

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΦΛΕΒΑΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΥΣ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΟΡΑΚΑΣ**

**A. M.: 7450752200006**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΒΑΪΑ ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ**

**ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ:  
ΙΓΝΑΤΙΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ  
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΙΟΥΛΙΟΣ 2024**

## Ευχαριστίες

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη προήλθαν από το Εξωτερικό Καρδιομεταβολικό Ιατρείο Καθηγήτριας Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας Κας Βάιας Λαμπαδιάρη και του Καθηγητή Καρδιολογίας Κου Ιγνατίου Οικονομίδη, καθώς και από το Εξωτερικό Οφθαλμολογικό Ιατρείο της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Οφθαλμολογίας κας Ειρήνης Χατζηράλλη, στους οποίους εκφράζω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου για τη σύλληψη της ερευνητικής πρότασης, την πολύτιμη συμβολή τους και την επίβλεψή τους καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής αυτής προσπάθειας.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κο Ευάγγελο Οικονόμου, ο οποίος καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος ήταν δίπλα μου σε οτιδήποτε τον χρειάστηκα και με καθοδήγησε με τη σειρά του κλινικά και ερευνητικά.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συνεργάτες στο Υπερηχογραφικό Εργαστήριο και στο Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας, το οποίο λειτουργεί υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Κου Οικονομίδη, με τη βοήθεια των οποίων η μελέτη αυτή έγινε πραγματικότητα.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ) είναι μια σχετικά σπάνια οφθαλμική πάθηση με πολύπλοκη παθοφυσιολογία, η οποία ωστόσο σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτή τη μελέτη, συγκρίναμε την αρτηριακή σκληρία και την ενδοθηλιακή λειτουργία μεταξύ ασθενών με ΑΦΑ και υγιών μαρτύρων.

**Μέθοδοι:** Εντάχθηκαν 28 ασθενείς με ΑΦΑ, είτε κεντρικής (ΑΚΦΑ) είτε κλαδικής (ΑΚΚΦΑ) εντόπισης, και 30 υγιείς μάρτυρες. Σε όλους τους συμμετέχοντες μετρήθηκαν: το perfused boundary region των υπογλώσσων αγγείων (δείκτης του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα), (β) η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV), ο δείκτης ενίσχυσης (Aix) και η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (cSBP).

**Αποτελέσματα:** Μεταξύ ασθενών και μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο και τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με ΑΦΑ είχαν υψηλότερες τιμές για τα υπογλώσσια αγγεία διαμέτρου 5-25 μ, καθώς και αυξημένες τιμές κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, PWV και Aix ( $< 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (ΑΚΦΑ και ΑΚΚΦΑ) στους παραπάνω μετρούμενους δείκτες ( $> 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις).

**Συμπεράσματα:** Οι ασθενείς με ΑΦΑ έχουν μειωμένο πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν το ρόλο της αθηροσκλήρυνσης και της ενδοθηλιακής

δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία της νόσου, και τονίζουν τη χρησιμότητα αξιολόγησης της υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου στους συγκεκριμένους ασθενείς.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
Κεφάλαιο I. Ανατομία του αμφιβληστροειδούς.....	10
1. Γενικά.....	10
2. Αγγείωση του αμφιβληστροειδούς.....	11
Κεφάλαιο II. Απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς.....	12
1. Φλουοροαγγειογραφία.....	12
2. Οπτική τομογραφία συνοχής – Optical Coherence Tomography (OCT) .....	13
3. Οπτική τομογραφία συνοχής- αγγειογραφία (OCT- ANGIOGRAPHY)..	14
Κεφάλαιο III. Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς.....	14
1. Γενικά στοιχεία.....	14
2. Παθογένεια.....	15
3. Απεικονιστικά ευρήματα .....	16
4. Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση .....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV. Αρτηριακή σκληρία.....	20
1. Παθοφυσιολογία.....	20
2. Δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ V: Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας .....	21

1. Δομή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	21
2. Φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	23
3. Τεχνικές απεικόνισης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
Κεφάλαιο VI. Αξιολόγηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου σε ασθενείς με απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς.....	28
1. Σκοπός .....	28
2. Υλικό και μέθοδος.....	28
2.1. Πληθυσμός της μελέτης .....	28
2.2. Αξιολόγηση της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ).....	30
2.3. Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας.....	30
2.4. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.....	31
2.5. Στατιστική ανάλυση.....	32
3. Αποτελέσματα.....	32
4. Συζήτηση.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII. Περίληψη στην Αγγλική γλώσσα.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	45

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η απόφραξη της φλέβας του αμφιβληστροειδούς είναι η δεύτερη συχνότερη αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς, και ταξινομείται σε δύο κύριες κατηγορίες: την απόφραξη κεντρικής φλέβας και την απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας. Ως παράγοντες κινδύνου για τη δυνητικά σοβαρή αυτή επιπλοκή έχουν αναγνωρισθεί οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη νεότερων απεικονιστικών τεχνικών με σκοπό τη διάγνωση της υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου, δείκτες όπως η αρτηριακή σκληρία ή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν επίσης συσχετιστεί, σε άλλοτε άλλο βαθμό, με την ανάπτυξη της απόφραξης αμφιβληστροειδικής φλέβας.

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία παρουσιάζει ανεξάρτητη αιτιολογική και προγνωστική συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Μελέτες που αφορούν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών έχουν δείξει ότι η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένη στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, αλλά και στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, συνεπώς, υπάρχει άμεση συσχέτιση και με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, ακόμα και επί απουσίας άλλων παραγόντων, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία αποτελεί έκφραση πρώιμης, υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας είναι ένα στρώμα πλούσιο σε υδατάνθρακες που επικαλύπτει το ενδοθήλιο και συνδέεται με αυτό μέσω μορίων όπως οι πρωτεογλυκάνες και οι γλυκοπρωτεΐνες. Αυτές σχηματίζουν ένα πλέγμα στο οποίο ενσωματώνονται μόρια προερχόμενα από το ενδοθήλιο ή το πλάσμα. Πέραν της

ρύθμισης της αγγειακής διαπερατότητας, ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας παίζει κεντρικό ρόλο τόσο στη μετάδοση των μηχανικών δυνάμεων στο αγγειακό τοίχωμα, όσο και σε ποικίλες άλλες λειτουργίες όπως η αιμόσταση και η ανοσιακή απάντηση. Η διαταραχή της δομικής ακεραιότητας του γλυκοκάλυκα οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία του αγγειακού τοιχώματος σε αθηρογόνα ερεθίσματα. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πως αποτελεί ένα από τα πρωιμότερα στάδια της αθηρωματικής νόσου και, ως εκ τούτου, των επακόλουθων επιπλοκών. Ωστόσο, η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μέσω απεικόνισης του αγγειακού τοιχώματος δεν απαντάται τόσο συχνά στη βιβλιογραφία, ενώ για τη θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής φλέβας απουσιάζουν εντελώς προηγούμενα αποτελέσματα, εκτός από συσχετίσεις με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετρούμενης μέσω άλλων τεχνικών.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της συσχέτισης της επίπτωσης της θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας με την αρτηριακή σκληρία και το πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στη θρόμβωση φλέβας αμφιβληστροειδούς, την αρτηριακή σκληρία και τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας.



