

Η εξέλιξη της μη εξιδρωματικής γεροντικής εκφύλισης της ωχράς σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος

Περίληψη

Γ. Τριανταφύλλου
Α. Γραμμένος
Α. Σκουφάρας
Τ. Καραγιάννη
Π. Τραϊανίδης

Η συνύπαρξη «εξαρτώμενης από την ηλικία εκφύλιση της ωχράς» (ΓΕΩ) με τον Σακχαρώδη Διαβήτη είναι συχνό εύρημα. Στην μελέτη αυτή εξετάζεται το κατά πόσο η συνύπαρξη Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) υποστρώματος επηρεάζει την εξέλιξη της ΓΕΩ. Μελετήσαμε 165 ασθενείς με *Drusen* οπισθίου πόλου και ΔΑ υποστρώματος. Σε χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερο της 3ετίας (44,8%) από τους ασθενείς αυτούς εξελίχθηκαν κατά ένα τουλάχιστο στάδιο ΔΑ ενώ 16 (9,7%) εξελίχθηκαν σε εξιδρωματική μορφή ΓΕΩ. 52 από τους ασθενείς αυτούς κατά την διάρκεια της παρακολούθησης υποβλήθηκαν σε *Laser* φωτοπηξία για την ΔΑ και 11 για ανάπτυξη χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης πλησίον του ωχρικού βοθρίου. Από τα περιστατικά μας καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι: Η παρουσία ΔΑ υποστρώματος δεν επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη της μη εξιδρωματικής ΓΕΩ και ότι το ποσοστό που ενεφάνισαν χοριοειδική νεοαγγείωση ή γεωγραφική ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου ήταν το αναμενόμενο και για τον λοιπό πληθυσμό. Η διενέργεια εστιακής φωτοπηξίας για τις διαβητικές βλάβες δεν επιδεινώνει αλλά αντιθέτως έχει ελαφρά ευεργετική δράση στην εξέλιξη της ΓΕΩ.

Η συνύπαρξη «εξαρτώμενης από την ηλικία εκφύλιση της ωχράς» [γεροντικής εκφύλισης της ωχράς (ΓΕΩ)] με τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι συχνό εύρημα. Κάθε μια από τις νόσους αυτές αποτελεί την κύρια αιτία τυφλότητας στον Δυτικό κόσμο, αποτελώντας η μεν ΓΕΩ την κύρια αιτία για τα άτομα άνω των 65 ετών, ενώ η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) για τα άτομα άνω των 60 ετών. Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη¹ έδειξε ότι το 5,2% των ατόμων άνω των 75 ετών παρουσιάζει εξιδρωματική μορφή ΓΕΩ, η οποία συνδέεται με εξαιρετικά φτωχή όραση, ενώ σε πληθυσμό γηριατρικών κλινικών μέσης ηλικίας 85,4 ετών το ποσοστό των «νομικά τυφλών» ανέρχεται σε 29,8%². Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ 10 εκατομμύρια άτομα έχουν ένα βαθμό ΓΕΩ και άλλα 10 εκατομμύρια ΣΔ. Η δημογραφική γήρανση του πληθυσμού, φαινόμενο έντονο και στην χώρα μας καθιστά ένα όλο και μεγαλύτερο ποσοστό πληθυσμού υποψήφιο για τις σοβαρές για την όραση επιπλοκές των δύο αυτών νόσων.

Ιπποκράτειο Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
Οφθ/κλή Κλινική

Εισαγωγή στη ΓΕΩ:

Η ΓΕΩ είναι μία εξελικτική, εκφυλιστική πάθηση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, της μεμβράνης του Bruch και της χοριοτριχοειδούς στοιβάδος. Μεγάλη απώλεια της όρασης εμφανίζεται όταν το κέντρο της ωχράς προσβάλλεται από χοριοειδή νεοαγγείωση ή πολύ σπανιότερα από «γεωγραφική ατροφία» του μελάγχρου επιθηλίου. Τα στοιχεία που σηματοδοτούν την πάθηση είναι τα Drusen, μικρά ωχρολευκά στίγματα τα οποία παθολογοανατομικά αποτελούν μικρές συγκεντρώσεις υαλινοποιημένου εξωκυττάριου υλικού μεταξύ της μεμβράνης του Bruch και της βασικής μεμβράνης του μελάγχρου επιθηλίου την οποία και αποκολλούν.

