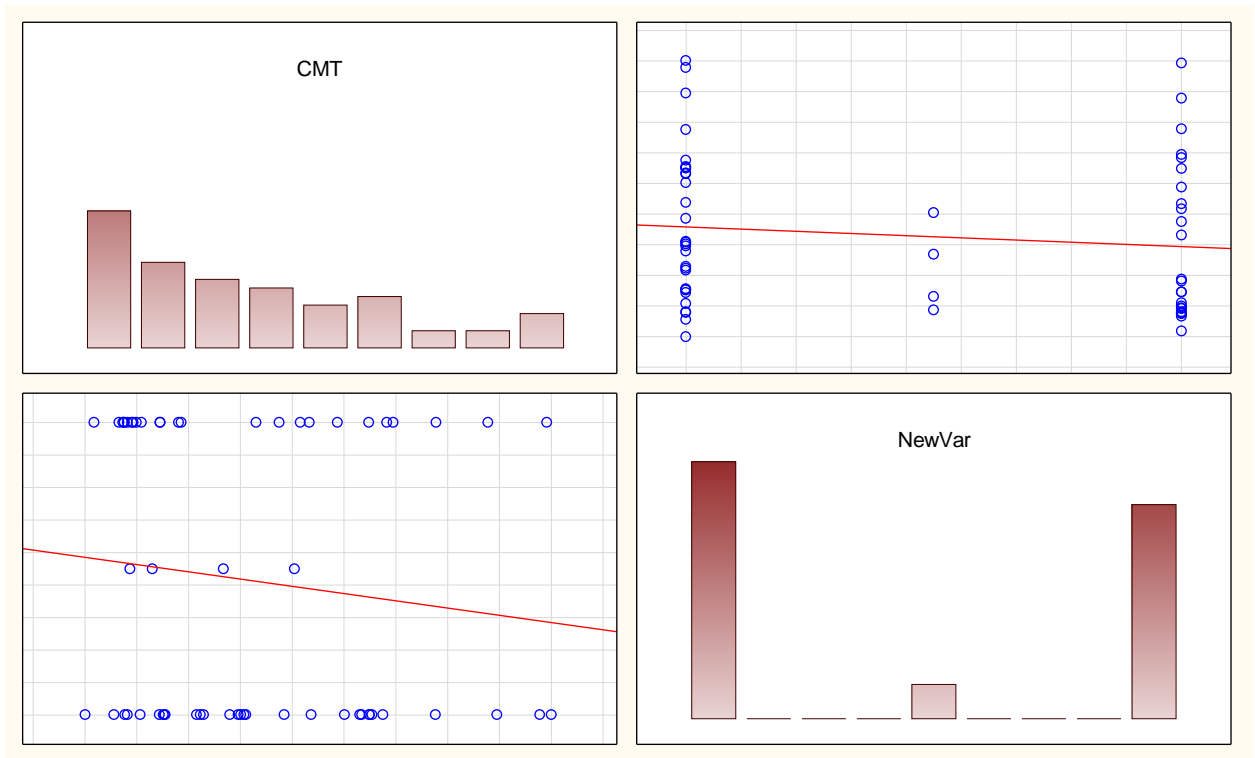
б. Трета група VA



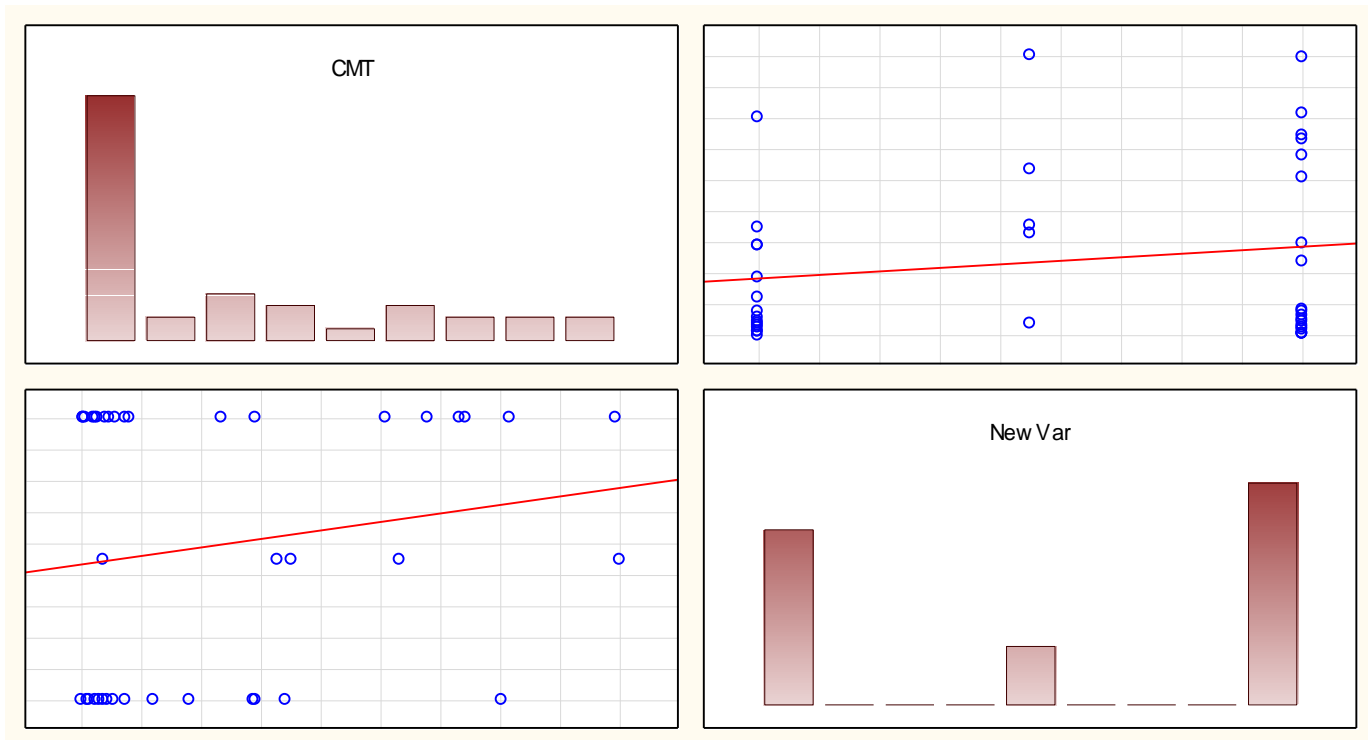
а. Прва група CMT



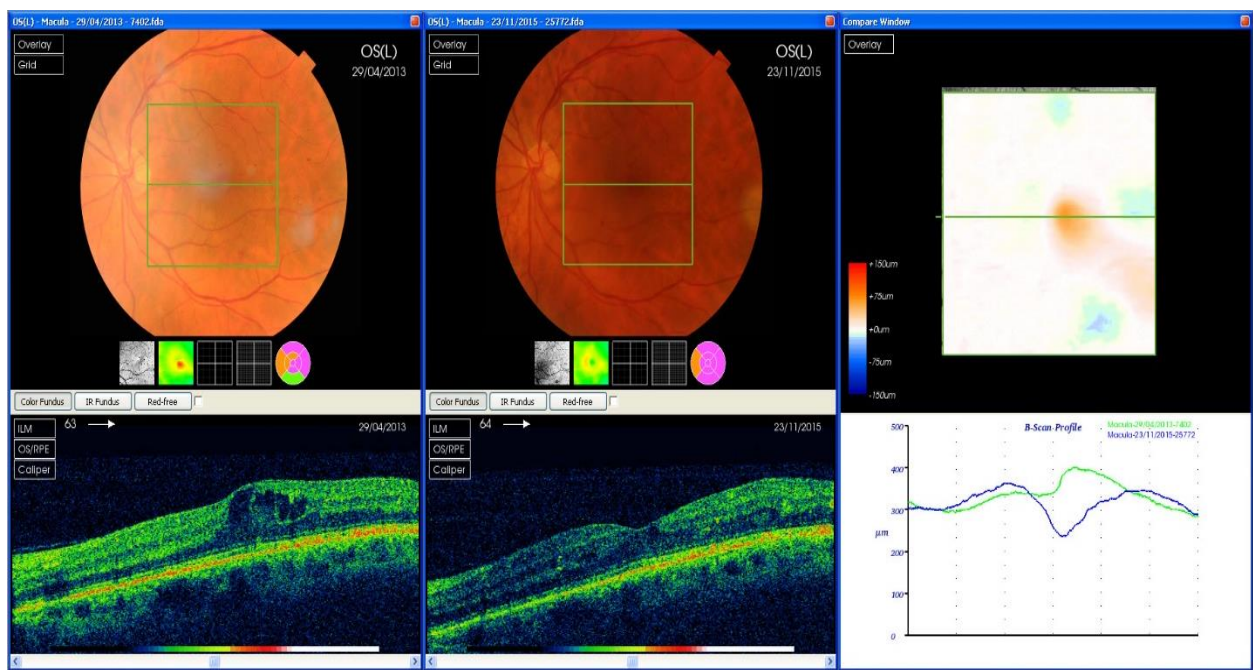
б. Втора група СМТ



в. Трета група СМТ

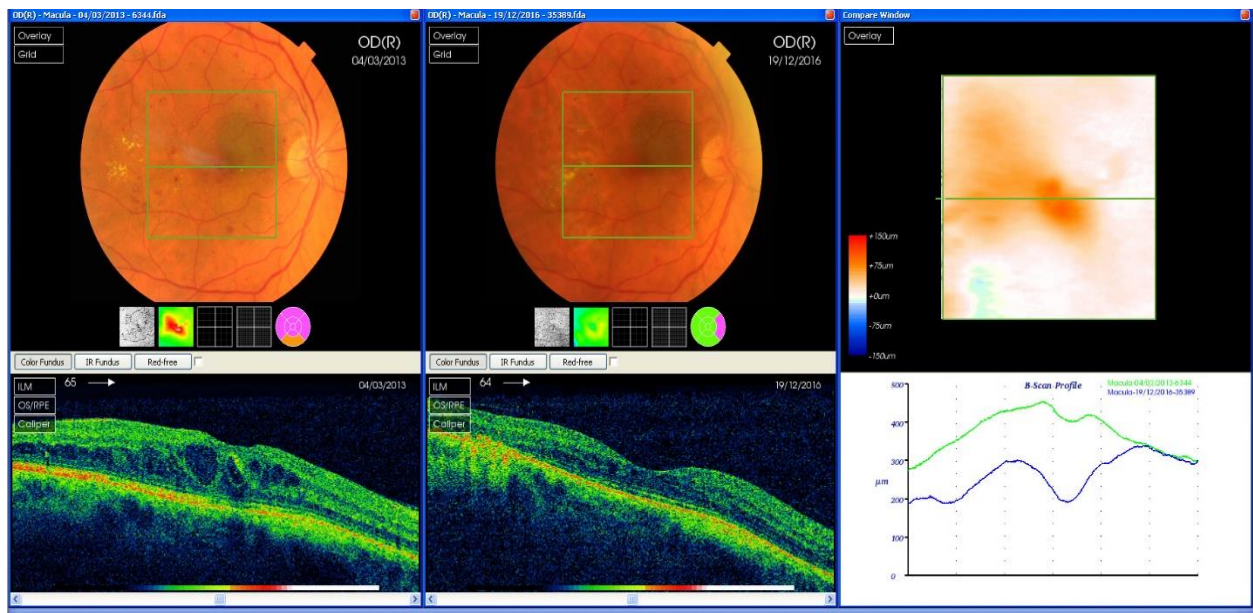


Несакан ефект од 120 пациенти кои примија Бевацизумаб (сам или во комбинација со ласер третман), се регистрираше само кај еден пациент, и тоа сериозна окуларна компликација, во форма на ендофталмитис. Пациентот беше од првата група, на возраст од 50 г., женски пол, кој прими 4 инјекции Бевацизумаб, прима терапија за покачен крвен притисок и за покачени вредности на липиди во крвта. Пациентката е девет години дијабетичар и е на инсулин.