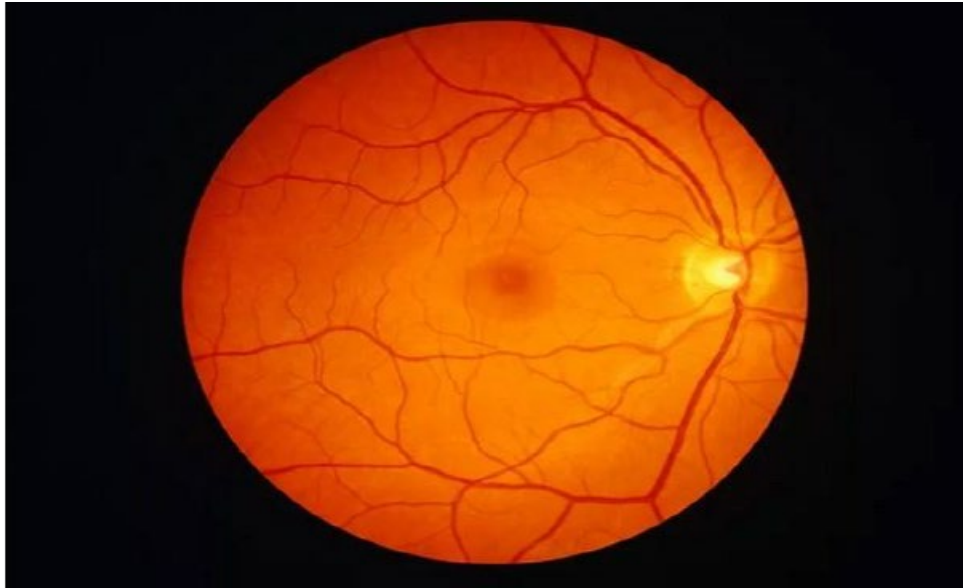
## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Κεφάλαιο I. Ανατομία του αμφιβληστροειδούς**

### **1. Γενικά**

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο εσωτερικότερος οφθαλμικός χιτώνας και αποτελείται από τον ιδίως αμφιβληστροειδή προς τα έσω και το μελάγχρουν επιθήλιο προς τα έξω, ενώ εκτείνεται από το οπτικό νεύρο μέχρι την πριονωτή περιφέρεια [1]. Ο ιδίως αμφιβληστροειδής αποτελείται από νευρικά κύτταρα, όπως οι φωτοϋποδοχείς (κωνία και ραβδία), κύτταρα γλοίας (όπως τα αστροκύτταρα) και αγγεία. Το μελάγχρουν επιθήλιο αποτελείται από μια μονοστιβάδα εξαγωνικών κυττάρων, η οποία εκκινεί από την οπτική θηλή και καταλήγει στην πριονωτή περιφέρεια (Εικόνα 1).

Τοπογραφικά, ο αμφιβληστροειδής διαιρείται σε κεντρικό και περιφερικό. Ο κεντρικός αμφιβληστροειδής είναι υπεύθυνος για την κεντρική οπτική οξύτητα, ενώ ο περιφερικός αμφιβληστροειδής είναι υπεύθυνος για την ανίχνευση της αδρής μορφής και κίνησης [2]. Η ωχρά κηλίδα έχει διάμετρο 5,5-6mm και περιλαμβάνει το κεντρικό βοθρίο, το βοθρίδιο στο κέντρο του κεντρικού βοθρίου, την παρα- και την περι-βοθρική περιοχή. Ο περιφερικός αμφιβληστροειδής διακρίνεται στην εγγύς περιφέρεια γύρω από τον οπίσθιο πόλο, τη μέση περιφέρεια, την άκρα περιφέρεια και τέλος, στο πλέον πρόσθιο όριο, την πριονωτή περιφέρεια.



**Εικόνα 1.** Έγχρωμη φωτογραφία βυθού δεξιού οφθαλμού, στην οποία απεικονίζονται η οπτική θηλή, η ωχρά κηλίδα και η μέση περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα από αρχείο Β΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής).

## **2. Αγγείωση του αμφιβληστροειδούς**

Η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς είναι διπλή. Οι έξω στιβάδες και το μελάγχρουν επιθήλιο αρδεύονται από τα χοριοτριχοειδή (1/3 των έξω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς), ενώ οι έσω στιβάδες μέχρι και την έσω κοκκώδη στιβάδα τροφοδοτούνται από την κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς (2/3 του αμφιβληστροειδούς) [3].

Η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς αποτελεί τον πρώτο κλάδο της οφθαλμικής αρτηρίας, η οποία συνιστά τον πρώτο ενδοκρανιακό κλάδο της έσω καρωτίδας. Αναδύεται από την οπτική θηλή και διαιρείται σε άνω και κάτω κλάδο, που με τη σειρά τους διακλαδίζονται σε ρινικό και κροταφικό κλάδο και αρδεύουν τα αντίστοιχα τεταρτημόρια. Άλλοι σημαντικοί κλάδοι της οφθαλμικής αρτηρίας είναι οι

οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες και οι μυϊκοί αγγειακοί κλάδοι, οι οποίοι αρδεύουν τους οφθαλμοκινητικούς μύες.

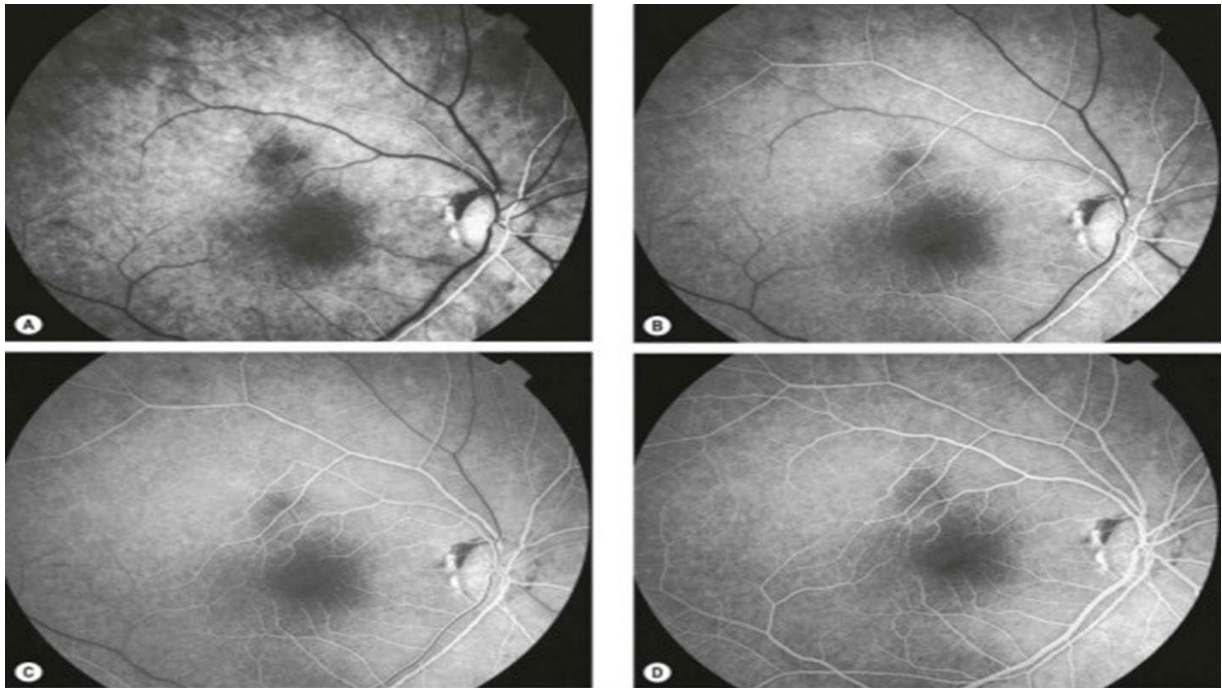
Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς δημιουργείται από την συνένωση φλεβικών κλάδων, οι οποίοι συνοδεύουν τις αρτηρίες και είναι κατά 25% μεγαλύτεροι από αυτές. Η κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς εξέρχεται από τον βολβό δια μέσου του ηθμοειδούς πετάλου συνοδεύοντας την κεντρική αρτηρία και εκβάλλει στην άνω οφθαλμική φλέβα ή απευθείας στον σηραγγώδη κόλπο. Γενικώς, οι αρτηρίες βρίσκονται πιο επιφανειακά προς το υαλοειδές σε σχέση με τις φλέβες και στα σημεία διασταύρωσης τους διέρχονται πάνω από αυτές. Τα σημεία αυτά αποτελούν τη συχνότερη θέση εντόπισης της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ).

## **Κεφάλαιο II. Απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς**

### **1. Φλουороαγγειογραφία**

Η φλουοροαγγειογραφία αποτελεί τον κλασικότερο τρόπο απεικόνισης της αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς [4]. Στηρίζεται στο φαινόμενο του φθορισμού, σύμφωνα με το οποίο ορισμένα μόρια διεγείρονται και εκπέμπουν φωτεινή ακτινοβολία μεγαλύτερου μήκους κύματος, όταν πάνω τους προσπέσει φως κατάλληλου μήκους κύματος. Για την εκτέλεση της φλουοροαγγειογραφίας γίνεται ενδοφλέβια έγχυση 5-10 mL νατριούχου φλουροσεΐνης, η οποία εκπέμπει φθορισμό υπό την κατάλληλη διέγερση. Μετά την είσοδο της στη κυκλοφορία η φλουροσεΐνη συνδέεται κατά τουλάχιστον 70% με μεγάλο μοριακού βάρους πρωτεΐνες, με το υπόλοιπο ποσοστό να κυκλοφορεί αδέσμευτη και να φθορίζει υπό το μπλε φως. Ο αναδυόμενος φθορισμός καταγράφεται πάνω σε ασπρόμαυρο φιλμ (Εικόνα 2).