Οι ασθενείς με ΓΕΩ μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες η μη εξιδρωματική (ξηρή) μορφή και την εξιδρωματική. Οι περισσότεροι πάσχοντες εμφανίζουν την ξηρή μορφή γνωστή και ως γεωγραφική ατροφία του μελάγχρου επιθηλίου. Η εξιδρωματική μορφή χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη λεπτού τριχοειδικού δικτύου που προέρχεται από την χοριοτριχοειδή, διαπερνά κατά θέσεις την μεμβράνη του Bruch και ξαπλώνεται υπό το μελάγχρου επιθήλιο αποκαλλώντας το και σχηματίζοντας με την πάροδο του χρόνου μια δισκοειδή ινοαγγειακή μάζα, προσβάλλοντας έντονα την κεντρική όραση.

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση της όρασης των ασθενών με Drusen είναι καλή μια και ασθενείς με αμφοτερόπλευρα Drusen έχουν την πιθανότητα μόνο 12 έως 14% να εμφανίσουν σοβαρή απώλεια της όρασης στην προσεχή 5ετία⁴. Στους ασθενείς με υπαμφιβληστροειδικές νεοαγγειακές μεμβράνες ο κίνδυνος απώλειας της όρασης είναι 43% τον πρώτο χρόνο και 62% στον τρίτο χρόνο. Συντηρητική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει αν και υπό δοκιμή βρίσκονται πρωτόκολλα με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Εφόσον η βλάβη δεν έχει καταλάβει το κεντρικό βοθρίο η Laser φωτοπηξία σταματά την εξέλιξη της νόσου σε ποσοστό 50% (αν και το ποσοστό των υπότροπων φθάνει το 60%)⁵. Ακόμα και λίγες βολές Laser στην περιοχή των Drusen έχει ενίοτε σαν αποτέλεσμα την υποστροφή τους⁶ αν και δεν έχει μελετηθεί η περαιτέρω φυσική εξέλιξη της νόσου μετά αυτήν την υποστροφή.

Σχέση ΓΕΩ προς τον σακχαρώδη διαβήτη:

Καλά οργανωμένη επιδημιολογική μελέτη του Πανεπιστημίου Wisconsin⁷ δεν αποκάλυψε κάποια σχέση μεταξύ ΣΔ και ΓΕΩ με την εξής

διαφορά ότι στους διαβητικούς άνω των 75 ετών η εξιδρωματική μορφή της ΓΕΩ είναι συχνότερη (9,4%) από τον υπόλοιπο πληθυσμό της ίδιας ηλικίας (4,7%) και μάλιστα με σαφή υπεροχή των αρρένων, ενώ η συχνότητα της ατροφικής μορφής είναι ίδια (3,8% για τους διαβητικούς και 3,4% για τους μη διαβητικούς). Ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών είχαν σημαντικά μεγαλύτερες συχνότητες (P μικρότερο του 0,01) εκδηλώσεων ΓΕΩ από αντίστοιχη ομάδα ατόμων ηλικίας 43-45 ετών¹. Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στους νέους διαβητικούς, αν και τα Drusen της ωχράς είναι συχνότερα στους ινσουλινοεξαρτώμενους νέους διαβητικούς⁸ κάτι που επιβεβαιώθηκε και από φλουροαγγειογραφικές μελέτες⁹.

Σκοπός

- Η μελέτη του κατά πόσο η συνύπαρξη ΔΑ υποστρώματος επηρεάζει την εξέλιξη της ΓΕΩ προς την εξιδρωματική μορφή στα περιστατικά μας. Αφορμή προς τούτο μας δόθηκε από την σχετική επιδημιολογική παρατήρηση της ομάδας του Wisconsin που προαναφέραμε.

- Κατά πόσο τα άτομα που παρουσιάζουν ανάγκη για Laser φωτοπηξία για την σχετιζόμενη προς την ΓΕΩ νεοαγγείωση του οπίσθιου πόλου έχουν μεγαλύτερη στην πράξη ανάγκη για φωτοπηξία για ΔΑ.

Κατά πόσο η διενέργεια φωτοπηξίας για ΔΑ επηρεάζει την εξέλιξη της ΓΕΩ.