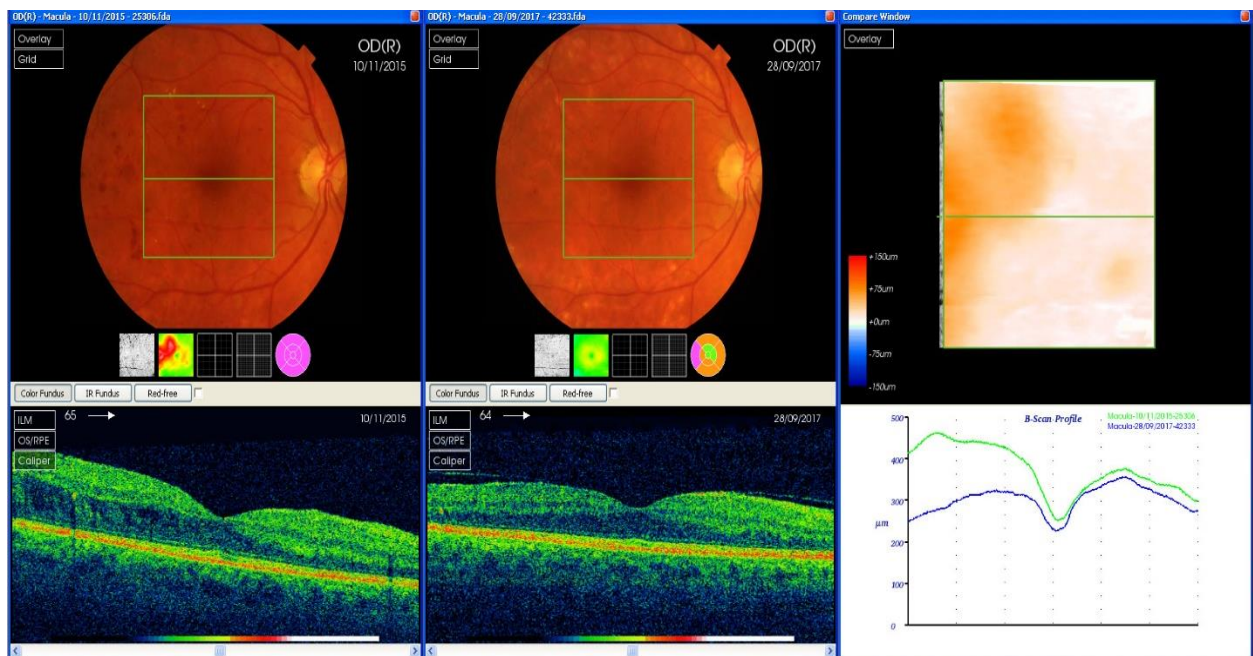


**Слика 21.** Приказ на компаративен наод на ОСТ кај пациент од **група I**, (4 x BCZ), фундус фото и графичонски приказ на двата наоди / пред и по терапија.





Слика 22. Приказ на компаративен наод на ОСТ кај пациент од група II (3 x BCZ + LFC), фундус фото и графички приказ.



Слика 23. Приказ на компаративен наод на ОСТ кај пациент од група III, (2 x LFC), фундус фото и графички приказ.

## 8. ДИСКУСИЈА

Хроничната хипергликемија и возраста предизвикуваат високо производство на слободни радикали и намалена моќ на антиоксидативниот одбранбен систем. (153)

Аскорбинската киселина има централна улога во антиоксидантниот одбранбен систем, функционирајќи како компонента на клеточната одбрана против кислородната токсичност и пероксидација на липиди предизвикани од слободните радикали при дијабетичните компликации. (154)

Аскорбинската киселина се оксидира во стабилна и нереактивна форма, а слободните радикали се сведени на вода и не предизвикуваат повеќеклеточна лезија (154).

Дефицитот на витамин Ц промовира промени на васкуларните ткива, и тоа: задебелување на внатрешната базална мембрана, акумулација во екстрацелуларниот простор поради намалена сулфатација, губиток на ендотелни врски со последователно зголемување на транскапиларниот проток и капиларната фрагилност, промени кои се јавуваат и кај дијабетичната микроангиопатија. (154)

Прикажани се податоци каде високи дози на витамин Ц се во корелација со реверзибилни знаци на ретинопатија, до нормализација на капиларниот отпор кај DM, потврдувајќи ја неговата антиоксидантна улога при лезии на крвните садови. Имено, антиоксидантите витамин Ц и супероксид дисмутаза (SOD) го претставуваат потенцијалот за позитивно влијание врз окуларните промени. (153)

Парадоксот во дијабетесот се нарекува „хипергликемична меморија“ и се однесува на постојана прогресија на микроваскуларните промени предизвикани од хипергликемијата за време на период по нормална гликемична хомеостаза. (153)

Студии на експериментални модели на очи на дијабетични кучиња потврдиле дека хистолошки нормални очи по 2,5 години изложување на покачена и одржлива гликемија, во периодот потоа при нормална гликемија, развиле DR.

Brownlee и Cols., сугерираат дека токму супероксидната митохондријална продукција индуцирана од хипергликемијата, односно од оксидативниот стрес се објаснување за појавата и развојот на компликациите за време на пост-хипергликемијата во услови на нормален гликемиски период (153), (154).

Поради својата митохондријална локализација, манган супероксид дисмутаза (MnSOD) е прва линија на одбрана против оксидативниот стрес. Ретиналниот пигментен епител (RPE), има високо ниво на MnSOD чие ниво се намалува при ретинални лезии.

Ин виво и ин витро студии укажуваат дека MnSOD има заштитна улога при развој на DR, бидејќи неговото зголемување во изолирана ретинална ендотелна клетка ги штити ретиналните капиларни клетки од оксидативен стрес предизвикан од гликоза и од клеточна апоптоза. (153)

Во патофизиологијата на формирањето на DME се вбројуваат неколку хипотези, и тоа: зголемување на производството на VEGF, посредници на ангиогенезата преку продукција на ендотелни клетки, миграција, пролиферација и создавање на VEGF-A како регулатор на окуларната ангиогенеза и васкуларна пропустливост. (155), (156)

= Ишемијата секундарно на хипоксијата ќе доведе до намалување на оксидацијата во мрежницата со вазодилатација и зголемување на хидростатскиот притисок;

= Хипергликемијата и лошата метаболична контрола предизвикуваат ендотелна дисфункција и васкуларна штета;

= Доаѓа до зголемување на хидростатскиот притисок врз основа на Старлинговиот закон, според разликите во притисокот на хематоретиналната бариера.

Ретиналната микроангиопатија и ретиналната невродегенерација доведуваат до хронично губење на внатрешните ретинални неврони и зголемување на фреквенцијата на нивната апоптоза. (157)

Неспорно најчестата причина за загубата на видната острина кај DR е појавата на дијабетичен макуларен едем (DME) (156) (157), иако не ретко доаѓа до пролиферативен облик на дијабетична ретинопатија. Сепак, доколку се следат тековните дијагностички процедури и последните препораки за третман ризикот од тешка загуба на видот би бил помал од 5 %.

Патофизиолошки, клучната улога на васкуларниот ендотелен фактор за раст (VEGF) и воспалителните цитокини во развојот на заболувањето, следствено доведоа до тоа да се започнат и анализи за проценка на ефектот од интравитреалната апликација на кортикостероидната терапија и анти-VEGF агенсите кај оваа популација на пациенти.

Впрочем следејќи ја временска линија на прогресија на главните пресвртници во областа на фармакотерапевтиката за DME, а потврдено преку клинички испитувања, придонесе за промена на парадигмата во управувањето на пациентите со DME, и нивно одобрување во терапевски цели за секојдневна офталмолошка примена.

Претходната стандардна грижа за пациентите со DME се фокусираше на спречување на понатамошното влошување на видот користејќи ласерфотокоагулација како третман, и кај релативно мал број пациенти со подобрување на видната острина.

Терапијата со VEGF-инхибиторите покажа дека може да се спречи, односно забави влошувањето на статусот на дијабетичната ретинопатија, како и потребата за панретинална ласерфотокоагулација во „множеството“ пациенти со DME, поставувајќи нови стандарди за грижа за истите. (156)

Еволуцијата на анти-VEGF терапија се следи уште во 1948 година, кога Михаелсон претпоставува дека дифузибилниот, и со хипоксија индуциран, ангиоген „фактор X“, бил одговорен за неоваскуларизацијата на ирисот и ретината од исхемија.

Децении подоцна, во 1989 г., е делумно опишан гликопротеин кој се нарекува фактор на васкуларна пропустливост, а понатамошното истражување го прошируваат разбирањето во тој правец. Бил изолиран ендотелен митоген од фоликулните клетки на хипофизата и именуван како васкуларен ендотелен фактор на раст. (158)

Ранибизумаб (RBZ-Lucentis) и Афлиберцепт (AFL-Eylea) се лиценцирани за употреба во Европската унија за третман на DME и NICE, ја одобрува нивната употреба кај пациенти со централна ретинална дебелина од  $\geq 400$  микрони на OCT наод. Нивната молекуларна структура и модифицираниот механизам на делување се оправданоста за далеку подобар и позадоволувачки ефект со очигледни резултати, наспроти Бевацизумабот (BCZ-Avastin) чија примена е „off label“, но единствен препарат пак достапен во јавното здравство.

Протоколот за третман со интравитреалните препарати може да варира меѓу специјалистите за ретина и за секој пациент. Нема ограничување на бројот на инјекциите кои пациентот може да ги прими во тек на терапијата, а повеќето пациенти бараат поголем број на инјекции во интервали обично за 4-6 недели.

Истовремено, важно е се да се истакне дека едно од главните дијагностички достигнувања во офталмологијата кон крајот на 20-от век е примената на OCT методот за задниот сегмент на окото, чиј успех се базира на две главни причини: прво, бидејќи окуларното ткиво е чисто и транспарентно и нуди светлосниот зрак да помине низ предниот и задниот сегмент на окото, и второ, големината на структурите се совпаѓа со типичниот опсег на слики и резолуцијата која ја дава овој метод.

Преку OCT методот се врши квантитативна проценка на промените на ретиналните слоеви, мерење на ретиналната дебелина и обем, се проценува прогресијата на

патолошкиот процес, а класификацијата на DME помага објективно да се квантифицира и следи степенот на промената на ретиналното ткиво.

Во скрининг програмите за DR веќе се користат дигитални ретинални фотографии, каде макулопатијата се проценува само преку стерео фундус фотографии.

Постојат варијации и физиолошки промени кај индивидуите, кои треба да се запазат во тек на интерпретацијата на наодите. Така Browning со сораб. во 2008 год., и подоцна Grover со сораб. во 2010 год., укажуваат за недостаток на врската меѓу ретиналната дебелина и возраста. Други откриваат за негативната корелација помеѓу ретиналната дебелина и возраста во сите 9 макуларни региони според ETDRS (105), (106), (107) Според Erikson & Alm, од 2009 год., истенчувањето на макулата со возраста кај 20-25 % е како резултат на истенчување на нервните влакна (NFL) и 75-80 % поради истенчување на други ретинални слоеви. Истовремено, се пријавени студии каде мажите имаат погуста ретина од жените. (108) Студиите на Browning, а потоа и Kely со сораб. во 2008 год. и Ooto со сораб., во 2010 год., покажуваат за присутност на расни разлики во дебелината на ретиналното ткиво. (108-110) Дебелината на мрежницата кај високо миопни очи (>6D) е со повисоко ниво во фовеа, но пониска во внатрешниот и надворешниот регион, во споредба со немиопни очи во студија на индивидуи со соодветна возраст. (111)

Докторската дисертација претставува ретроспективно - проспективна, интервентна, компаративна клиничка студија чија цел е да се оцени и да се спореди ефикасноста на фармаколошкиот третман на анти-VEGF препаратот Бевацизумаб (BCZ-Avastin®) и комбинираниот третман на Бевацизумаб плус ласерфотокоагулација (BCZ+LFC) во компарација со ласерфотокоагулацијата (LFC) како досега единствен терапевски модел. Пациенти (n=160) со дијагностициран непролиферативен облик на дијабетична ретинопатија со макулопатија, односно со дијабетичен макуларен едем, се евалвираа во три групи зависно од терапевскиот модел.