Η φλουοροαγγειογραφία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση πολλών παθήσεων του αμφιβληστροειδούς, μεταξύ των οποίων είναι και η απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς αλλά και οι πιθανές επιπλοκές της.



**Εικόνα 2.** Φυσιολογική φλουοροαγγειογραφία (Εικόνα από Kanski J. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 8th Edition, Elsevier, 2015).

## **2. Οπτική τομογραφία συνοχής – Optical Coherence Tomography (OCT)**

Η οπτική τομογραφία συνοχής είναι μία ευρέως διαθέσιμη και γρήγορη μέθοδος απεικόνισης από διατομές του οπίσθιου πόλου του οφθαλμού, χρησιμοποιώντας φως πλησίον του υπέρυθρου αντί για ηχητικά κύματα. Οι εικόνες σχηματίζονται μετά από ανάλυση της παρέμβασης μεταξύ ανακλώμενων κυμάτων αναφοράς και κυμάτων που ανακλώνται από τους ιστούς του αμφιβληστροειδή. Χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ΑΦΑ καθώς και για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή [5].

### **3. Οπτική τομογραφία συνοχής- αγγειογραφία (OCT- ANGIOGRAPHY)**

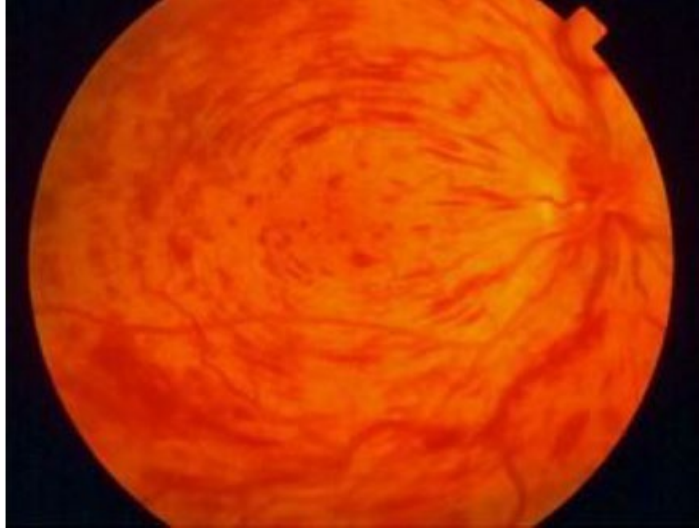
Στην οπτική τομογραφία συνοχής-αγγειογραφία, συγκρίνονται διαδοχικές λήψεις από το ίδιο σημείο του αμφιβληστροειδούς με σκοπό τη σύλληψη της κίνησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μέσω αλγορίθμου υπολογίζονται οι διαστάσεις των αγγείων. Η OCT-A είναι ταχύτερη μέθοδος συγκριτικά με την φλουοροαγγειογραφία, η οποία επίσης επιτρέπει την λεπτομερέστερη απεικόνιση του αγγειακού δικτύου διακρίνοντας το επιφανειακό και το βαθύτερο αγγειακό στρώμα του αμφιβληστροειδούς [6].

## **Κεφάλαιο III. Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς**

### **1. Γενικά στοιχεία**

Η ΑΦΑ είναι η δεύτερη σε συχνότητα αγγειακή πάθηση του αμφιβληστροειδούς μετά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία, με την πλειονότητα των ασθενών να είναι >50 ετών. Ανάλογα με τη θέση της απόφραξης, ταξινομείται σε απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΦΑ), σε κλαδική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΚΚΦΑ) και σε ημικεντρική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς, η οποία συχνά θεωρείται υπότυπος της ΑΚΚΦΑ (Εικόνα 3). Η συνολική επίπτωση της ΑΦΑ υπολογίζεται σε 1.6% περίπου, με την ΑΚΚΦΑ να αποτελεί το συχνότερο τύπο, παρουσιάζοντας επίπτωση 4,4 ανά 1000 άτομα [7]. Μολονότι τα δεδομένα διαφέρουν ελαφρώς μεταξύ των διάφορων μελετών, υπολογίζεται ότι πάνω από 28 εκατομμύρια

άνθρωποι παρουσιάζουν οποιαδήποτε μορφή της ΑΦΑ, χωρίς να παρατηρούνται φυλετικές ή γεωγραφικές διαφορές.



**Εικόνα 3.** Κεντρική απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (Εικόνα από αρχείο Β΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής).

## 2. Παθογένεια

Η παθογένεια της ΑΦΑ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο προφανώς κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η δημιουργία θρόμβου στο φλεβικό σύστημα του αμφιβληστροειδούς [8]. Το γεγονός πως η κεντρική φλέβα και η κεντρική αρτηρία μοιράζονται κοινό έλυτρο στα σημεία διασταύρωσης, έχει ως αποτέλεσμα μια αρτηριοσκληρυντική πάχυνση της κεντρικής αρτηρίας να οδηγεί σε συμπίεση της κεντρικής φλέβας, με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το σχηματισμό θρόμβων σε περίπτωση ΑΚΦΑ. Κατ' αναλογία, στην ΑΚΚΦΑ, η αρτηριοσκληρυντική πάχυνση ενός αμφιβληστροειδικού αρτηριδίου οδηγεί σε συμπίεση του αντίστοιχου φλεβιδίου στην αρτηριοφλεβική διασταύρωση, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης και τη φλεβική στάση που

οδηγεί σε αμφιβληστροειδική υποξία [9,10]. Η υποξία προκαλεί αύξηση της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor-VEGF), με αποτέλεσμα την νεοαγγείωση αλλά και τον νευρωνικό κυτταρικό θάνατο και, τελικά, το οίδημα της ωχράς.

Σε κλινικό επίπεδο, διάφοροι παράγοντες κινδύνου για ΑΦΑ έχουν αναγνωριστεί, ωστόσο η ηλικία εξακολουθεί να αποτελεί τον σπουδαιότερο εξ' αυτών, με τον κίνδυνο να τριπλασιάζεται μετά την ηλικία των 50 ετών. Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο Σακχαρώδης Διαβήτης και το κάπνισμα έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της νόσου, όπως επίσης και αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. αγγειίτιδες), στα οποία η χρόνια φλεγμονή αποτελεί το κοινό υπόβαθρο με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [11-13].

### **3. Απεικονιστικά ευρήματα**

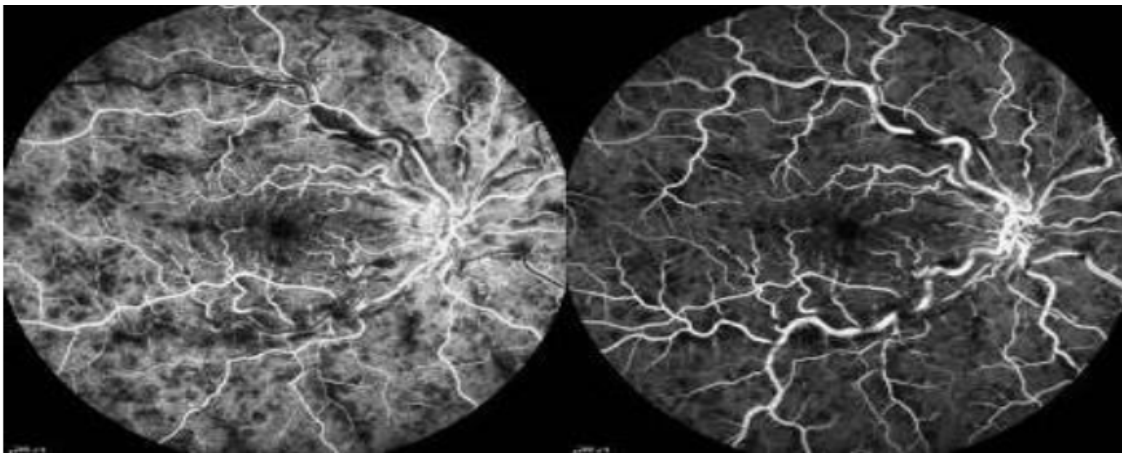
Η διάγνωση της ΑΦΑ στηρίζεται στην κλινική εικόνα, ωστόσο η απεικόνιση της νόσου με τεχνικές όπως η οπτική τομογραφία συνοχής (optical coherence tomography-OCT) και η φλουροαγγειογραφία, πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του οιδήματος της ωχράς και την ύπαρξη νεοαγγείωσης. Η OCT ποσοτικοποιεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας και επιτρέπει την πρόβλεψη και την παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία (Εικόνα 4). Από την άλλη πλευρά, η φλουροαγγειογραφία επιτρέπει την ποσοτικοποίηση των ισχαιμικών περιοχών στην ωχρά κηλίδα ή την περιφέρεια και, συνεπώς, είναι απαραίτητη σε όλες τις φλεβικές αποφράξεις [14,15].