Υλικό

Ασθενείς: Επιλέχθηκαν 165 ασθενείς από το αρχείο των διαβητικών ασθενών, με τις εξής προϋποθέσεις:

- ΔΑ υποστρώματος
- ύπαρξη Drusen στον οπίσθιο πόλο
- ένας τουλάχιστον οφθαλμός χωρίς εξιδρωματική ΓΕΩ
- χρόνος παρακολούθησης τουλάχιστον 3 χρόνια.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67,8 έτη (SD: 6,5) ενώ ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 4,4 έτη (SD: 1,05).

Από τους ασθενείς αυτούς 26 είχαν στον ένα οφθαλμό ανεπτυγμένη νεοαγγειακή μεμβράνη κυρίως υπό τον τύπο της δισκοειδούς εκφύλισης. Η εξέλιξη του συνοδού οφθαλμού αυτής της ομάδας εξετάστηκε ξεχωριστά.

Αποτελέσματα

16 από τα 165 άτομα παρουσίασαν εξιδρωματική ΓΕΩ κατά τον χρόνο της παρακολούθησης (9,7%). Στο σχήμα 1 φαίνεται η εξέλιξη σε συνάρτηση με τον χρόνο.

Εξετάζοντας όμως την ομάδα των 26 ατόμων με μη εξιδρωματική ΓΕΩ στον ένα οφθαλμό αλλά με ήδη αναπτυγμένη νεοαγγειακή μεμβράνη στο συνοδό διαπιστώσαμε ότι 8 οφθαλμοί (30,7%) παρουσίασαν εξιδρωματικού τύπου ΓΕΩ κατά τον χρόνο της παρακολούθησης. Στο σχήμα 2 φαίνεται η εξέλιξη αυτής της ομάδας σε συνάρτηση με τον χρόνο παρακολούθησης.

Συσχετισμός εξέλιξης ΓΕΩ με την εξέλιξη και θεραπεία της ΔΑ

Κατά τον χρόνο της παρακολούθησης 74 από τους ασθενείς εξελίχθηκαν κατά ένα τουλάχιστον στάδιο ΔΑ και 52 από αυτούς χρειάστηκε να υποβληθούν σε Laser φωτοπηξία. Εξετάζοντας την εξέλιξη της ΓΕΩ από πλευράς εξέλιξης της ΔΑ διαπιστώσαμε ότι από τους ασθενείς στους οποίους η ΓΕΩ δεν εξελίχθηκε προς εξιδρωματι-

κό τύπο 67 παρουσίασαν επιδείνωση κατά 1 τουλάχιστον στάδιο ΔΑ, ενώ από τους ασθενείς που εξελίχθηκαν σε εξιδρωματικό τύπο ΓΕΩ 11 παρουσίασαν επιδείνωση κατά 1 τουλάχιστον στάδιο ΔΑ. Η διαφορά κρίνεται ως στατιστικά μη σημαντική (δες σχήμα 3).

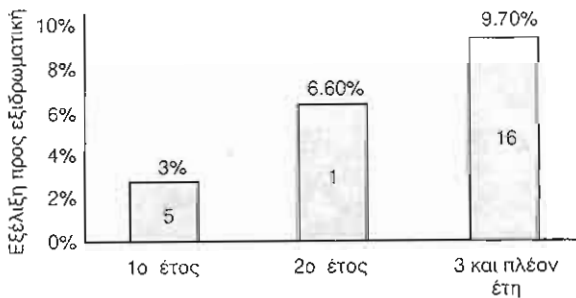
Θεραπεία με Laser φωτοπηξία

Από τους ασθενείς που παρουσιάζουμε 52 χρειάστηκε να υποβληθούν σε Laser φωτοπηξία για την ΔΑ. Το είδος της φωτοπηξίας παρουσιάζεται στο σχήμα 4.

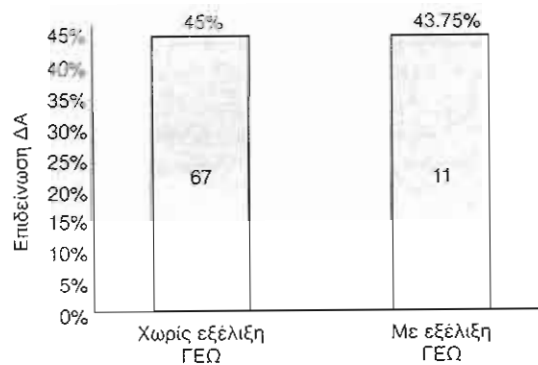
Σύνδεση ανάγκης για Laser για την ΓΕΩ με την ανάγκη για Laser για ΔΑ

Κατά το διάστημα της μελέτης 11 από τους ασθενείς παρουσίασαν χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη σχετιζόμενη προς την ΓΕΩ πλησίον του ωχρικού βόθριου και υποβλήθηκαν σε Laser φωτοπηξία. Από αυτούς 4 υποβλήθηκαν σε Laser και για την ΔΑ στην ίδια ή σε διαφορετική συνεδρία.