Faghihi со сораб. (160) спровеле иста студија, во траење од шест месеци, кај 40 пациенти (односно 80 очи). Секој пациент бил подложен на интравитреален третман, лекување со Бевацизумаб во едното око, а на другото со комбинирана терапија, Бевацизумаб со макуларна ласерфотокоагулација. На тој начин било запазено системските услови да бидат исти и во експерименталната и во контролната група, што е навистина препорачливо за една добра клиничка студија.

Студијата BOLT (Bevacizumab or Laser Therapy), во 2012 год. имала иста цел, но со подолг период за следење, односно за период од две години. (161)

DRCR net студијата пак, била дизајнирана да се спореди ефектот на две различни дози на Бевацизумаб, сам и во комбиниран третман.

Naritoglou со сораб. (162) Kook со сораб. (163), и Mehta со сораб. (164) во своите студии, вклучиле пациенти со резистентен DME, кои претходно биле безуспешно третирани со фокална и панретинална ласерфотокоагулација, витректомија со отстранување на внатрешната гранична мембрана (ILM) или третман со интравитреален кортикостероид-триамцинолон.

Имено, сите гореспоменати студии потврдуваат за добар одговор на терапијата со Бевацизумаб во споредба со останатите тераписки модели, во третманот за DME. (165) Меѓу другото, Faghihi и сораб. (160) заклучиле дека нема разлики помеѓу групата очи третирани со Бевацизумаб и групата очи третирани со комбинирана терапија. Истовремено, сугерираат дека во комбинираниот модел примената на ласерфотокоагулацијата треба да биде 2-3 недели по примарната апликација на анти-VEGF, со цел подобар консолидирачки ефект.

Lee со сораб. (166) покажале значителни придобивки во видната остринa по примена на ласертерапија, во интервал од 4 недели по последната инјекција. Комбинирана терапија пак во DRCRnet студијата не постигнала значително подобрување во споредба со третман базиран само на Бевацизумаб.

Докторската дисертација покажа исто така, дека ефектот на Бевацизумаб како монотерапија има значително добар ефект во поглед на подобрување на видната остринa, во однос на останатите две групи. Просечната видна остринa во првата група пред терапија изнесува  $0.29 \pm 0.2$ , додека по терапија  $0.49 \pm 0.3$ ; во втората група VA пред терапија изнесува  $0.38 \pm 0.2$ , а потоа  $0.45 \pm 0.2$  со што се следи дека најголемо темпо на пораст на видната остринa се регистрира во првата група, третман само со Бевацизумаб, за 67 %.

Во студијата беа евалвирани пациенти со NPDR со DME, со фовеа афектиран центар, со значително широк распон на видната остринa пред третманот, и промените беа значителни. Средната вредност за подобрување на видната остринa следеше од  $0,2 \pm 0.3$  во групата третирани со Бевацизумаб, и  $0,1 \pm 0.2$  во очите со комбиниран третман.

Разликата помеѓу почетните и крајните резултати според вредностите на Snellen изразени во децимални вредности во секоја група на пациенти се покажаа со статистичка значајност за  $p < 0,05$ .

Haritoglou со сораб., (162) Kook со сораб., (163) и Mehta со сораб., (164) во нивните студии каде анализирале ваков третман покажале резултати од 0,05 до 0.11 logMAR, чии резултати се пониски од нашите, веројатно, бидејќи вклучиле пациенти со перзистентен, хроничен едем.

Различниот степен на DR и DME и во оваа студија резултираше со различна потреба од интравитреални апликации на BCZ. Впрочем, бројот на администрираните дози е директно пропорционален со вредностите на CMT на OCT наодот, што укажува дека за потешки форми на едем е потребен подолготраен третман и поголем број на дози.

Администрацијата на интравитреалните инјекции беше 3 дози на BCZ во интервал од три месеци, а потоа третман по потреба (PRN), согласно клиничката слика на пациентот и според протокол и процена на офталмологот кој го водеше лекувањето, сè до моментот на добивање на задоволителни резултати.

Средното намалување на CMT во оваа студија за очите третирани само со Бевацизумаб ( $n=60$ ), изнесува  $104.0 \pm 135.5 \mu\text{m}$ , (пред терапија изнесуваше  $436.6 \pm 136.5$ , за да во текот се намали на  $382.6 \pm 136.4$ , а после терапијата вредноста беше најниска и изнесуваше  $332.6 \pm 135.5$ ) со во просек 3, 4 инјекции. Додека за очите кои беа третирани со комбиниран третман во втората група ( $n=60$ ) средната вредност на намалување на CMT изнесуваше  $96,3 \mu\text{m}$  што беше постигнато со примена во просек на 1, 8 дози. Разликата меѓу почетната и конечните средни CMT вредности во секоја група на пациенти се покажа статистички значајна за  $p < 0.001$ . Во третата група, кај очи третирани само со ласерска фотокоагулација ( $n=40$ ), намалувањето на CMT изнесуваше  $52,6 \mu\text{m}$ , што не беше статистички значајно.

Во студијата на Faghihi со сораб. (160) намалувањето на CMT во првата група на очи третирани интравитреално со Бевацизумаб (IVB) било  $40 \pm 38 \mu\text{m}$ , а во втората со комбиниран третман (IVB + laser)  $43 \pm 13 \mu\text{m}$ , и резултатите биле постигнати со 2,23 инјекции во првата група (IVB), односно 2,49 инјекции во втората група. Едемите биле многу благи во споредба со оваа студија, или CMT во почетната состојба за првата група (IVB) бил  $261 \pm 115 \mu\text{m}$  и за втората (IVB + laser)  $270 \pm 93 \mu\text{m}$ . (160)

Во оваа студија примарните вредности на CMT беа многу повисоки и тоа  $436,62 \mu\text{m}$  во групата на очи третирани само со Бевацизумаб,  $396.94 \mu\text{m}$  во групата на третирани очи

со комбинирана терапија, што може да го објасни подобриот одговор на третманот, од една страна, но и доцното индицирање на пациентите за третман, од друга страна.

Во студијата BOLT (161) средното намалување на СМТ во групата со Бевацизумаб изнесувало 146  $\mu\text{m}$  и 118  $\mu\text{m}$  при макуларната ласерфотокоагулација постигнато со администрација на 13 инјекции (9 во првата и 4 во втората година) и 4 макуларни ласер третмани (3 во првата и 1 во втората година).

Kumar и Sinha, ја проучуваат ефикасноста на терапијата постигната од 120  $\mu\text{m}$  преку две дози, на шест недели по шестмесечна анализа. Naritoglou со сораб., (162), Kook со сораб., (163) и Mehta со сораб., (164) прикажале подобрување на СМТ од 106-124  $\mu\text{m}$  и Arealo и соработниците во студијата PACORS за 111  $\mu\text{m}$ . (167)

Фокусирајќи се на групата на очи со комбинирана терапија (гр. II), ласерот направен по примена на примарна терапија со Бевацизумаб интравитреално даде подобри крајни резултати во споредба со примарно направен ласертретман (363,3 наспроти 323,0  $\mu\text{m}$ ) со статистичка значајност за  $p < 0,05$ . Просечната видна острина кај третманот примарно со ласер во втората група изнесува  $0.39 \pm 0.2$ , додека кај примарно со Бевацизумаб изнесува  $0.56 \pm 0.32$ . Според Mann-Whitney U-тест разликата на просечната видна острина по терапијата помеѓу групите кои имаа третман примарно со BCZ наспроти примарно LFC се покажа статистички сигнификантно за  $p < 0.05$ , а истото се отсликува и преку вредностите на СМТ на OCT наодите. Индексот на динамика на темпо на опаѓање изнесува 43,6 % во групата примарно со Бевацизумаб и 5,4 % за групата со примарен ласер третман. По ласерфотокоагулацијата како примарен третман, видната острина се влошува со статистичка значајност ( $p < 0,05$ ).

Во иранската студија на Faghihi со сораб. (26) BCVA била подобрена во првата група за 0.138 logMAR и 0.179 logMAR во втората, што е многу слично со постигнатите резултати во нашата докторска дисертација.

Во студијата спроведена од Roh со сораб. (168), се испитувало времетраењето по кое едемот повторно рецидивира, освен доколку терапијата не била повторена со нова анти-VEGF апликација. Па така, кај 24 пациенти (односно 31 око) од таа студија, едемот се повторил за 12 недели по почетниот третман, по што следел заклучок дека нови дози треба да се администрираат пред да дојде до регресија во наодот.

Во PACORS студијата, кај 16 очи (20,5 %) втора инјекција била администрирана, во просек за 13,8 недели (4-28 недели); 6 очи (7,7 %) добиле трета инјекција на просечен интервал од 11,5 недели (5-20 недели).



Овој тип на администрација бил кога едемот се повторувал, но подоцна други студии го дементираат тој став, и не се препорачувал како ефективен. (167)

Повеќето автори како Scott со сораб. (165), Haritoglou со сораб. (162), Kook со сораб. (163), Mehta со сораб., (164) и Kumar и Sinha (169) сугерираат да се избере модел за администрација на доза, воглавно со растојание од шест недели.

Во PACORS студијата (20), имале за цел да се утврди дали степенот на DR има влијание на сериозноста на DME и одговорот на третманот, каде третираните очи биле групирани согласно клиничкиот наод. Согласно ANOVA анализата не се покажала статистички значајна разлика во редукцијата на едемот во очите со NPDR и PDR.

Ниска вредност ( $r = 0,036$ ) на коефициентот на корелација на Пирсон помеѓу HgbA1c и разликата на вредноста на OCT пред и после третманот со VEGF не укажале на значајно важна врска меѓу нив. Во обете групи се забележало подобрување на CMT со статистичко ниво од 99 %, подобрување на BCVA има со статистичко ниво од 99 % кај умерен облик на NDPR, 95 % кај тешка NDPR и PDR со низок ризик. Во ласер групата немало подобрување, а видната острина била влошена во групата со тежок облик на NPDR-и кај PDR со низок ризик.

Во студијата Lee со сораб. имале за цел да ја прикажат корелацијата помеѓу степенот на намалување на макуларниот едем и типот на едемот (дифузен, цистоиден, едем со серозно ретинално одвојување и мешан едем), но ништо не се покажало статистички значајно. (164)

Во оваа студија исто така, беше направена компјутерска анализа преку статистички тестови со цел да се утврди кој тип на едем според OCT наодот и унифицираната класификација за DME согласно посочената класификација (The International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale, by the ICO 2002) најдобро реагираа и на кој тип тераписки третман. (152), (Табела 6)

Имено, според Spearman-овиот Rank Order Correlations помеѓу типот на едемот според OCT методот со ефектот на терапискиот третман преку промена на видната острина во првата група не беше регистрирана корелација (-0.054541, 0.029080), додека во втората група беше регистрирана статистички сигнификантна негативна корелација (-0.320407), или по третманот со BCZ сам или во комбинација со LFC, најдобар ефект беше постигнат кај цистоидниот макуларен едем. Истовремено, според Anova тестот разликите во сите три групи во однос на типот на едемот се покажаа со статистичка несигнификантност за  $p > 0.05$ . Според Tukey HSD тест разликата е статистички

сигнификантна за  $p < 0.05$  во првата група, односно помеѓу Serous retinal detachment наспроти останатите модалитети на типот на макуларниот едем (Diffuse macular edema, Cystoid macular edema и Posterior hyaloid traction). Кај комбинираниот третман, најголемо темпо на пораст во промената беше регистрирана кај цистоидниот макуларен едем (Cystoid macular edema), додека во третата група (само LFC) најголем ефект се забележа кај дифузниот макуларен едем (Diffuse macular edema) т.е. најдобро реагираше на терапијата преликувана преку видната острина.