Σε ασθενείς με πρόσφατη ΑΚΦΑ, η φλουροαγγειογραφική εικόνα εξαρτάται από την έκταση της νόσου, με το κύριο εύρημα σε εκτεταμένες αιμορραγίες να είναι ο απόλυτος υποφθορισμός. Αντίθετα, σε ασθενείς με ΑΚΚΦΑ, τα ευρήματα είναι λιγότερο έντονα και περιορίζονται στον κλάδο κατανομής του αποφραχθέντος κλάδου. Πέραν των παραπάνω, η φλουροαγγειογραφία είναι χρήσιμη στον εντοπισμό εστιών νεοαγγείωσης και παράπλευρης κυκλοφορίας (collaterals), όπως επίσης και των περιοχών μη τριχοειδικής πλήρωσης (Εικόνα 5) [16]. Η οπτική τομογραφία συνοχής-αγγειογραφία (optical coherence tomography - angiography, OCT-A) αποτελεί μία μη επεμβατική εναλλακτική της φλουροαγγειογραφίας, η οποία επιτρέπει την απεικόνιση και ποσοτικοποίηση της ισχαιμίας τόσο στον οπίσθιο πόλο όσο και στη περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς, ωστόσο μειονεκτεί έναντι της φλουροαγγειογραφίας στην απεικόνιση των νεοαγγειώσεων και τη διαφορική διάγνωση με τα collaterals [17].



**Εικόνα 4.** Οίδημα ωχράς κηλίδας σε ασθενή με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδή όπως αποτυπώνεται στην οπτική τομογραφία συνοχής- OCT (Εικόνα από αρχείο Β΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής).



**Εικόνα 5.** Φλουοροαγγειογραφία σε ασθενή με ΑΚΦΑ (Εικόνα από αρχείο Β΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής).

#### **4. Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση**

Η κλινική εικόνα της ΑΦΑ εξαρτάται από το σημείο της απόφραξης, καθώς και τη συμμετοχή ή όχι της ωχράς κηλίδας και την έκταση της προϊούσας ισχαιμίας [18]. Στην ΑΚΦΑ, το κύριο εύρημα αποτελεί η οξεία ή υποξεία μείωση της όρασης. Σε ασθενείς με ΑΚΚΦΑ, η κλινική εικόνα εξαρτάται από την εντόπιση και τη σοβαρότητα της απόφραξης, καθώς και την προσβολή ή μη της ωχράς. Σε κάθε περίπτωση, το κυριότερο εύρημα είναι η μείωση του οπτικού πεδίου, κατ' αντιστοιχία με την περιοχή κατανομής του φλεβικού κλάδου. Όταν η απόφραξη αφορά το ρινικό κλάδο, οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται ασυμπτωματικοί, παρουσιάζοντας μόνο περιφερικά σκοτώματα, ενώ όταν η απόφραξη αφορά τον κροταφικό κλάδο, τα συμπτώματα είναι πιο έντονα, κυρίως λόγω του οιδήματος της ωχράς και της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας. Εκτός από το οίδημα της ωχράς κηλίδας, άλλες επιπλοκές της ΑΦΑ είναι η νεοαγγείωση του αμφιβληστροειδούς, η υαλοειδική αιμορραγία και ο σχηματισμός επι-αμφιβληστροειδικής μεμβράνης.

Στη θεραπεία της ΑΦΑ, βασικό ρόλο θα πρέπει να παίζει πάντοτε η διερεύνηση συστηματικών παθήσεων και παραγόντων κινδύνου που μπορεί να οδήγησαν στην ανάπτυξη της ΑΦΑ [19]. Αφού ελεγχθεί το συστηματικό υπόβαθρο, για τη θεραπεία της νόσου καθαυτής έχει καθιερωθεί η χορήγηση 3 μηνιαίων ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων anti-VEGF παραγόντων στον προσβεβλημένο οφθαλμό για την αντιμετώπιση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας, και στη συνέχεια επανεκτίμηση και χορήγηση του φαρμάκου ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Εναλλακτικά, για την αντιμετώπιση του οιδήματος ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ΑΦΑ έχει προταθεί η τοποθέτηση ενθέματος δεξαμεθαζόνης. Η νεοαγγείωση, η οποία αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή της ΑΦΑ, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία λέιζερ χωρίς καθυστέρηση [20].

## **Κεφάλαιο IV. Αρτηριακή σκληρία**

### **1. Παθοφυσιολογία**

Αρτηριακή σκληρία ορίζεται ως η απώλεια της ελαστικότητας και η πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριών. Αποτελεί χαρακτηριστικό της γήρανσης και η εμφάνισή της επιταχύνεται από παθολογικές καταστάσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια [21].

Διάφοροι αιμοδυναμικοί και εξωγενείς παράγοντες, όπως η υπεργλυκαιμία και το κάπνισμα, συντελούν στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Η σκληρία δεν κατανέμεται ομοιογενώς σε όλο το αρτηριακό δένδρο, αλλά μπορεί να εμφανίζεται περιοχικά, προσβάλλοντας κυρίως τις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ανώμαλα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένη συγκέντρωση κολλαγόνου, παθολογικές ίνες ελαστίνης και μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων και μακροφάγων στον έσω χιτώνα [22]. Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, ενώ η αύξηση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η ασβέστωση του αρτηριακού τοιχώματος, διαδραματίζουν επίσης κεντρικό ρόλο. Τέλος, ο άξονας ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης παίζει επίσης βασικό ρόλο, καθώς η αγγειοτενσίνη II οδηγεί σε αγγειακή υπερτροφία και αναδιαμόρφωση, και η αλδοστερόνη προκαλεί υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και ίνωση.

### **2. Δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας**

Ο πιο διαδεδομένος και συχνότερα χρησιμοποιούμενος δείκτης αρτηριακής σκληρίας είναι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV, m/s), που αποτελεί την ταχύτητα με την οποία άγεται ένα κύμα κατά μήκος ενός ελαστικού σωλήνα. Η αορτική PWV καθορίζεται από τις ελαστικές ιδιότητες του υλικού του αρτηριακού τοιχώματος (Elastic modulus) και είναι αντιστρόφως ανάλογη της διατασιμότητας και ανάλογη της αρτηριακής σκληρίας. Η PWV έχει τιμή περίπου 3 - 5 m/s σε νέα άτομα σε ηρεμία, αλλά αυξάνει αξιοσημείωτα με την πάροδο της ηλικίας. Αποτελεί τον «χρυσό κανόνα» για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας, ωστόσο ένας σημαντικός περιορισμός της είναι η παρουσία μεγάλης ετερογένειας του αρτηριακού τοιχώματος στις διαφορετικές του περιοχές [23,24].

Άλλοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας περιλαμβάνουν την πίεση παλμού (συστολική μείον διαστολική αρτηριακή πίεση) καθώς και τον δείκτη ενίσχυσης (augmentation index, AIx), μέτρο της συνεισφοράς των ανακλώμενων κυμάτων στην κεντρική αορτική πίεση [25]. Ο δείκτης ενίσχυσης, ο οποίος λαμβάνεται από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος, αντιστοιχεί στο ποσοστό % της πίεσης παλμού, που οφείλεται στο φαινόμενο της ενίσχυσης από τα ανακλώμενα κύματα. Πρόκειται για την ενίσχυση της συστολικής πίεσης από το χρονικό σημείο που αντιστοιχεί στην κορύφωση της ροής στην αρτηρία. Σε σχέση με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, που αποτελεί μία άμεση μέτρηση, ο δείκτης ενίσχυσης αποτελεί μόνο έμμεσο δείκτη.