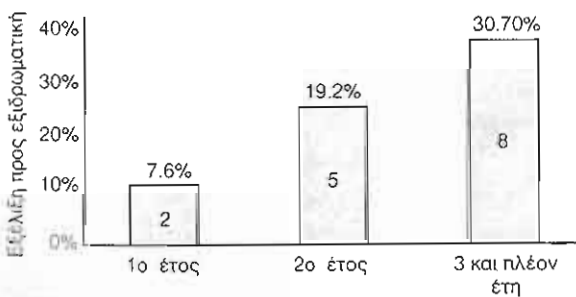
Στο σχήμα 5 συγκρίνεται το ποσοστό των ατόμων της συνολικής σειράς των 165 ασθενών που υποβλήθηκαν σε Laser φωτοπηξία για ΔΑ με



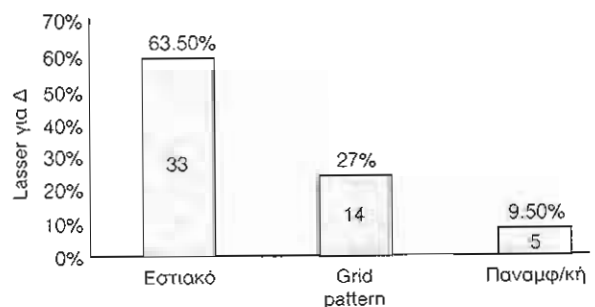
Σχ. 1. Εξέλιξη της μη εξιδρωματικής ΓΕΩ σε εξιδρωματική κατά τον χρόνο της παρακολούθησης (σύνολο περιστατικών).



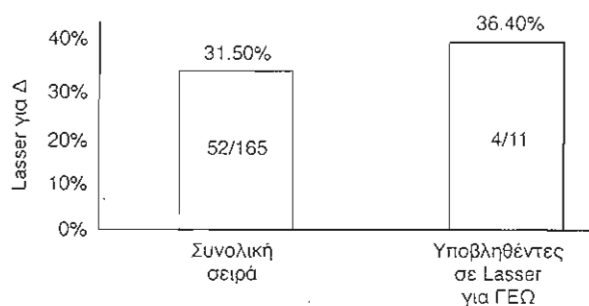
Σχ. 3. Σχέση επιδείνωσης ΔΑ με την εξέλιξη ή όχι σε εξιδρωματικού τύπου ΓΕΩ.



Σχ. 2. Ασθενείς με νεοαγγειακή μεμβράνη στον συνοδό οφθαλμό. Εξέλιξη της μη εξιδρωματικής ΓΕΩ σε εξιδρωματική κατά τον χρόνο της παρακολούθησης.



Σχ. 4. Είδος Laser φωτοπηξίας για την ΔΑ.

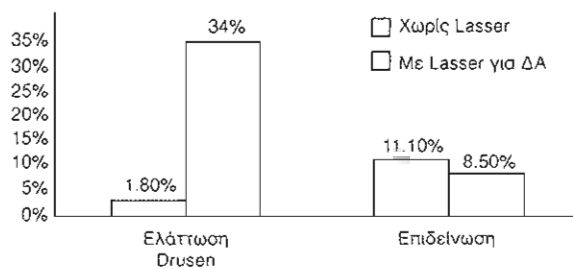


Σχ. 5. Ποσοστό ατόμων που υποβλήθηκαν σε Laser για ΔΑ στην συνολική σειρά και στην ομάδα 11 ασθενών που φωτοπήχθηκαν για ΓΕΩ.

το ποσοστό των 11 ατόμων που υποβλήθηκαν σε Laser για ΓΕΩ και ταυτόχρονα για ΔΑ.