Оправданоста на фокалната ласерфотокоагулација при третман на DME е да се ограничи васкуларната пропустливост преку серија на фокални ласер печати или мрежа од ласерски изгореници во регионите на дифузен дефект на хематоретиналната бариера. (123), (124) Студии потврдуваат дека панретиналната фотокоагулација (PRP) може да предизвика дополнително макуларен едем или да го влоши веќе постоечкиот, па оттука се препораките DME да се третира примарно, пред почеток на ласерскиот третман. (123), (протокол, Алгоритам 4)

Механизмот на ефектот од ласерската фотокоагулација не е добро познат, но се опишани можни теории, и тоа: уништување на фоторецепторите кои имаат изразена потреба за кислород; зголемена оксигенација на ретиналното ткиво; производство на цитокини TGF  $\beta$  и PEDF од стимулираниот RPE; намалување на површината на абнормалното истекување преку намалување на капиларната област која протекнува, и авторегулација со секундарно намалување на протокот што ќе резултира со намален едем. (125)

Студијата ETDRS потенцира дека фокална ласерфотокоагулацијата останува стандарден третман на DME, иако само 17 % од пациентите со почетна видна острина од 20/40 покажале подобрување, а останатите не реагираше на овој тип на терапија. Пред три децении била прикажана таа голема мултицентрична студија, (ETDRS) со цел да се процени улогата на LFC за спречување на губитокот на видот кај DME на речиси 4 000 индивидуи. (n=3928). Студијата опфатила различни пациенти, од оние без задебелување на ретината и најдобро коригирана видна острина (BCVA)  $\geq 20/40$  и оние со задебелување на мрежницата во прилог на CSME и значително слаб вид  $\leq 20/200$ . (193) Очите со CSME третирани со ласер имале пониски стапки на загуба на видната острина во споредба со контролните: 12 наспроти 24 %, на 3 години. Кај дифузниот едем, BCVA се подобрила кај 15 %, се влошила во 24 % и останала стабилна кај 61 %.

Целокупните резултати од студијата покажале дека фокал/грид LFC го намалила ризикот од умерен губиток на видот за 50 % кај пациентите со CSME по 3 год. следење. Всушност, ETDRS ја воспоставува фокал/грид ласер терапија како стандардна грижа за DME. Сепак, значителен број на третирани пациенти со ласер продолжиле да ја губат видната острината што довело до неоптимални резултати од овој третман. (170)

*Протоколот А* на DRCR.net студијата (n=263) ја демонстрира ефикасноста на модифицираната техника на ETDRS за директен фокал/грид ласер за DME.

Друга студија од страна на DRCR.net (*Протокол Б*) покажува дека 14 % од пациентите кои се лекувале со модифициран фокал/грид ласер имале подобрување во VA за  $\geq 15$  букви, а приближно 18 % намалување за  $\geq 15$  букви по двегодишно следење. (171) Со LFC се намалува ризикот за тешка загуба на видната функција од PDR за 50-75 %, доколку се изведе навремено, дури и кај пациенти со видна острината 20/20.

Важно е да се напомене дека ласер терапијата не ја спречува DR, и дека истата треба да се изведе пред да настане сигнификантно губење на видот. Целта е стабилизација на видот, а студии покажуваат дека кај повеќе од 70 % очи се постигнува тоа, кај 15 % има подобрување на видната функција, а кај 15 % и покрај соодветниот третман доаѓа до пад на видната острината. (124) Истовремено се следат и резултати од студии кои користеле микропериметрија со цел да се процени ретиналната функција и укажале на тоа дека ласер терапијата може да биде поврзана со влошување на макуларната функција која не може да се открие со рутинскиот BCVA тест на оптотип. (172), (173)

Во некои студии се дадени и препораки за примена на ласер фотокоагулацијата како третман. Имено, како прва линија е индицирана во терапија за DME со неинволвиран центар (173); за централен DME кај пациенти со добра видна острината (20/25 или повеќе) и добра гликемиска контрола (HbA1C 7% или помалку), препорака за примена на микропулсен ласер кога СМТ е околу 350  $\mu\text{m}$ ; кај пациенти со контраиндикација за интравитреални препарати (мозочен или срцев удар во последните 4 месеци, или со висок кардиоваскуларен ризик). (174)

Додека, како адјувантна терапија се препорачува кај интравитреални анти-VEGF или стероидни инјекции доколку има регресија на наодот на DME и покрај претходниот третман; три до шест месеци по претходна ласер апликација; кај DME кој не реагира целосно и документиран со OCT, по четири до шест интравитреални анти-VEGF инјекции или две до три инјекции на интравитреални стероиди; и секогаш кога

дебелината на ретината е помала од 400  $\mu\text{m}$ , со цел понатаму да се намали бројот на инјекции и да се одложи евентуалното повторување на DME. (173), (174)

Се потенцира дека SDM ласерот (Subthreshold micro pulse laser) е далеку поефективен од CW ласерот (Continuous wave) во намалување на дебелината на ретината и подобрување на клиничката слика за DME, бидејќи микропулсниот ласер не предизвикува хориоретинална штета и оттука води кон подобри анатомски резултати. (174) SDM го поместува ласерскиот бран во циклуси, давајќи им на ткивата време за ладење, наспроти CW кој ја зголемува температурата на ретиналното ткиво предизвикувајќи термички изгореници. (174) Сепак, и натаму се интензивира примената на CW ласерот, но со препорака да се аплицираат печати со низок интензитет и висока густина, т.е. многу ласерски апликации (околу 500) со моќ 100 m/sek, предизвикувајќи нежни изгореници распоредени во областите на едемот, а аваскуларната зона на фовеата да остане поштедена со маргина од најмалку 500  $\mu\text{m}$ .

Безбедноста и ефикасноста на Бевацизумаб (BCZ) за првпат се оценети во фаза II на мултицентричната DRICRnet студија. (Протокол H) (n = 121) (171)

Пациентите биле рандомизирани и тоа: група кои имале до пет фокал LFC од примарно ниво; 1,25 mg BCZ на почетокот и во 6-тата недела; 2,5 mg BCZ на почетокот и во 6-тата недела; 1,25 mg BCZ во почетокот и шам доза во 6-тата недела, или 1,25 mg BCZ на почетокот и 6-тата недела со дополнително направен LFC во 3-тата недела. Во споредба со групата со ласер, пациентите кои примиле 1,25 mg и 2,5 mg BCZ имале поголемо намалување на СМТ во 3-тата недела. Немало значајни функционални или анатомски промени, меѓу двете дози BCZ на краток рок. Но, се прикажало значајно намалување BCZ групата во споредба со плацебо (-95,7 наспроти + 34, 9  $\mu\text{m}$ , P = 0,012). Слични резултати биле повторени и од други слични испитувања во споредба со BCZ или LFC или триамцинолон за третман на DME. (171)

Студијата за Bevacizumab или ласерска терапија (BOLT) е рандомизирана клиничка студија која ја проценувала ефикасноста на BCZ кај пациенти со инволвиран макуларен центар DME (n = 80). (175) Во едната група, пациентите примиле макуларна LFC како почетен третман и повторно за неколку недели (16, 32 и 48) согласно упатствата на ETDRS. Во втората група, пациентите добиле BCZ како примарен третман, во 6-тата недела и 12-тата недела, и понатамошно аплицирање било повторено според протокол базиран на OCT анализите, при тоа максималниот број на аплицирани дози бил 9 инјекции за 12 месеци.

Во 12-тиот месец пациентите со BCZ имале значително повисоки резултати во однос на BCVA наспроти ласер третираните индивидуи (+8 наспроти -0,5 букви;  $P = 0,0002$ ). Имено, 31,0 % од пациентите добиле  $\geq 10$  букви во групата со BCZ во споредба со 7,9 % во групата со ласер ( $P = 0,01$ ). Намалување во СМТ споредбено  $-130 \pm 122 \mu\text{m}$  во BCZ групата до  $-68 \pm 171 \mu\text{m}$  во LFC групата ( $P = 0,06$ ). До 12-тиот месец, немало податоци за значителни системски несакани дејства од BCZ. (175) Резултатите од студијата за 24 месеци покажале подобрување во BCVA во BCZ групата значително повисоко во споредба на ласергрупата (+9 наспроти +2,5 букви,  $P = 0,005$ ). Просечен број на BCZ инјекции потребни за време на 24-месечниот период изнесувал 13.

Студијата BOLT ја поддржува долгорочната употреба на Бевацизумаб во тераписки третман на DME. (175)

*Студијата DRCC.net*, спроведувала голем број на потенцијални испитувања за да ја оцени улогата на BCZ за третман на перзистентен DME (т.е. DME рефрактерен на макуларна LFC). Спровеле мултицентрична студија правејќи компарација на трите антиангиогени агенси, Бевацизумаб, Ранибизумаб и Афлиберцепт за третман на DME од каде произлегува (*Протокол T*). (176) Истата била спонзорирана од „National Eye Institute“ и се смета за важна студија за третман на DME. Биле вклучени 660 пациенти со DME со инволвиран центар на 89 клинички места, а пациентите биле рандомизирани да примаат 2 mg AFL ( $n = 224$ ), 1,25 mg BCZ ( $n = 218$ ), или 0,3 mg RBZ ( $n = 218$ ) на секои 4 недели. (176) Во 12-тиот месец имало значително подобрување на BCVA во споредба со примарното ниво во сите три групи. Иако имало значителни предности на BCVA во AFL, не се сметало за клинички значајно во целокупната анализа. Групата со AFL добила помалку LFC третмани (41 %), во споредба со групата со BCZ и RBZ за време на двегодишното следење (64 % и 52 %, соодветно) Помалку инјекции биле потребни за време на втората година од следење во сите групи: 5, 6 и 6 во споредба со 10, 10 и 9 за AFL, BCZ, RBZ, соодветно.

Се покажало подобрување на VA од основната линија до две години кај сите групи, но резултатите со послаба видна острина биле подобри кај AFL во споредба со BCZ, но не во споредба со RBZ. (200) Впрочем, кога првичната загуба на BCVA била мала (20/40-20/32), немало значителни разлики меѓу студиските групи ( $P > 0,50$ ), но кога почетната BCVA резултат е  $< 69$  букви (приближно  $\leq 20/50$ ), BCVA подобрувањето било околу 4 линии (18,9 букви) со AFL, 3 линии (14,2 букви) со RBZ и 2,5 линии (11,8 букви) со BCZ ( $P = 0,0003$  за AFL наспроти RBZ и  $P = 0,0001$  за AFL наспроти BCZ).

Намалувањето на СМТ било поголемо кај AFL и RBZ во споредба со BCZ. (47) Покрај тоа, помал процент на пациентите на AFL имале потреба од ласерски третман за постојан DME во споредба со пациентите на Бевацизумаб и Ранибизумаб.

Антиангиогениот ефект на VEGF инхибиторите е релативно со сличен начин на дејствување во процесот на ангиогнезата, за BCZ, RBZ, и AFL, што ни дава за право денешната нивна примена да се темели на повеќебројни клинички студии.