## **Κεφάλαιο V. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας**

### **1. Δομή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα**

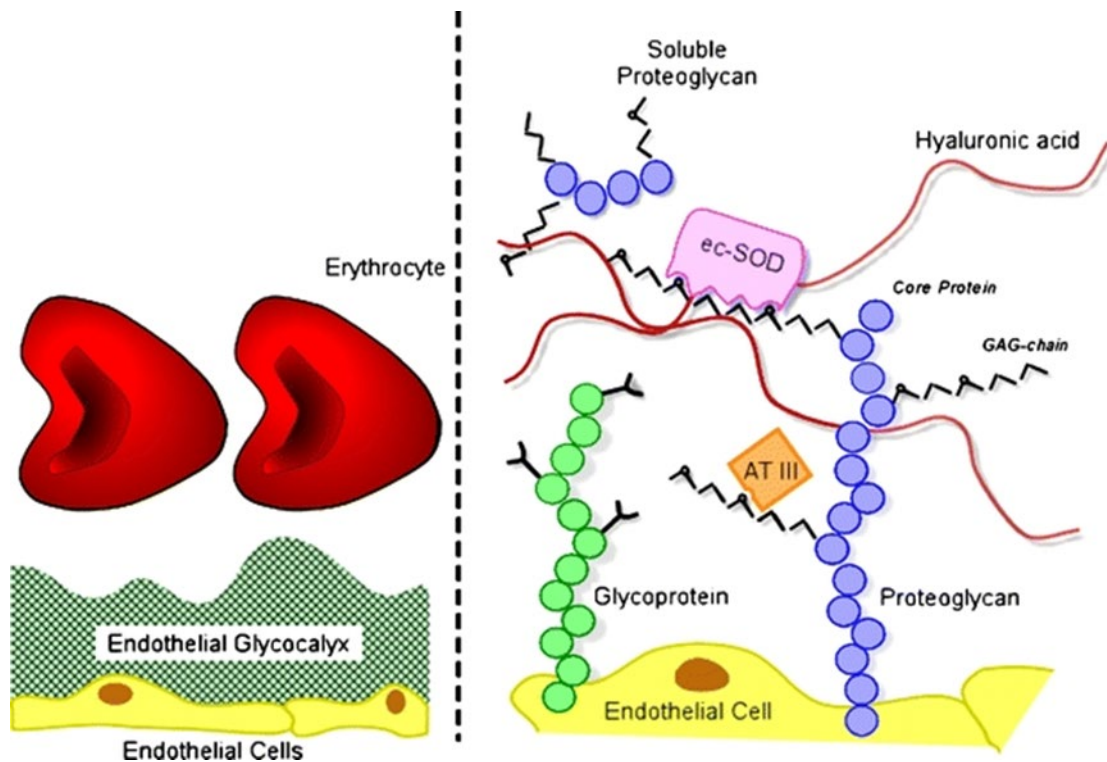
Η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων περιβάλλεται από μία στιβάδα, που αποτελείται από πρωτεογλυκάνες και από γλυκοπρωτεΐνες. Οι τελευταίες βρίσκονται

σε συνεχή αλληλεπίδραση με τα συστατικά του πλάσματος, τα οποία εισέρχονται εντός του γλυκοκάλυκα και βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία με το αίμα. Συνεπώς, η σύσταση του γλυκοκάλυκα κάθε άλλο παρά στατική είναι (Εικόνα 6) [26].

Οι πρωτεογλυκάνες θεωρούνται ως τα πλέον σημαντικά μόρια της δομής του γλυκοκάλυκα. Αποτελούνται από μία κεντρική πρωτεΐνη όπου προσδένονται μία ή περισσότερες αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών, και είναι μη εκλεκτικές στην σύνδεσή τους με τις αλυσίδες των γλυκοζαμινογλυκανών. Υπάρχουν 5 τύποι αλυσίδων: θειϊκή ηπαράνη, θειϊκή χονδροϊτίνη, θειϊκή δερματάνη, θειϊκή κερατάνη και υαλουρονάνη (ή υαλουρονικό οξύ) [27].

Οι γλυκοπρωτεΐνες θεωρούνται επίσης σημαντικά δομικά μόρια του γλυκοκάλυκα. Αυτή η ομάδα των ενδοθηλιακών γλυκοπρωτεϊνών χαρακτηρίζεται από σχετικά βραχείες και διακλαδισμένες υδρογονανθρακικές πλευρικές αλυσίδες. Μεταξύ των πιο λειτουργικά σημαντικών γλυκοπρωτεϊνών συγκαταλέγονται τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, τα οποία περιλαμβάνουν τις σελεκτίνες, τις ιντεγκρίνες και την υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών [27].

Διαλυτά συστατικά διαφόρων τύπων έχουν την ικανότητα σύνδεσης με τον γλυκοκάλυκα, τα οποία- πέραν των ξεχωριστών τους λειτουργιών- παίζουν ρόλο και στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του γλυκοκάλυκα [28]. Σε αυτά τα συστατικά περιλαμβάνονται υποδοχείς ή ένζυμα, μόρια που δημιουργούν κλίση συγκέντρωσης (αλβουμίνη, οροβλεννοειδες), πρωτεΐνες του πλάσματος (όπως η εξωκυτταρική δισμουτάση υπεροξειδίου- SOD) και αναστολείς της πήξης (πρωτεΐνη C και αντιθρομβίνη III).



**Εικόνα 6.** Σχηματική αναπαράσταση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Αριστερά: Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας αναπαρίσταται ως μια ζώνη αποκλεισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ενδοαυλική επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου. Δεξιά: Τα συστατικά του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Συνδεδεμένες με την ενδοθηλιακή μεμβράνη βρίσκονται πρωτεογλυκάνες με πλευρικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών (GAG) και γλυκοπρωτεΐνες με υδατανθρακικές πλευρικές αλυσίδες. Σε συνεχή επαφή με τις δομές αυτές βρίσκονται διαλυτά στοιχεία προερχόμενα από το πλάσμα και το ενδοθήλιο, όπως το υαλουρονικό οξύ, καθώς και ποικίλες πρωτεΐνες, όπως η εξωκυττάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (ec-SOD) και η αντιθρομβίνη III (AT III). Τα συστατικά αυτά στο σύνολό τους σχηματίζουν τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα. (Τροποποιημένη από βιβλιογραφική αναφορά 27)

## 2. Φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

Μια από τις βασικές λειτουργίες του γλυκοκάλυκα είναι η ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας [29]. Εκτός από το να επιτρέπει την εκλεκτική μεταφορά των μορίων μέσω της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων, η ίδια η ηλεκτραρνητικότητα του γλυκοκάλυκα, λόγω της θείωσης των γλυκοζαμινογλυκανών, ρυθμίζει την διαπερατότητα μέσω της διαλογής του ηλεκτρικού φορτίου. Οι Ryan και Karnofsky [30] έδειξαν ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν ανιχνεύεται σχεδόν καθόλου αλβουμίνη τόσο στη σπειραματική βασική μεμβράνη όσο και στα παρακείμενα ποδοκύτταρα, υπονοώντας πως ο γλυκοκάλυκας μειώνει την πρωτεϊνική διαπερατότητα. Μελέτες σε ασθενείς με διάφορους τύπους αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ανέδειξαν διαταραχή της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, δείχνοντας έτσι ότι ο γλυκοκάλυκας σχετίζεται με επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία [31,32].

Ο γλυκοκάλυκας επίσης διαδραματίζει καίριο ρόλο στη μετατροπή των μηχανικών δυνάμεων που ασκούνται στο τοίχωμα του αγγείου. Η διατμητική τάση (shear stress), η μηχανική δύναμη που ασκείται από την ροή του αίματος στο αγγειακό τοίχωμα, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη δομή και την λειτουργία του ενδοθηλίου [33]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιδρούν στην διατμητική τάση παράγοντας μονοξείδιο του αζώτου (NO), που επιδρά στον αγγειακό τόνο. Αύξηση της διατμητικής τάσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα της ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας (HUVECs) σχετίστηκε με αύξηση στην ποσότητα υαλουρονικού του γλυκοκάλυκα, ενώ σε υπερτασικούς ασθενείς, το πάχος του γλυκοκάλυκα στα υπογλώσσια αγγεία ήταν σημαντικά χαμηλότερο συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων [34,35]. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν πως ο γλυκοκάλυκας δεν παίζει απλώς ρόλο στη μετατροπή των



μηχανικών δυνάμεων (mechanotransduction), αλλά και η ίδια η δομή του εξαρτάται από την διατμητική τάση.

Τέλος, διαφορετικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών αλληλεπιδρούν με διάφορα μόρια που προέρχονται από το πλάσμα, των οποίων η λειτουργία εξαρτάται από αυτή τη σύνδεση. Τυπικά παραδείγματα αποτελούν ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) με μόρια τα οποία εμπλέκονται στην αιμόσταση όπως η αντιθρομβίνη III και η θρομβομοντουλίνη [36]. Ο γλυκοκάλυκας, επίσης, μπορεί να δεσμεύει καταστολείς των ROS, όπως η εξωκυτάρια δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD), οι οποίοι συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού stress και προάγουν την ομαλή ενδοθηλιακή λειτουργία [37].