Εξέλιξη της ΓΕΩ μετά την φωτοπηξία για ΔΑ

47 από τους ασθενείς με Drusen οπισθίου πόλου υποβλήθηκαν σε Laser οπισθίου πόλου για ΔΑ (εστιακή και Grid Pattern). Πέντε ασθενείς υποβλήθηκαν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και δεν ελήφθησαν υπ' όψιν στην ανάλυση. Σε 16 ασθενείς παρατηρήθηκε εμφανής ελάττωση μέχρι πλήρους εξαφάνισης των Drusen. Η εξέλιξη σε σύγκριση με την συνολική σειρά παρουσιάζεται στο σχήμα 6.



Σχ. 6. Εξέλιξη της ΓΕΩ χωρίς Laser μετά Laser για ΔΑ.

Συζήτηση

Το ποσοστό των ασθενών με ΔΑ υποστρώματος και ταυτόχρονα μη εξιδρωματική ΓΕΩ που εξελίχθηκαν προς εξιδρωματικό τύπο ήταν 9,7% ποσοστό που για τον μέσο χρόνο παρακολούθησης 4,4 ετών πρέπει να θεωρηθεί ότι συμβαδίζει προς τα κλασικά αναμενόμενα^{4,10}.

Στα 26 άτομα με ήδη ανεπτυγμένη νεοαγγείωση στον συνοδό οφθαλμό παρουσιάστηκε κατά τον χρόνο της παρακολούθησης εξιδρωματικού

τύπου ΓΕΩ σε ποσοστό 30,7%. Συμπέρασμα μιας εκτεταμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης¹¹ είναι ότι για τις περιπτώσεις αυτές ο σχετικός κίνδυνος ανέρχεται σε 4-12% ετησίως. Έτσι το ποσοστό μας βρίσκεται στα ανώτερα αναμενόμενα όρια για το σύνολο του πληθυσμού.

Εύλογο ερώτημα για την εξέλιξη της ΓΕΩ είναι η σύνδεσή της με την εξέλιξη της ΔΑ. Στα συμπεράσματά μας τέτοια σύνδεση δεν προκύπτει. Η επιδείνωση κατά ένα στάδιο ΔΑ υπήρξε στο 45% των ατόμων που δεν παρουσίασαν εξέλιξη της ΓΕΩ και στο 43,75% αυτών που παρουσίασαν εξέλιξη της ΓΕΩ (Σχ. 3) κάτι που μας πείθει ότι τα ποσοστά είναι πρακτικά ταυτόσημα.

Άλλο προφανές ερώτημα είναι κατά πόσο τα άτομα που παρουσιάζουν ανάγκη για Laser φωτοπηξία για την σχετιζόμενη προς την ΓΕΩ νεοαγγείωση του οπισθίου πόλου έχουν μεγαλύτερη στην πράξη ανάγκη για φωτοπηξία για ΔΑ. Από τα 11 περιστατικά μας με νεοαγγείωση συνεπεία ΓΕΩ 4 είχαν ανάγκη ταυτόχρονου Laser για ΔΑ (36,4%). Αυτό πρέπει να συγκριθεί με το 31,5% της συνολικής (Σχ. 5). Ο αριθμός είναι πολύ μικρός για να βγάλει κανείς συμπεράσματα αλλά αν αληθεύει δεν υπάρχει αξιολογική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Το ότι τα Drusen υποστρέφονται σε αξιολογικό ποσοστό κατόπιν Laser φωτοπηξίας είναι γνωστό από παλιά και το περίεργο μάλιστα είναι ότι η υποστροφή δεν γίνεται μόνο στην φωτοπηγμένη περιοχή αλλά και στις απομακρυσμένες υπόλοιπες περιοχές¹². Το γεγονός αποδόθηκε στην διέγερση των μακροφάγων κυττάρων προς απομάκρυνση του υλικού των Drusen. Πάντως η ευνοϊκή αυτή ανταπόκριση δεν αποδείχθηκε επί του παρόντος να έχει ευνοϊκή επίδραση στην εξέλιξη της ΓΕΩ και το γεγονός πρέπει να διερευνηθεί με καλά σταθμισμένα πρωτόκολλα. Στα περιστατικά μας το 34% παρουσίασε ελάττωση μέχρι εξαφάνιση των Drusen μετά κυρίως εστιακό Laser οπισθίου πόλου για ΔΑ, ενώ αντιθέτως η υποστροφή των Drusen χωρίς Laser παρατηρήθηκε αλλά πολύ σπάνια (Σχ. 6).