Така READ-2 студија, за ефикасност на Ранибизумаб, ја додава комбинираната терапија како третман, и во првите 6 месеци од студијата, вкупно 126 пациенти со DME биле рандомизирани да примаат 0,5 mg RBZ на секои два месеци, фокал/грид LFC примарно и на секој три месеци, доколку е потребно, или комбинација од 0,5 mg и на почетокот и на крајот од третиот месец. (177) Просечната добивка во VA била значително поголема кај третманот монотерапија со RBZ (+7.24 букви), во споредба само со ласер (-0,43 букви). Комбинираната терапија не покажала разлика во споредба со другите терапевски модели, а СМТ бил намален за 50 %, 33 % и 45 %. (177) Во период од 3 год. по следењето значително подобрување во BCVA било поголемо во споредба со 24-месечните резултати во групата со RBZ (+10,3 букви). Имено, тригодишните резултати од комбинираната терапија покажале најголемо намалување на СМТ, поголема промена во однос на VA кај пациентите третирани со ласер, но не и кај RBZ, а биле потребни помалку инјекции од монотерапијата со RBZ. (177)

Ранибизумаб како монотерапија или комбинирана со ласерска терапија наспроти ласерска монотерапија за DME било анализирано и во RESTORE студијата. (178) Комбинираната терапија постигнала слични анатомски резултати во споредба со монотерапијата со Ранибизумаб, но било регистрирано помало подобрување на видната острина, со мала разлика во бројот на аплицираните дози.

REVEAL студијата за Ранибизумаб како монотерапија и/или комбинирано со ласер наспроти ласерот како монотерапија кај азиски пациенти со DME (177) покажала дека комбинираната терапија постигнала подобри резултати во смисла на анатомското решавање на едемот, со помалку дози инјекции, но слична промена на BCVA како кај монотерапијата, и без некоја статистичка значајност.

RETAIN студијата (177) подразбирала пристап за третирање и проширување (*T & E*), односно постепено се зголемувале клиничките посети и интравитреалните инјекции за да се постигне комплетна стабилност на BCVA. Оваа мултицентрична студија имала за цел да демонстрира инфериорност во однос на PRN третманот од основно ниво до

месечни апликации. Резултатите од втората година покажале тенденција кон подобри исходи во видната острина при третман комбиниран со ласер, наспроти само монотерапија.

RISE/RIDE студиите се двете кои потврдиле дека се постигнало значително намалување на дебелината на ретината во пределот на макулата, а ретинопатијата била постабилна во групата третирана со Ранбизумаб, наспроти третираните очи со ласер-фотокоагулација. (177), (179) LFC се покажала помалку ефикасна во подобрувањето на VA, иако 70 % од пациентите примале фокал/грид ласер во текот на првите 24 месеци од следењето, во споредба со 36 % за 0,3 mg RBZ и 18 % за 0,5 mg RBZ.

Впрочем сите студии: READ-2, RESOLVE, RESTOR и BOLT (175), (177), (179), покажале дека централно инволвираните едеми на макулата треба да се третираат со VEGF инхибитор, сам или во синергизам со фокален ласертретман.

DA VINCI (180) клиничка студија во фаза II, на 221 дијабетичен пациент, ја евалуирало безбедноста и ефикасноста на интравитреалниот AFL кај DME. Пациенти кои биле назначени да примаат 0,5 mg на секои 4 недели, 2 mg на секои 4 недели, тримесечни инјекции од 2 mg Aflibercept, а потоа по PRN (pro re nata regimen-апликација по потреба) протокол, или само ласерфотокоагулација.

Сите пациенти со AFL имале VA, во опсег од +9, 7 до +13 букви, додека пациентите во ласергрупата покажале пад во видот за 1 до 3 букви по едногодишно следење. Средното намалување на CMT во 4-те групи се движело од -165 до -227  $\mu\text{m}$  споредено со само -58  $\mu\text{m}$  во ласергрупата. (180)

VIVID/VISTA студиите (181) за интравитреална примена на AFL кај DME опфатиле 872 очи кои биле вклучени во две идентични фази: од фаза III испитување и рандомизирани со апликација на 2 mg AFL на секои 4 недели, петмесечни инјекции од 2 mg AFL, а потоа на секои 8 недели, или фокал/грид ласер. Средната VA била значително ниска во ласергрупата во споредба со двете групи со AFL. (181) Овие студии покажале значително лоши краткорочни резултати со ласер-третираните индивидуи со DME според VA.

Мултицентричната проспективна и рандомизирана студија ABC, со вклучен 131 пациент со аплицирање на три дози на BCZ во интервал од 6 недели, а потоа третман по потреба (PRN) покажала дека кај 32 % од пациентите со аплицираниот препарат имаат подобрување на видната острина за најмалку 15 букви со просечен број од 7 инјекции за 12 месеци. (182)

Други помали, ретроспективни студии забележуваат значително подобрување во VA користејќи протокол од три дози на BCZ потоа проследено со PRN протокол, базирани претежно на OCT наоди. Од друга страна пак, неколку ретроспективни студии покажале стабилизација или подобрување во VA со PRN протоколот за BCZ без потреба од фаза на одржување.

Ефектот од интравитреалната примена на BCZ кај DME, како што се покажа и во нашата студија е неспорен. Се резимира дека наведените супстанции се придонес во третманот на DME и на процесот на создавање на нови крвни садови кои ќе имаат катастрофални последици. Сепак, треба да се биде претпазлив со нивната примена, затоа што не делуваат еднакво кај сите пациенти. Истовремено и заради познатата улога на VEGF во преживување на нервните клетки на ретината и можната поврзаност на истите со клеточната смрт на фоторецепторите и Милеровите клетки кои се есенцијални во видната функција.

Од несакани ефекти од 120 пациенти кои примаа BCZ сам и/или во комбинација со ласерски третман, истите беа регистрирани само кај еден пациент од првата група, сериозна окуларна компликација, во форма на енд офталмитис и тоа кај жена на 50-годишна возраст. Несаканите ефекти, посебно сериозните окуларни се исклучително ретки што се утврдува и со паралела од други студии.

ANCHOR и FOCUS со траење од вкупно 48 месеци, по примени 3552 инјекции прикажале само еден случај на енд офталмитис.

Во COPERNICUS, последната студија каде се аплицира AFL, на 122 испитаници, немало ниту еден случај за појава на енд офталмитис. Секако, усовршувањето на технологијата на самата интервенција, и текот на процедурата се фактор повеќе за тоа. (183) Ниту во мултицентричната компаративна студија за RBZ и BCZ во студијата IVAN (184), не се јавил ниту еден случај на појавен енд офталмитис. Во CATТ студија, енд офталмитис се јавил по две од 5 449 инјекции (0,04 %) кај 599 пациенти третирани со RBZ, и после само четири од 5 508 инјекции (0,07 %) кај 586 пациенти со BCZ.

Други несакани ефекти како увеитис, одвојување на мрежницата, оклузија на ретинални венски садови или емболија, ретинални дупки и крвавења во стаклестото тело, исто така, се појавиле кај помалку од 1 % од пациентите. (149)

Ранибизумаб е рекомбинантно моноклонално антители кое содржи изведени сегменти и од глувци и човек, па кај одредени пациенти може да се развијат системски антители.



Така, во студијата ANCHOR се прикажани 3,9 % од пациентите со 0,5 mg на RBZ кои развиле антитела. Студијата MARINA пак, истакнува дека по следење од 24 месеци, кај 6,3 % од индивидуите кои примиле RBZ од 0,5 mg, се развиле антитела за RBZ. (149)

Имено, инјекциите генерално се сметаат за безбедни, но се прикажани и цереброваскуларни и кардиоваскуларни несакани ефекти.

Системските несакани ефекти се загрижувачки, бидејќи инхибиторите на VEGF инјектирани интравитреално можат да навлезат во општата циркулација и да компромитираат функции кои се потпираат на ефектот на VEGF надвор од окото, како на пример, заздравување на рани и формирање на нови крвни садови околу срцето или мозокот во случаи на исхемија. (151)

Дијабетичната ретинопатија е компликација проследена со нарушување на видната острина, но зголемена инциденција и ризик за морбидитет и морталитет од системските васкуларни компликации. DR може да се смета како индивидуален маркер за васкуларни заболувања, неинвазивен критериум за микроангиопатски нарушувања. Денес фундус фотографиите во светот наоѓаат примена за процена на кардиоваскуларниот ризик кај дијабетичарите, како и за преоперативна процена на планирани елективни процедури на кардијална реваскуларизација. (185) Имено, присуството на ретинопатијата, само по себе, значи зголемен ризик од морталитет, а студии ја покажале и квантитативната поврзаност меѓу тежината на изразеност на DR и стапката од појава на исхемична болест на срцето и миокарден инфаркт. (185) (186)

Според големата популациона студија во Америка, WESDR на испитаници со DM 2 се покажало дека и непролиферативниот и пролиферативниот облик се поврзани со 34-89 % поголем ризик за смртност по 16-годишно следење. (185) Кај индивидуи со DM 1 оваа поврзаност не е толку изразена, но коегзистенцијата на нефропатијата е главна одредница за преживување на овие пациенти. (185)

ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study) студијата проспективно вклучувајќи 1 617 индивидуи со DM 2 на средна возраст покажала дека присуството на ретинопатија кај болните со DM 2 има двојно зголемен ризик за појавување на инфаркт, тројно повеќе за фатално коронарно заболување на срцето и четирикратно повеќе за срцево нарушување и тоа независно од времетраењето на дијабетесот, гликемиската контрола, липидниот статус и пушењето. Истите параметри не се потврдиле во корелација кај пациентите со DM тип 1.

Пронајдена е синергистичка интеракција помеѓу присуството на ретинопатијата и присуството на MRI дефинирани лезии на белата мозочна маса за развој на клинички мозочен удар. Имено, испитаниците кои имале само ретинопатија или само лезии на MRI имале двојно поголем ризик за појава на мозочен удар, т.е. дијабетичните индивидуи со DR и промени на MRI биле со 18 пати поголем ризик за истата појава.

Тргнувајќи од овие потврдувања, студиите пропагираат дека кај индивидуи со DR, со изразена дискрепанца на клиничката слика обострано имаат потреба од доплер сонографија на каротидни артерии и невролошки преглед, со цел да се превенира исходот. (186)

Добрата гликемиска контрола при дијагностицирање на дијабетесот е од круцијална важност, изразено преку нивото на HgbA1C. Се покажало дека вредностите на HgbA1C уште во текот на првата година од болеста се поврзани со последователниот развој на дијабетичната ретинопатија. (187)

DCCT студијата експлицитно потенцира на корелација меѓу нивото на шеќерот во крвта и развојот на микроваскуларните промени на ретината, сугерирајќи нивото на HgbA1C да биде меѓу 6-7 %. (187) ADA студијата е поригорозна и смета дека треба да изнесува 6 %, додека пак UKPDS го потврдува значењето на хипергликемијата, хипертензијата и хемодинамските промени како значајни фактори во развојот и прогресијата на заболувањето. (188) DCCT и UKPDS потенцираат дека гликемиска контрола со HbA1C до 7 % го намалува ризикот од развој и прогресија на DR. Лошата компензираност на дијабетесот, со високи вредности на гликемијата, и некавалитетниот стил на живот, се клучни во крајниот исход за развој на компликации.

Во DCCT за DM 1 кој интензивно бил третиран и со средна вредност за HbA1c од 7,2 % се покажало дека инциденцијата на DR и прогресијата се намалила за 76 % (95 % CI 62-85 %) и 54 % (95 % CI 39-66 %), соодветно, во споредба со оние на кои просечната вредност за HbA1C била 9.1 %. (189) Индивидуите со DM, во UKPDS покажале намалување на DR за 25 %, вклучувајќи ја и потребата за ласертретман. (190) За секој 1 % намалување на HbA1C, имало намалување за 40 % во развојот на DR, 25 % во прогресијата, 25 % во потребата за ласертерапија и 15 % за слепило кај луѓе со дијабетес. Всушност интензивната гликемиска контрола ја намалува инциденцијата на DME за 58 %. Овие ефекти се потврдиле како долготрајни поради метаболичката меморија, со исто така „наследен ефект“.