### **3. Τεχνικές απεικόνισης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα**

Οι σύγχρονες τεχνικές εκτίμησης του πάχους του γλυκοκάλυκα βασίζονται στη μεταβολή του πλάτους της στήλης των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά τη δίοδο των λευκών αιμοσφαιρίων στα τριχοειδή, τα οποία θεωρούνται αντιπροσωπευτικά του συστηματικού αγγειακού δικτύου. Αυτές είναι η τεχνική OPS (Orthogonal polarization spectral imaging), η οποία εφαρμόζεται στο υπογλώσσιο τριχοειδικό δίκτυο και η τεχνική SDF (Sideview Darkfield imaging), που εφαρμόζεται στα τριχοειδή του παρωνυχίου [38,39]. Άμεση απεικόνιση του γλυκοκάλυκα έχει πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας λεκτίνες, αντισώματα έναντι της θειικής ηπαράνης ή του υαλουρονικού οξέος, μέσω της σύνδεσής τους με φθορίζοντα ανιχνευτή [40]. Το συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης με ακτίνες laser (Confocal laser scanning microscopy, CLSM) παρέχει τρισδιάστατες αναπαραστάσεις του δείγματος. Ωστόσο,

σε μεγαλύτερα αγγεία, τα οποία έχουν παχύτερα τοιχώματα, το φως διεισδύει σε χαμηλότερα βάθη με σημαντική απώλεια της ανάλυσης λόγω σκέδασης του σήματος [41]. Το μειονέκτημα αυτό παύει να υφίσταται με το διφωτονικό μικροσκόπιο σάρωσης με ακτίνες laser (Two-photon laser scanning microscopy, TPLSM), το οποίο χρησιμοποιεί μεγάλου μήκους κύματος ερυθρών φωτονίων, αυξάνοντας το βάθος διείσδυσης εντός του ιστού, καθιστώντας το συνεπώς την καταλληλότερη τεχνική για την απεικόνιση του γλυκοκάλυκα στα μεγαλύτερα αγγεία [42].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Κεφάλαιο VI. Αξιολόγηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου σε ασθενείς με απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς**

### **1. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση της συσχέτισης της επίπτωσης της θρόμβωσης αμφιβληστροειδικής φλέβας με την αρτηριακή σκληρία και το πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

### **2. Υλικό και μέθοδος**

#### **2.1 Πληθυσμός της μελέτης**

Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης, συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς με ΑΦΑ οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί στην Β' Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αττικό Νοσοκομείο μεταξύ της 1ης Σεπτεμβρίου 2023 και 30ης Απριλίου 2024. 30 υγιείς μάρτυρες από το Καρδιομεταβολικό Ιατρείο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αττικό Νοσοκομείο, σταθμισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο, συμμετείχαν στην μελέτη ως ομάδα ελέγχου. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία της Β' Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής για οφθαλμολογικό έλεγχο ρουτίνας. Ασθενείς με προηγούμενο οφθαλμολογικό ιστορικό αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Η διάγνωση της ΑΦΑ έγινε με βάση κλινικά χαρακτηριστικά (παρουσία φλογοειδών ή εν τω βάθει αιμορραγιών στον αμφιβληστροειδή σε όλα τα τεταρτημόρια για την διάγνωση της ΑΚΦΑ ή σε ένα τεταρτημόριο για την ΑΚΚΦΑ, διάταση και ελίκωση των οφθαλμικών φλεβών, οίδημα αμφιβληστροειδούς), και επιβεβαιώθηκε από απεικονιστικές εξετάσεις.

Κανένας από τους μάρτυρες δεν είχε ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ενεργού κακοήθειας, σοβαρής χρόνιας νεφρικής νόσου (GFR < 30 ml/min, υπολογιζόμενο με τη φόρμουλα Modification of Diet in Renal Disease – MDRD), φλεγμονώδους συστηματικής νόσου ή προηγούμενης οφθαλμικής πάθησης. Καμία από τις θήλεις ασθενείς δεν ήταν έγκυος και δε λάμβανε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά τη συμμετοχή στη μελέτη.

Η οφθαλμολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο έμπειρο οφθαλμίατρο, ενώ ο αγγειολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο εξεταστή ο οποίος δε γνώριζε το ιστορικό του ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς απέχχαν από την κατανάλωση καφεΐνης, αλκοόλ, καπνού και τροφής για 12 ώρες προ του αγγειολογικού ελέγχου.

Επιπρόσθετα, συλλέχθηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη, μεταξύ των οποίων η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), και το κάπνισμα.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» και η μελέτη ήταν σύμφωνη με τις αρχές της Συμφωνίας του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης προ της συμμετοχής τους στη μελέτη.

## **2.2 Αξιολόγηση της απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ)**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο, μέτρηση του αξονικού μήκους του οφθαλμού, μέτρηση καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας, εξέταση SD-OCT και φλουοροαγγειογραφία με το μηχάνημα Spectralis (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Το OCT έγινε με την εξής μέθοδο σάρωσης: έγιναν 6 αξονικές λήψεις μήκους 3 mm σε ίση γωνιακή απόσταση επικεντρωμένες στην ωχρά κηλίδα. Το OCT έγινε σε ένα προσανατολισμό 20 x 20 μοιρών, που αποτελείται από 49 οριζόντια B-scans με 20 πλαίσια B-scan επικεντρωμένα στην ωχρά κηλίδα. Καταγράφηκαν: το κεντρικό πάχος της ωχράς κηλίδας στο κεντρικό υπο-πεδίο ( $\mu\text{m}$ ), η παρουσία ενδο-αμφιβληστροειδικού και υπο-αμφιβληστροειδικού υγρού, οι κύστεις αμφιβληστροειδούς, τα υπερανακλαστικά κοκκία, η παρουσία επι-αμφιβληστροειδικής μεμβράνης, ενώ καταγράφηκε και η ακεραιότητα της ελλειψοειδούς ζώνης και της εξωτερικής αφοριστικής μεμβράνης. Ακόμη, διενεργήθηκε φλουοροαγγειογραφία και αξιολογήθηκε η ισχαιμία της ωχράς κηλίδας ως η μεγέθυνση της ωχρικής ανάγγειας ζώνης.

## **2.3 Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας**

Μετρήθηκαν η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, η κεντρική πίεση παλμού και ο δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος. Η PWV (m/s) μετρήθηκε με τη χρήση τονόμετρου με τη συσκευή Complior (Alam Medical, Vincennes, France). Δύο μη επεμβατικοί αισθητήρες πίεσης χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των κυματομορφών της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, ενώ με τη χρήση μετροταινίας μετρήθηκε η απόσταση μεταξύ των

δύο αρτηριακών σημείων. Η PWV υπολογίστηκε ως η απόσταση διαιρεμένη με την χρονική καθυστέρηση μεταξύ των δύο κυμάτων (m/s), και η φυσιολογική τιμή ήταν <10 m/s . Ο αρτηριογράφος (TensioMed, Budapest, Hungary, Ltd) χρησιμοποιήθηκε για την λήψη της κεντρικής συστολικής πίεσης (cSBP, mmHg), της πίεσης παλμού (cPP, mmHg) και του δείκτη ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (AIx,%) μέσω περιχειρίδας που τοποθετήθηκε στο βραχίονα και τη χρήση παλμομετρίας. Κατά τη διάρκεια της συστολής, ο όγκος του αίματος που εξωθείται στην αορτή δημιουργεί ένα σφυγμικό κύμα (πρώιμη συστολική αιχμή, P1). Αυτό το σφυγμικό κύμα εξασθενεί και ανακλάται από το διχασμό της αορτής δημιουργώντας ένα δεύτερο κύμα (όψιμη συστολική αιχμή, P2). Η πρώιμη και η όψιμη συστολική αιχμή λαμβάνονται και καταγράφονται από τον υπολογιστή ως σφυγμικά κύματα. Ο AIx (%) ορίστηκε ως  $[P2 - P1 / \text{πίεση παλμού (PP)}] \times 100$ .