Τέλος στο ίδιο σχήμα 6 φαίνεται ότι η εξέλιξη προς εξιδρωματικού τύπου ΓΕΩ ή επέκταση της γεωγραφικής ατροφίας στο ωχρικό βοθρίο είναι κατά τι μικρότερη στα άτομα που υποβλήθηκαν σε Laser για ΔΑ (11,1%) έναντι όσων δεν υποβλήθηκαν (8,5%) αλλά ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός για να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα.

Συμπεράσματα

- Η παρουσία ΔΑ υποστρώματος δεν επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη της μη εξιδρωματικής ΓΕΩ.

- Το ποσοστό των ασθενών που κατά τον χρόνο της παρακολούθησης ενεφάνισαν χοριοειδική νεοαγγείωση ή επέκταση της γεωγραφικής ατροφίας στο ωχρικό βόθριο ήταν το αναμενόμενο και δια τον λοιπό πληθυσμό.

- Φαίνεται ότι τα άτομα που παρουσιάζουν ανάγκη για Laser φωτοπηξία για την σχετιζόμενη προς την ΓΕΩ νεοαγγείωση του οπισθίου πόλου δεν έχουν μεγαλύτερη στην πράξη ανάγκη για φωτοπηξία για ΔΑ, αλλά το συμπέρασμα αυτό χρειάζεται μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών για να τεκμηριωθεί.

- Η διενέργεια εστιακής φωτοπηξίας για τις διαβητικές βλάβες δεν επιδεινώνει αλλά αντιθέτως έχει ελαφρά ευεργετική δράση στην εξέλιξη της ΓΕΩ.

Summary

Triantafyllou G, Gramenos A, Skoyfaras A, Karagianni T, Traianidis P. The non-exudative age-related macular degeneration evolution in patients with background diabetic retinopathy. *Hellen Diabetol Chron* 1999; 1: 95-99.

The coexistence of age-related macular degeneration with diabetes mellitus is a frequent finding. In our study we considered if this coexistence may have an effect of age-related macular degeneration evolution. We studied 165 patients with posterior pole Drusen and background diabetic retinopathy. During the three year follow-up time 74 patients progressed to one at least diabetic retinopathy level while 16 out of them progressed to exudative age-related macular degeneration. 52 out of these patients underwent Laser photocoagulation for diabetic retinopathy and 11 for neovascular choroid membrane development near the foveola. Our conclusion is that the presence of background diabetic retinopathy does not have negative effect on the evolution of the non exudative age-related macular degeneration and the rate of those patients who developed choroidal neovascularisation of geographic pigment epithelium atrophy was the expected for

the rest of the population. Focal photocoagulation for diabetic lesion does not deteriorate but on the contrary has a beneficiary effect on the age-related macular degeneration evolution.

Βιβλιογραφία

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
2. Whitmore WG. Eye disease in a geriatric nursing home population. *Ophthalmology* 1989; 96: 393-398.
3. Bressler N, Bressler S. Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 1995; 102: 1206-1211.
4. Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984; 91: 271-277.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Retinal Pigment epithelial detachments in the elderly: A controlled trial of argon Laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 1.
6. Haut J, Renard Y, Krattem S, Bensoussan C, Moulin F. Treatment prophylactique par Laser de la DMLA de l'oeil adelphe apres DMLA du premier oeil [Preventive treatment using laser of age-related macular degeneration of the contralateral eye after age-related macular degeneration of the first eye]. *J Fr Ophthalmol* 1991; 14: 473-6.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology (United States)* 1992; 99: 1527-1534.
8. Alexander LJ. The prevalence of macular drusen in a population of patients with known insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Optom Assoc (United States)*. 1985; 56: 806-10.
9. Frevler H, Prskavec F, Stelzer N. Diabetische Chorioidopathie - eine retrospektive fluoreszenzangiographische Studie. Vorlaufige Mitteilung. [Diabetic chorioidopathy - a retrospective fluorescein angiography study. Preliminary report]. *Klin Monatsbl Augenheilkd (Germany, West)*. Aug 1986; 189: 144-147.
10. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol (United States)* 1990; 108: 1442-1447.
11. Elman M, Fines S. Exudative age-related macular degeneration. In: Ryan S, Ed. *Retina* St Louis: The Mosby Company, 1989; Vol 11: 175-200.
12. Figueroa MS, Regueras I, Bertrand J. Laser photocoagulation to treat macular soft drusen in age-related macular degeneration. *Retina (United States)*. 1994; 14: 391-396.