Тоа е термин кој се користи за да се опишат поволните ефекти од непосредниот интензивен третман на хипергликемијата со постојана корист во однос на резултатите во тек на многу години, без оглед на гликемијата во подоцнежниот тек на дијабетесот. Се претпоставува дека нормализацијата на почетокот на гликемијата може да ги запре патолошките процеси индуцирани од хипергликемија, поврзани со зголемен оксидативен стрес и гликација на клеточните протеини и липиди. (191)

Во студија за контрола на кардиоваскуларниот ризик кај дијабетес, интензивната контрола на HbA1C (со средна вредност од 6,4 %) ја намалила прогресијата на DR од 10,4 % на 7,3 % во текот на 4 години. Сепак, резултатите можат да носат ограничена клиничка релевантност, како што авторот ја дефинирал прогресијата на DR и овој наод се покажал само за тие со блага непролиферативна ретинопатија. (191)

Тесната гликемска контрола, сепак, има два потенцијални негативни ефекти - рано влошување на DR и хипогликемични напади. (192) Од друга страна, интензивното лекување исто така, е поврзано со трикратен ризик од хипогликемија во споредба со конвенционалниот третман. (193) Инциденцијата на тешка хипогликемија се зголемила за 9,1 епизода на 100 интензивно третирани пациенти. (193)

Сепак, мултицентричното испитување во ADVANCE на вклучени над 10 000 пациенти со DM 2 не покажало зголемување на ризикот од смрт поврзан со интензивниот третман. Студијата покажала дека прагот на HgbA1c за макроваскуларни промени и смрт изнесувал 7 %, додека за микроваскуларни промени бил 6,5 % (194). Над ова ниво, ризиците значително се зголемувале и тоа на секои 1 % повисоко ниво на HgbA1c било поврзано со 38 % поголем ризик од макроваскуларни промени, 40 % поголем ризик од микроваскуларни промени и 38 % поголем ризик од смртност (сите  $P < 0.0001$ ). Од друга страна, немало докази за постигнување дополнителна корист во намалувањето на макро и микроваскуларните компликации под нивото, ниту пак јасен доказ за штета. Затоа, од клучно значење е постепено да се оптимизира нивото на HgbA1C, со цел да се постигне ниво од 6,5 – 7 % како долгорочна цел за управување, за да се намали појавата на макро- и микроваскуларни компликации од DM. (187), (188)

Различни студии објавуваат неконзистентни резултати за ефектот на нивото на липиди врз развојот и прогресијата на DR и DME. (194-198)

DCCT покажува дека сериозноста на DR корелира со зголемување на вредноста на триглицеридите и обратно, со липопротеинот со висока густина HDL кај DM 1.

Истовремено, Мултиетничката студија за атеросклероза (MESA) потенцира дека нема значајна поврзаност помеѓу вкупниот холестерол и DR. Впрочем, триглицеридите биле прикажани во значителна корелација со присуството на DR, а HDL со DME. (187-197)

И покрај неколкуте епидемиолошки студии кои не покажаа дека КР е конзистентен фактор на ризик за појава на DR и нејзина прогресија, (198) повеќекратните рандомизирани контролни испитувања (RCTs) покажаа корист од контролата на КР како главен модифициран фактор за инциденцијата и прогресијата на DR.

UKPDS е првата рандомизирана контролирана студија која ја покажа важноста на овој параметар. Вкупно 104 пациенти со DM тип 2, со хипертензија биле рандомизирани во интензивна контрола на КР (систолен/дијастолен BP: < 150/85 mm/Hg) наспроти конвенционална контролна група (BP: < 180/<105 mm/Hg). По деветгодишно следење, пациентите со тесна контрола на КР имале намалување на ризикот за прогресија на DR за 34 % и намалување на видната острина за 47 %. Се покажало дека зголемувањето на систолниот КР за 10 mm/Hg било во корелација со зголемен ризик од DR за 10 % и ризик за PDR или DME за 15 %. Истовремено, антихипертензивните лекови кои се насочени кон ренин-ангиотензин систем, вклучувајќи антагонисти на ангиотензин II рецептори Candesartan (199), (200) и Losartan (201) и инхибитор на ангиотензин-конвертирачки ензим, Enalapril (201), покажале дополнителна корист при забавување на прогресијата на DR, независно од нивните хипотензивни својства.

Сепак, покрај конфликтните резултати објавени за ефектот од крвниот притисок врз инциденцијата и прогресијата на DR, клучно е лекарите од примарната здравствена заштита да го следат и да го оптимизираат КР кај пациентите со дијабетес, со цел да се спречат компликациите поврзани со DM на долг рок. (199-203)

Нашите испитувања не беа конкретни во таа насока, но би се потенцирало дека во трите групи во најголем процент (70,0 %) пациентите примаа антихипертензивна терапија. Процентуалната разлика која беше регистрирана помеѓу примањето и непримањето на антихипертензивната терапија се покажа статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Difference test,  $p=0.0000$ ). Истовремено, во трите групи процентот на пациенти кои земаа терапија за дислипидемија изнесуваше 55,0 % и 50,0 % што се покажа статистички несигнификантно за  $p < 0.05$ .

Сепак, и вака прикажаните статистичките анализи укажуваат на корелација меѓу микроваскуларните компликации во опсег на DR со присуство на постоечката хипертензија и хиперлипидемија.

Да резимираме, образложението за тековниот тренд за користење на комбинирана терапија се базира на брзо обновување на макуларната анатомија рефлектирана врз видната острина, и резултат на брза VEGF инхибиција (ефект на Bevacizumab) поврзана со долгорочните ефекти на ласерот (кој ја намалува потребата од инјекции) поради одржливи анти-VEGF ефекти на веќе присутни ласерски лузни.

Ласерфотокоагулацијата, и покрај тоа што има можеби „побавен ефект“ од антиангиогените препарати, сепак тој е „подолготраен“. Дава стабилизација на видната острина, го намалува бројот на потребните инјекции, а во синергиско дејство како адјувантна терапија ја намалува потребата секундарно, бидејќи брзиот ефект на антиангиогено „сушење“ на макулата го намалува интензитетот на потребниот ласер.

Оваа студија покажа дека континуираната администрација на антиангиогениот препарат BCZ, даде очигледно подобрување во VA во тој релативно краток период на следење. LFC резултираше со значително намалување на бројот на инјекции и клинички посети. Се очекува при подолгорочно следење и третирање да се потврдат препораките на Европската асоцијација на ретинални специјалисти (EURETINS, 2017) и протоколите за примена на комбинираниот третман кај пациентите со DME.

Паралелно, следејќи ги последните упатства на светско ниво се потенцира клучната потреба за превенција и секако на навремен терапевтски третман. (203)

Според American Diabetes Association (ADA) и American Academy Ophthalmology (AAO), возрасните и децата на  $\geq 10$  г. со DM 1 треба да имаат почетна, сеопфатна проверка на очите од офталмолог во рок од 5 години од поставување на дијагнозата.

Иницијален офталмолошки преглед треба да вклучува проширен преглед и следење, најмалку еднаш годишно во присуство на кој било облик на DR (NPDR, PDR, DME).

Бремени жени со претходно постоечки DM треба да се прегледаат на дилатирани зеници, во првиот триместар и да се контролираат во текот на цела година, како и во првата година по породувањето. (203)

За жените кои развиваат гестациски DM, не е потребен офталмолошки преглед во тек на бременоста, бидејќи тие немаат зголемен ризик за развој на DR.

Исландскиот модел, кој е пионер во воведувањето на скрининг програмата, го прилагодува интервалот на клинички посети на период од 6 - 60 месеци зависно од индивидуалниот ризик, земајќи го предвид нивото HbA1C, систолниот крвен притисок, типот на дијабетесот, фазата на дијабетичната ретинопатија и времетраењето на дијабетесот.

## 9. ЗАКЛУЧОК

1. Во однос на видната острина по групи, кај очи со тераписки модел монотерапија со Бевацизумаб (IVB) се покажа пораст за 67 % од основната BCVA, како и компаративно значителна придобивка во однос со останатите групи, соодветно 34,2 % во групата со комбиниран третман (IVB+LFC) и 22,5 % во групата со ласер терапија (LFC).

Разликата помеѓу почетните и крајните резултати на BCVA во секоја група е со статистичка сигнификантност за  $p < 0,05$ .

2. Антиангиогениот ефект на Бевацизумб овозможува континуирана регресија на макуларниот едем по последователни интравитреални апликации, изразена квантитативно преку намалување на централната макуларна дебелина.

Се постигна значителен пад на СМТ во групата само на Бевацизумаб со 23,8 %, наспроти останатите две групи 11,8% (IVB+LFC), односно 11,6 % (LFC). Разликата меѓу почетната и конечните средни СМТ вредности во група I и II има статистичка значајност при  $p < 0.001$ , наспроти во очите третирани само со LFC (за 52,6  $\mu\text{m}$ ), што се покажа како статистички значајно.

3. Бевацизумаб како прва линија на третман дава подобри резултати во споредба со примарно направената ласерфотокоагулација. Подобрувањето на BCVA по терапијата примарно со BCZ наспроти LFC се покажа статистички сигнификантна за  $p < 0.05$ .

Индексот на динамика со темпо на опаѓање е значителен, односно се доби пад во СМТ за 363,3  $\mu\text{m}$  (43,6 %) кај групата примарно со Бевацизумаб, а за 323,0  $\mu\text{m}$  (5,4 %) кај групата со примарно направен ласер третман.

4. Разликата во процентуалната застапеност помеѓу бројот на примени инјекции е статистички сигнификантна како монотерапија во однос на комбинираниот третман. Бројот на администрираните дози е директно пропорционален со вредностите на СМТ и времетраењето на третманот.

5. ОСТ претставува супериорна дијагностичка метода, кој овозможува објективна компаративна анализа, квантитативна и квалитативна процена на прогресијата на патолошкиот процес и евалуацијата на терапискиот тек.
6. Степенот на гликемиската изложеност евалвиран преку концентрацијата на HgbA1C и мултиплициран со времетраењето на дијабетесот е доминантен фактор асоциран со прогресијата на DR. Просечното траење на DM во целата група изнесува  $13.8 \pm 7.0$  г., со статистичка несигнифи-кантност меѓу групите, а во корелација со веќе потврдени анализи во досегашни студии за времетраењето на дијабетесот и појавата на компликации меѓу 10 -15 години.
7. Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу пациентите со и без антихипертензивна терапија се покажа со статистичка сигнификантност за  $p < 0.05$ .
8. Во однос на несканите ефекти во студијата беше регистриран само еден случај со сериозна окуларна компликација, во форма на енд офталмитис, со што се потврди дека интравитреалната примена на Бевацизумаб е инвазивна процедура со потенцијални окуларни и системски компликации кои се исклучително ретки доколку се следат пропишаните протоколи.
9. Докторската дисертација потврди дека во терапискиот третман на пациентите со DME со фовеа-инволвиран центар, интравитреалната антиангиогена терапија со Бевацизумаб има значителна ефикасност, и како монотерапија, и во комбиниран третман со ласерфотокоагулација.