#### **2.4 Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας**

Μετρήθηκε το perfused boundary region (PBR) των υπογλώσσιων αγγείων (μεγέθους 5-25 micrometers) με τη χρήση ειδικού φακού υψηλής ευκρινείας με την τεχνική Sideview Darkfield Imaging (Microscan, Glucocheck, Microvascular Health Solutions Inc., Salt Lake City, UT, USA). Το PBR είναι ένα στρώμα άνευ κυττάρων που προκύπτει από το διαχωρισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το πλάσμα στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, και αποτελεί ουσιαστικά το μεγαλύτερο ενδοαυλικό τμήμα του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει την κυτταρική διείσδυση. Συνεπώς, αύξηση του PBR συνεπάγεται βαθύτερη διείσδυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός του γλυκοκάλυκα, άρα μείωση του πάχους του. Η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με τη χρήση της τεχνικής Sideview Darkfield Imaging είναι σύντομη (διάρκεια 3 λεπτά), μη παρεμβατική, ανώδυνη, είναι ανεξάρτητη από τον

χειριστή, διαθέτει τυποποιημένη μεθοδολογία, και παρέχει μετρήσεις σε περισσότερα από 3.000 αγγειακά τμήματα του υπογλώσσιου μικροαγγειακού δικτύου.

## **2.5 Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY, USA). Για την περιγραφή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης, οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες και ποσοστά του πληθυσμού. Για τις συνεχείς μεταβλητές έγινε έλεγχος κανονικότητας με βάση το στατιστικό τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων με τη χρήση t-test και οι αντίστοιχες μεταβλητές με μη κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με το Mann-Whitney U test. Για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το  $\chi^2$  test. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ των συνεχών μεταβλητών. Επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

## **3. Αποτελέσματα**

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης αναλύονται στον Πίνακα 1. Είκοσι οκτώ ασθενείς, 12 με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (CRVO, central retinal vein occlusion) και 16 με απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς (BRVO, branch retinal vein occlusion) και 30 μάρτυρες (controls) περιλήφθηκαν στην ανάλυση. Η μέση ηλικία ήταν  $69 \pm 9$ ,  $71 \pm 5$  και  $67 \pm 11$  έτη αντίστοιχα. Μεταξύ ασθενών και μαρτύρων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά



σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο και τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 1).

	CRVO (n = 12)	BRVO (n = 16)	Controls (n = 30)	p-value CRVO vs. controls	p-value BRVO vs. controls
<b>Ηλικία (έτη)</b>	69 ± 9	71 ± 5	67 ± 11	0,618	0,317
<b>Άρρεν φύλο (n, %)</b>	6 (50)	8 (50)	14 (47)	0,977	0,807
<b>Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (n, %)</b>					
<b>Υπέρταση</b>	8 (67)	11 (69)	20 (67)	0,929	0,894
<b>Διαβήτης</b>	5 (42)	7 (44)	11 (37)	0,595	0,483
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	7 (58)	8 (50)	15 (50)	0,377	0,935
<b>Κάπνισμα</b>	5 (42)	8 (50)	13 (43)	0,842	0,466

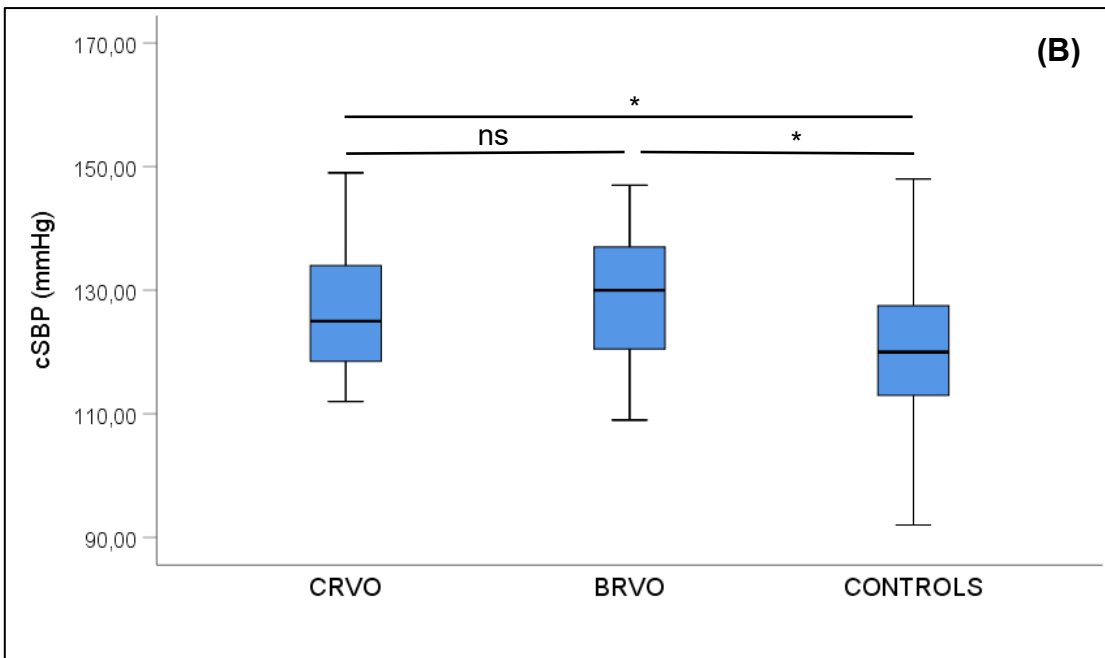
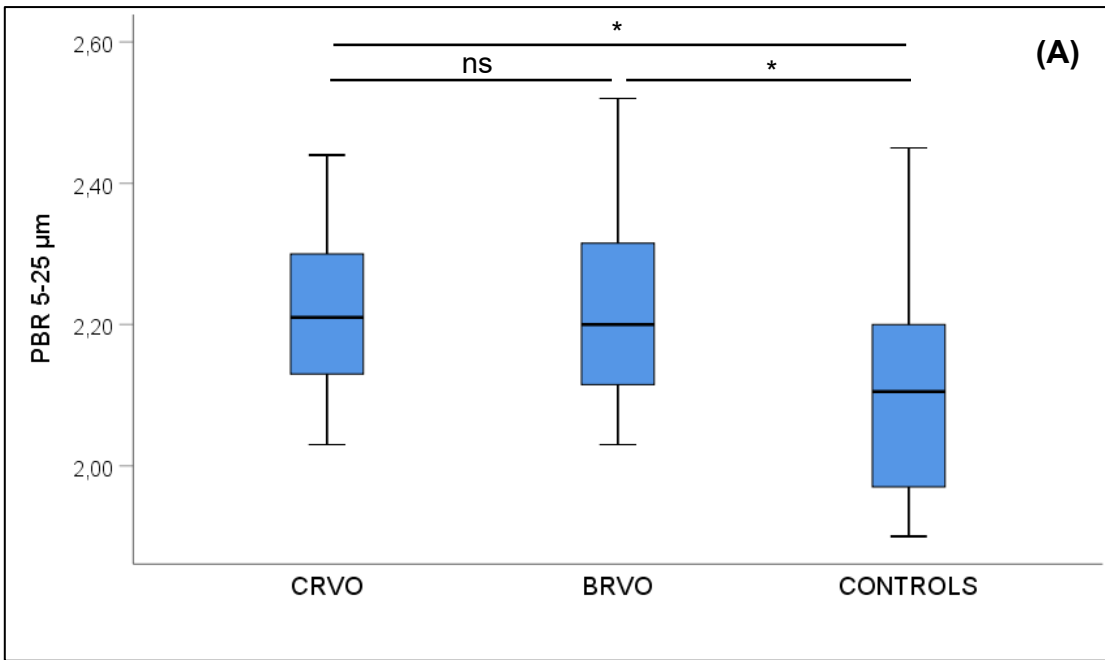
**Πίνακας 1.** Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης. CVRO (central retinal vein occlusion): απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, BRVO (branch retinal vein occlusion): απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς.