## 10. РЕФЕРЕНЦИ

1. Yildirim Z, Ucgun NI, Kilic N, Gursel E, Sepici-Dincel A, et al. Antioxidant enzymes and diabetic retinopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1100:199- 206.
2. Siemianowicz K, Gminski J, Telega A, Wójcik A, Posielezna B, Grabowska-Bochenek R, Francuz T. Blood antioxidant parameters in patients with diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Medicine* 2004; 14:433-437.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
4. World Health Organization, *Global Report on Diabetes*. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016
5. American Diabetes Association. *Diabetes Basics*. Available from: [http://www. diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/](http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/) (accessed 27th July 2013)
6. *Diabetes in the UK 2010: Key statistics on diabetes*. Diabetes UK. 2010
7. Gangwani RA, Lian XJ, McGhee SM, Wong D., Li Kenneth KW, Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J* 2016; 22:486–95 DOI: 10.12809/hkmj164844
8. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian journal of ophthalmology* 2012; 60(5):428-31 10.4103/0301-4738.100542.
9. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-36 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321; 405–412
11. *National Diabetes Statistics Report, 2017 (from the CDC)* (PDF, 1.35 MB) Provides statistics about diabetes in the United States
12. Stitt A, Lois N, Medina R, et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clinical Science*. 2013; 125; 1-17
13. 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



14. Williams R, Airey M, Baxter H. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: A systematic review. *Eye*. 2004; 18; 963-83.
15. Malone J, Morrison A, Pavan P, et al. Diabetic Control and Complications Trial: Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 200; 124; 522-6.
16. Maturi RK, Walker JD, Chambers RB. *Diabetic retinopathy for the comprehensive ophthalmologist*, second ed. ISBN-13: 978-0-9821472-2-1
17. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2003; 26; 1258-64.
18. Klein R, Klein B. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010; 59; 1853-60.
19. Tarr J, Kaul K, Chopra M, et al. *Pathophysiology of Diabetic Retinopathy*. ISRN Ophthalmology. 2013; 343560
20. Errera FI, Canani LH, Silva ME, et al. Functional vascular endothelial growth factor -634G > C SNP is associated with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study in a Brazilian population of European ancestry. *Diabetes care* 2007; 30: 275-9. PubMed |
21. Suganthalakshmi B, Anand R, Kim R, et al. Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Molecular vision* 2006; 12: 336-41. PubMed
22. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. 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(4), 520-526
23. Harvey JN. The influence of sex and puberty on the progression of diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 2011; 54(8), 1943-1945
24. Muni RH, Kohly RP, Lee EQ, Manson JE, Semba RD, Schaumberg DA. Prospective study of inflammatory biomarkers and risk of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *JAMA ophthalmology* 2013; 131: 514-21. PubMed |
25. Nguyen T, Alibrahim E, Islam F, et al. Inflammatory, haemostatic and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009; 32; 1704-9.
26. West S, Groves D, Lipinski H, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med*. 2010; 27; 423-30

27. Arnold E, Rivera J, Thebault S, et al. High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibins. *Diabetes*. 2010; 59: 3192-7.
28. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Survey of ophthalmology* 2012; **57**: 347–70.
29. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; **37**: 278-85 | PubMed |
30. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2003; **110**: 941–7. CrossRef | PubMed |
31. Cikamatana L, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Wang JJ. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)* 2007; **21**: 465–71. PubMed
32. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34–40
33. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996; 103(11): 1815-1819
34. Leslie RD, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982; 31: 19–21.
35. Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop PH, FinnDiane SG. Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008; **57**: 2176–80. CrossRef | PubMed |
36. Looker HC, Nelson RG, Chew E, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007; **56**: 1160–6. CrossRef | PubMed |
37. Zhang X, Gao Y, Zhou Z, Wang J, Zhou Q, Li Q. Familial clustering of diabetic retinopathy in Chongqing, China, type 2 diabetic patients. *European journal of ophthalmology* 2010; **20**: 911–8. PubMed |
38. Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *International ophthalmology clinics* 2009; 49: 35–52. CrossRef | PubMed
39. Ng DP. Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. *Journal of ophthalmology* 2010; **2010**. CrossRef.
40. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009; 58: 2137–47. PubMed

41. Huang YC, Lin JM, Lin HJ, et al. Genome-wide association study of diabetic retinopathy in a Taiwanese population. *Ophthalmology* 2011; 118: 642–8. | PubMed |
42. Grassi MA, Tikhomirov A, Ramalingam S, Below JE, Cox NJ, Nicolae DL. Genome-wide meta-analysis for severe diabetic retinopathy. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 2472–81.
43. Hirsch IB, Brownlee M. Beyond haemoglobin A1C — need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA* 2010; 303:2291-2
44. Ferris III FL, Chew KY, Hoogwerf HJ. Serum lipids and diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1291
45. Chew EY. Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. *Curr Op Ophththal.* 1997; 8:59-62
46. Hypertension in Diabetes Study (HDS). II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993; 11:319-25
47. The Diabetes Control, Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084–1091
48. Persidsky, Y., Ramirez, S.H., Haorah, J. & Kanmogne, G.D. (2006). Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuro-immune Pharmacol*, Vol.1, No.3, pp. 223-236, ISSN 1557-1904
49. Pardridge, W.M. (1999). Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol*, Vol.5, No.6, pp. 556-569, ISSN 1355-0284
50. Stewart M.W. (2017) *The Diabetic Retina: Anatomy and Pathophysiology*. In: *Diabetic Retinopathy*. Adis, Singapore
51. Aiello LM, Perspectives on diabetic retinopathy, *Am J Ophthalmol.* 2003 Jul; 136(1):122-35 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834680#>
52. Peter j watkins (2003): *ABC of diabetes*. 2nd ed., London: BMJ Publishing Group Ltd, pp. 1-7.
53. Leonid Poretsky (ed) (2009): *Principles of Diabetes Mellitus*. NY: Springer 208-210
54. American Society of Retina Specialists Preference and Trends (PAT) Survey 2013 (<http://www.asrs.org/asrs-community/pat-survey>)

- 
55. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(12): 1538-44.
56. Golubovic M., Shekerinov N. Current view in the pathogenesis and progression of diabetic retinopathy. *Medicus* ISSN1409=6366 UDC 61 Vol22. (2).2017
57. Yang Y, Andresen BT, Yang K, Zhang Y, Li X, Wang H. Association of vascular endothelial growth factor -634C/G polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic Han Chinese. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235(10): 1204-11.
58. Zou L, Lai H, Zhou Q, Xiao F: Lasting Controversy on Ranibizumab and Bevacizumab. *Theranostics* 2011; 1:395-402.
59. Ozaki H, Okamoto N, Ortega S, Chang M, Ozaki K, Sadda S, Viores MA, Derevjani N, Zack DJ, Basilico C, Campochiaro PA.: Basic fibroblast growth factor is neither necessary nor sufficient for the development of retinal neovascularization. *Am J Pathol* 1998; 153: 757–765
60. Moriarty P, Boulton M, Dickson A, McLeod D. Production of IGF-I and IGF binding proteins by retinal cells *in vitro*. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 638–642
61. Hinton DR, Spee C, He S, Weitz S, Usinger W, LaBree L, et al. Accumulation of NH<sub>2</sub>-terminal fragment of connective tissue growth factor in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004; 27(3): 758-64.
62. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Dohmen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNFalpha suppression. *FASEB J*. 2002; 16(3): 438-40.
63. Gamble JR, Drew J, Trezise L, Underwood A, Parsons M, Kasminkas L, et al. Angiotensin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent *in vitro* and targets cell junctions. *Circ Res*. 2000; 87(7): 603-7.
64. Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I, Yo Y, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J, Ogihara T: Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 138–142
65. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, Miyagi M, Youngman E, Mori K, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(3): 821-9.

66. Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Okamoto T, Takeuchi M, Makita Z. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation end product-induced injury through its antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 296(4): 877-82.
67. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14(6): 561-6.
68. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003; 52(4): 942-7
69. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocytederived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001; 103(8): 1057-63.
70. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 130(8): 671-80.
71. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V, Bingol N, Ozdemir IC. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care.* 2000; 23(3): 371-6.
72. Oh IK, Kim SW, Oh J, Lee TS, Huh K. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010; 35(12): 1116-27.
73. Tang S, Le-Ruppert KC, Gabel VP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) on proliferating vascular endothelial cells in diabetic epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78(5): 370-6.
74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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* 352:837–853, 1998
75. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813– 820, 2001.
76. *Archives of Ophthalmology.* 2004; 122 (11); 1631-1640-Takeuchi, M. & Makita, Z. (2001). Alternative routes for the formation of immunochemically distinct advanced glycation end products in vivo. *Current Molecular Medicine*, Vol.1, pp. 305-315
77. Tarr J, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmology.* 2013; 343560.

78. Balasubramanyam M, Rema M, Premanand C. Biochemical and molecular mechanisms of diabetic retinopathy. *Current Science* 2002; 83:1506-14
79. Turk Z. (2010) Glycotoxines, Carbonyl Stress and Relevance to Diabetes and Its Complications. *Physiol Res*, 59, 147-156.
80. Roginsky, V. & Barsukova, T. (2001). Superoxide dismutase inhibits lipid peroxidation in micelles. *Chemistry and Physics of Lipids*, Vol.111, pp. 87–91
81. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, and Brown DW. (2003)The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 52(9), 2346–2352.
82. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009 Jan; 116(1):87-93
83. Otani A, Takagi H, Oh H, Koyama S, Honda Y. Angiotensin II induces expression of the Tie2 receptor ligand, angiopoietin-2, in bovine retinal endothelial cells. *Diabetes*. 2001 Apr; 50(4):867-75.
84. Suzuki, Y., Ruiz-Ortega, M., Lorenzo, O., Ruperez, M., Esteban, V., & Egido, J. (2003). Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 35, 881–900.
85. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA; Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2000; 28(1):3-8.
86. Han Y, Adams AJ, Bearse MA Jr, Schneck ME. Multifocal electroretinogram and shortwavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(12):1809-15.
87. Whitmire W, Al-Gayyar MM, Abdelsaid M, Yousufzai BK, El-Remessy AB. Alteration of growth factors and neuronal death in diabetic retinopathy: what we have learned so far. *Mol Vis*. 2011 Jan 28; 17:300-8.
88. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48. PubMed PMID: 14702427.
89. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122 PubMed PMID: 12834680
90. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010; 33:2484–2485. [PMC free article] [PubMed]

91. Staurenghi G., Sadda S., Chakravarthy U., Spaide R. F. International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN·OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN·OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014; 121(8):1572–1578. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.023.
92. J. M. Schmitt, “Optical Coherence Tomography (OCT): A Review,” *IEEE J. Sel. Top. Quant. Electron.* 5(4), 1205-1215 (1999)
93. Hrynychak P, Simpson T. (2007). Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci*, Vol. 77, No. 7, (Jul), pp. 347-356.
94. Ryan SJ. *Retina*, 4th edn, vol. 2. Elsevier Mosby 2006:1533-1556.
95. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. (2009). Retinal nerve fiber layer imaging with spectral –domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*, Vol. 116, No. 7, (July), pp. 1257-63.
96. Schuman, J.S., Puliafito, C.A., Fujimoto, J.G. (2nd ed.). (2004). *Optical coherence tomography of ocular diseases*. SLACK Inc., Thorofare, NJ, USA
97. Mavrofrides EC, Cruz-Villegas V, Puliafito CA. Miscellaneous retinal diseases. In: Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Thorofare, NJ: SLACK, Inc.; 2004:457-482.
98. Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. (1995). Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*, Vol. 119, No. 1, (Jan), pp. 55-61.
99. Mori K, Gehlbach PL, Sano A, Deguchi T, Yoneya S. (2004). Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography. *Retina*, Vol. 24, No. 1, (Feb), pp. 57-62.
100. Eriksson, U. & Alm, A. (2009). Macular thickness decreases with age in normal eyes. A study on the macular thickness map protocol in the Stratus OST. *Br J Ophthalmol*, Vol. 93, No. 11 (November 2009), pp. 1448-1452
101. Cruz-Villegas V, Flynn HW Jr. (2004). Diabetic retinopathy. In: Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, eds. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. Thorofare, NJ: SLACK, Inc., 2004:157-214.
102. Puliafito, C.A., Hee, M.R., Lin, C.P., Reichel, E., Schuman, J.S, Duker, J.S., Izatt, J.A., Swanson, E.A. & Fujimoto, J.G. (1995). Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, Vol. 102, No.2 (February 1995), pp.217-229

103. Hee, M.R., Puliafito, C.A., Wong, C., Duker, J.S., Reichel, E., Rutledge, B., Schuman, J.S., Swanson, E.A. & Fujimoto, J.G. (1995). Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, Vol. 113, No. 8 (Aug 2008), pp. 1019-1029
104. Panozzo, G., Parolini, B., Gusson, E., Mercanti, A., Pinackatt, S., Bertoldo, G. & Pignatto, S. (2004). Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*, Vol. 19, No. 1-2 (March-June 2004), pp. 13-20
105. Brancato, R. & Lumbroso, B. (1st ed.). (2004). Guide to optical coherence tomography interpretation, I.N.C., Roma, Italy
106. Browning, D.J., Fraser, C.M. & Clark, S. (2008). The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Vol. 115, No. 3 (March 2008), pp. 533-539
107. Grover, S., Murthy, R.K., Brar, V.S. & Chalam, K.V. (2010). Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 51, No. 5 (May 2010), pp. 2644-2647
108. Alamouti, B. & Funk, J. (2003) Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol*, Vol. 87, No. 7 (July 2003), pp. 899-901
109. Asefzadeh, B., Cavallerano, A.A. & Fisch, B.M. (2007). Racial differences in macular thickness in healthy eyes. *Optom Vis Sci*, Vol. 84, No. 10 (Oct. 2007), pp. E941-E945
110. Ooto, S., Hangai, M., Sakamoto, A., Tomidokoro, A., Araie, M., Otani, T., Kishi, S., Matsushita, K., Maeda, N., Shirakashi, M., Abe, H., Takeda, H., Sugiyama, K., Saito, H., Iwase, A. & Yoshimura, N. (2010). Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 51, No. 1 (Jan. 2010), pp. 465-473
111. Wu, P.C., Chen, Y.J., Chen, C.H., Shin, S.J., Yang, H.J. & Kuo, H.K. (2008). Assessment of macular retinal thickness and volume in normal eyes and highly myopic eyes with third generation optical coherence tomography. *Eye*, Vol. 22, No. 4 (April 2008), pp. 551-555
112. Lam, D.S., Leung, K.S., Mohamed, S., Chan, W.M., Palanivelu, M.S., Cheung, C.Y., Li, E.Y., Lai, R.Y. & Leung, C.K. (2007). Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 48, No. 1 (January 2007), pp. 376-382
113. Massin P, Allouch C, Haouchine B, Metge F, Pâques M, et al. (2000). Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am J Ophthalmol*, Vol. 130, No. 6, (Dec), pp. 732-739.



114. Koleva-Georgieva, D.N. & Sivkova, N.P. (2010) Optical coherence tomography for the detection of early macular edema in diabetic patients with retinopathy. *Foia Med (Plovdiv)*, Vol. 52, No. 1 (January-March 2010), pp. 40-48
115. Kim, B.Y., Smith, S.D. & Kaiser, P.K. (2006). Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, Vol. 142, No. 3 (Sept. 2006), pp. 405-412
116. Otani, T., Kishi, S. & Maruyama, Y. (1999). Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* Vol. 127, No. 6 (June 1999), pp. 688-693
117. Rechtman E, Harris A, Kumar R, et al. An update on retinal circulation assessment technologies. *Curr Eye Res* 2003;27(6): 329-343. PubMed
118. David A. Salz and Andre J. Witkin Imaging in Diabetic Retinopathy *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun; 22(2): 145–150. doi: 10.4103/0974-9233.151887
119. Sood P, Saxena N, Talwar D, OCT angiography: an upcoming tool for diagnosis and treatment of retinal vascular diseases, *Delphi Journal of Ophthalmology*, 2015;26:125–30.
120. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan; 101(1): 16-20
121. Burak Tt. Optical Coherence Tomography Angiography – A General View *European Ophthalmic Review*, 2016;10(1):39–42 DOI: <http://doi.org/10.17925/EOR.2016.10.01.39>.
122. Taylor H, Binder S, Das T et al.: Guidelines for Diabetic Eye Care. International Council of Ophthalmology, San Francisco, CA 2017: 7-25; [http://www.icoph.org/downloads/ICO\\_GuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf](http://www.icoph.org/downloads/ICO_GuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf) (accessed: January 16, 2017)
123. Romero-Aroca, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Sune C, “Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century,” *Current Diabetes Reviews*, vol. 10, no. 2, pp. 100–112, 2014. View at Google Scholar
124. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy. A systematic review. *JAMA* 2007;298: 902-16.
125. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, and Zarbin ZA, “Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment,” *Survey of Ophthalmology*, vol. 54, no. 1, pp. 1–32, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
126. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008; 115:1447-1459.

127. Joondeph BC, Joondeph HC, Blair NP. Retinal macroaneurysms treated with the yellow dye laser. *Retina*. 1989;9(3):187-192.
128. Fong DS, Aiello PL, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
129. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, *et al.* Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment *Surv Ophthalmol*, 54 (2009), pp. 1-32 ArticlePDF (814KB)
130. Laursen M.L, Moeller F, Sander B, *et al.* Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema *Br J Ophthalmol*, 88 (2004), pp. 1173-1179
131. Figueira J, Khan J, Nunes S, *et al.* Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema *Br J Ophthalmol*, 93 (2009), pp. 1341-1344
132. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network A Randomized Trial of Peribulbar Triamcinolone Acetonide with and without Focal Photocoagulation for Mild Diabetic Macular Edema: a Pilot Study *Ophthalmology*, 114 (2007), pp. 1190-1196
133. Entezari M, Ahmadi H, Dehghan M.H, Posterior sub-tenon triamcinolone for refractory diabetic macular edema: A randomized clinical trial *Eur J Ophthalmol*, 15 (2005), pp. 746-750
134. Verma L.K, Vivek M.B, Kumar A, *et al.* A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema *J Ocul Pharmacol Ther*, 20 (2004), pp. 277-284
135. Yang X.L, Liu K., Xu X, Update on treatments of diabetic macular edema *Chin Med J*, 122 (2009), pp. 2784-2790
136. Kuppermann B.D, Blumenkranz M.S, Haller J.A, *et al.* Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema *Arch Ophthalmol*, 125 (2007), pp. 309-317
137. Haller J.A, Qin H, Apte R.S, *et al.* Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction *Ophthalmology, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee*, 117 (2010), pp. 1087-1093
138. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema *Am J Ophthalmol*, 134 (2002), pp. 214-219 ArticlePDF (385KB)
139. Stolba U, Binder S, Gruber D, *et al.* Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema *Am J Ophthalmol*, 140 (2005), pp. 295-301
140. Bahadir M, Ertan A, Mertoğlu O, Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema *Int Ophthalmol*, 26 (2005), pp. 3-8

141. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network M.J Elman L. P. Aiello, R.W. Beck, *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema *Ophthalmology*, 117 (2010), pp. 1064-107
142. Massin P, Bandello F, Garweg J.G, *et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study *Diabetes Care*, 33 (2010), pp. 2399-2405
143. Bevacizumab. South San Francisco, CA: Genentech; 2004. (<http://www.gene.com/download/pdf/avastinprescribing.pdf>)
144. Yannuzzi NA, Klufas MA, Quach L, et al. Evaluation of compounded bevacizumab prepared for intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133:32– 9. [PubMed]
145. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658-65. [PubMed]
146. American Society of Retina Specialists Preference and Trends (PAT) Survey 2013 (<http://www.asrs.org/asrs-community/pat-survey>)
147. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25:581-611.
148. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan; 116(1):57-65.e5.
149. Wu, L., Martínez-Castellanos, M.A., Quiroz-Mercado, H. et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2008) 246: 81. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0660-z>
150. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2012 Jul; 119(7):1388-98.
151. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115:e69 –171.
152. Eye Care Standards, Ethics & Research, International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale by American Academy of Ophthalmology May 14, 2010
153. Kowluru RA, Ho Y-S. Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2006; 47:1594-1599.

154. Soro-Paavonen A, Forbes JM. Novel therapeutics for diabetic micro- and macrovascular complications. *Current Medicinal Chemistry* 2006; 13:1777-88.
155. Villarroel M., Ciudin A., Hernández C., Simó R.: Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World*. 2010 May 15; 1(2): 57–64.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083883/>
156. Xu H., Curtis T., Stitt A.: Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. (Internet), 2014 Aug 13; Diapedia 7104343513 rev. no. 14 <http://www.diapedia.org/acute-and-chronic-complications-of-diabetes/7104343513/pathophysiology-of-diabetic-retinopathy>
157. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep; 45(9):3330-6.
158. Ferrara N, VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer*. 2002 Oct; 2(10):795-803. [PubMed] [Ref list]
159. Aiello L P, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994; 331:1480-1487.
160. Faghihi H, Esfahani MR, Harandi ZA, Madani SH. Intravitreal bevacizumab vs. combination of intravitreal bevacizumab plus macular photocoagulation in clinically significant diabetic macular edema: 6 months results of a randomized clinical trial. *Iranian J Ophthalmol* 2010; 22(1): 21–6.
161. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(8): 972–9.
162. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26(9): 999–1005.
163. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28(8): 1053–60.
164. Mehta S, Blinder KJ, Shah GK, Kymes SM, Schlieff SL, Grand MG. Intravitreal bevacizumab for the treatment of refractory diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41(3): 323–9.
165. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114(10): 1860–7.

166. Lee SJ, Kim ET, Moon SY. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(5): 299–304
167. Arevalo J, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007; 114(4): 743–50.
168. Roh MI, Byeon SH, Kwon OW. Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28(9): 1314–8.
169. Kumar A, Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55(6): 451–5.
170. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2013;33:403–13.
171. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1860–7
172. Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, Heier JS, Gordon C, Benz MS, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina*. 2015; 35:687–94. [PubMed]
173. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29:613–617.
174. Fazel F, Bagheri M, Golabchi K, Jahanbani Ardakani H. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(4):206–211.
175. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078–86. [PubMed]
176. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372:1193–203

177. Demirel S, Argo C, Agarwal A, Parriott J, Sepah YJ, Do DV, et al. Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016; 23:3-12.
178. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2011; 118:615–25. [PubMed]
179. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for DME: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119:789–801.
180. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. Do DV<sup>1</sup> et al.,. 2011 Sep;118(9):1819-26. doi: 10. 1016/ j. ophtha.2011.02.018. Epub 2011 May 5.
181. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017>
182. Patel PJ , Chen FK , Da Cruz L , Rubin GS ,Tufail A. Contrast sensitivity outcomes in the ABC Trial: a randomized trial of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. ABC Trial Study Group <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6208>
183. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006 Sep; 19(3):361-72. Ranibizumab: Phase III clinical trial results..
184. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC Ranibizumab versus Bevacizumab to Treat Neovascular Age-related Macular Degeneration: One-Year Findings from the IVAN Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2012 May 10.
185. Klein BE, Klein R, MCBride PE, Cruikshank's KJ, Palta M, Knudston MD, Moss SE, Reinke JO. Cardiovascular disease, mortality and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch. Intern. Med*. 2004; 164: 1917-1924
186. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL, Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity the WHO Multinational Study of Vascular disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): S54-S64
- 187 The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl.J.Med*.1993; 329:977-986.

188. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG: Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr; 3(4):263-74.
189. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *The New England journal of medicine* 2000; **342**: 381–9. PubMed
190. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**: 837–53. PubMed
191. Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. The role of “metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn* 2009; **119** (7–8): 493–500.
192. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology* 1998; **116**: 874–86. PubMed |
193. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; **341**: 1306–9. PubMed |
194. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, *et al.* Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012; **55**: 636–43. PubMed |
195. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, Racheppalle SR, Kumaramanickavel G, Sharma T. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. *Ophthalmology* 2010; **117**: 766–72 PubMed
196. Rema M, Srivastava BK, Anitha B, Deepa R, Mohan V. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study – 2. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2006; **23**: 1029–3 PubMed |
197. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; **369**: 425–35. PubMed
198. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; **115**: 1859–68. PubMed |
199. Mitchell PW TY. DIRECT new treatments for diabetic retinopathy. *Lancet* 2008 **372**: 1361–3.

200. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, *et al.* Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; **372**: 1394–402. PubMed |
201. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, *et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2009; **361**: 40–51
202. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, *et al.* ACE-I and ARBs in early diabetic nephropathy. *Journal of the renin–angiotensin–aldosterone system: JRAAS* 2002; **3**: 262–9.
203. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialist (EURETINA), available from <http://www.researchgate.net/publication/316279192>