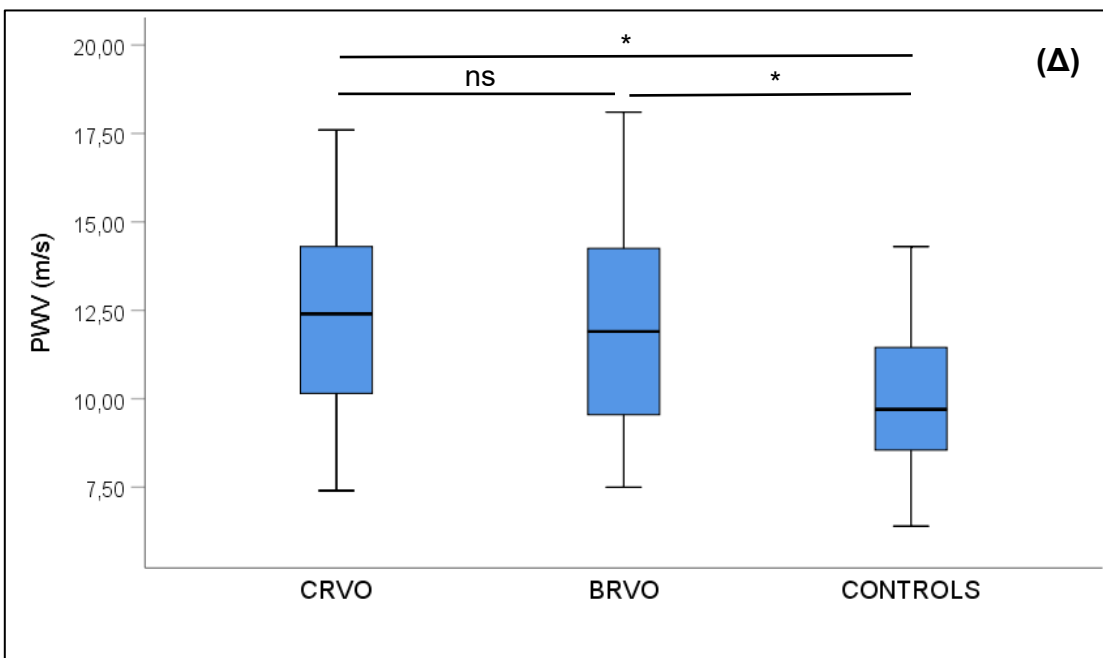
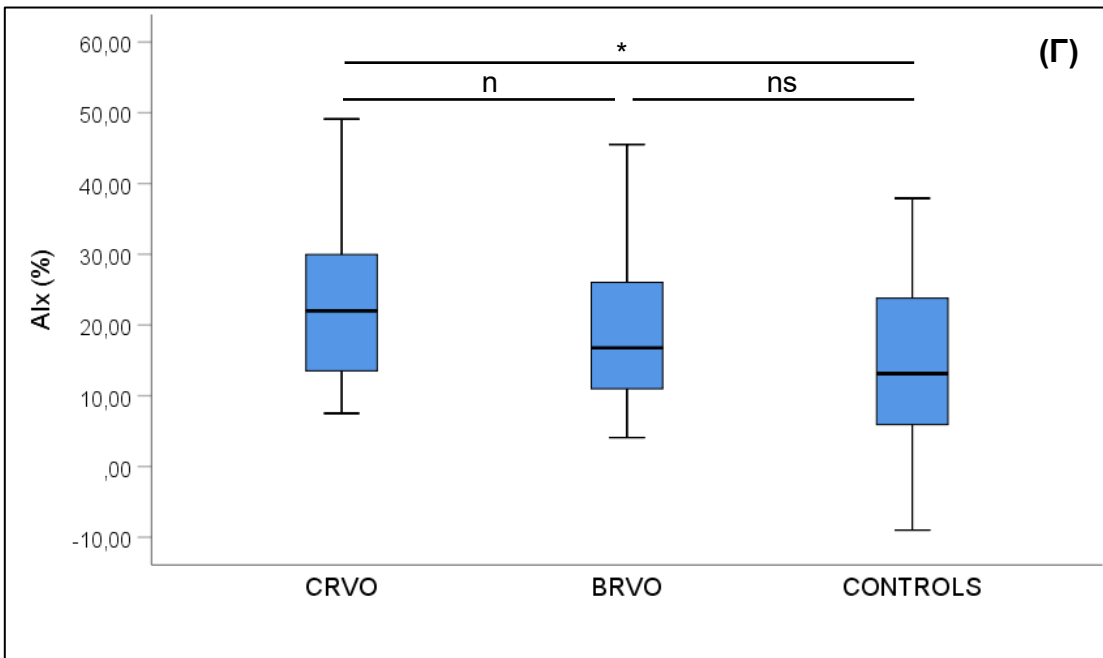
Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με CRVO και BRVO είχαν υψηλότερες τιμές PBR για τα υπογλώσσια αγγεία διαμέτρου 5-25 μm, καθώς και αυξημένες τιμές κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, A1x και PWV ( $p < 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις, Διάγραμμα 1). Οι τιμές της κεντρικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων (Πίνακας 2). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (CRVO και BRVO) στους παραπάνω μετρούμενους δείκτες ( $p > 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις, Πίνακας 2).

	CRVO (n = 12)	BRVO (n = 16)	Controls (n = 30)	P value CRVO vs. controls	P value BRVO vs. controls
<b>PBR 5-25 μm</b>	2,22 ± 0,13	2,23 ± 0,14	2,10 ± 0,16	0,042	0,031
<b>PBR 5-9 μm</b>	1,29 ± 0,14	1,35 ± 0,15	1,21 ± 0,11	0,045	0,001
<b>PBR 10-19 μm</b>	2,39 ± 0,14	2,36 ± 0,26	2,21 ± 0,25	0,006	0,048
<b>PBR 20-25 μm</b>	2,97 ± 0,49	2,95 ± 0,25	2,55 ± 0,39	0,007	0,001
<b>cSBP (mmHg)</b>	127 ± 12	129 ± 11	119 ± 16	0,047	0,030
<b>cDBP (mmHg)</b>	76 ± 7	77 ± 6	76 ± 8	0,787	0,804
<b>Alx (%)</b>	24,1 ± 13,6	19,7 ± 12,0	14,0 ± 12,1	0,035	0,183
<b>PWV (m/s)</b>	12,3 ± 3,1	12,2 ± 3,2	10,1 ± 2,0	0,011	0,015

**Πίνακας 2.** Δείκτες ενδοθηλιακής και αγγειακής λειτουργίας σε ασθενείς και μάρτυρες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. CRVO (central retinal vein occlusion): απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, BRVO (branch retinal vein occlusion): απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, PBR (perfused boundary region): οριακή περιοχή αιμάτωσης των υπογλώσσιων αγγείων διαμέτρου 5-25 micrometers, cSBP (central systolic blood pressure): κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, cDBP (central diastolic blood pressure): κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, Alx (augmentation index): δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος, PWV (pulse wave velocity): ταχύτητα του σφυγμικού κύματος.

Στον πληθυσμό των ασθενών (CRVO και BRVO), οι αυξημένες τιμές PWV συσχετίστηκαν με αντίστοιχα αυξημένες τιμές PBR 5-25 μm ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ), PBR 20-25 μm ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,003$ ), cSBP ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,001$ ) και Alx ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,042$ ).





**Διάγραμμα 1.** Δείκτες ενδοθηλιακής και αγγειακής λειτουργίας σε ασθενείς και μάρτυρες. **(Α)** Οριακή περιοχή αιμάτωσης των υπογλώσσων αγγείων διαμέτρου 5-25 micrometers (PBR, perfused boundary region), **(Β)** κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (cSBP, central systolic blood pressure), **(Γ)** δείκτης ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (Aix, augmentation index), **(Δ)** ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV, pulse wave velocity). CVRO (central retinal vein occlusion): απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς, BRVO (branch retinal vein occlusion): απόφραξη κλάδου κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. ns (not significant):  $p > 0,05$ , \*  $p < 0,05$ .

#### 4. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, δείξαμε ότι η αρτηριακή σκληρία, όπως αξιολογήθηκε μέσω της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας ροής του σφυγμικού κύματος (PWV), του δείκτη ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (Aix) και της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης (cSBP), ήταν αυξημένη στους ασθενείς με απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (ΑΦΑ- RVO) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης, δείξαμε ότι οι ασθενείς με RVO είχαν μειωμένο πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, το οποίο αποτελεί δείκτη επιδεινωμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα τόσο από τον τύπο της απόφραξης (κεντρική ή κλαδική), όσο και από την παρουσία κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παθοφυσιολογία της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής φλέβας είναι πολύπλοκη και δεν έχει ακόμα σαφώς καθοριστεί. Φαίνεται, ωστόσο, πως οι δομικές μεταβολές του κολλαγόνου με την πάροδο της ηλικίας προκαλούν τόσο σκλήρυνση του τετρημένου πετάλου του ηθμοειδούς, όσο και αθηροσκλήρυνση των αμφιβληστροειδικών αρτηριών [43]. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αναδιαμόρφωση του αρτηριακού τοιχώματος. Το γεγονός ότι στα σημεία διασταύρωσης, οι

αμφιβληστροειδικές αρτηρίες και φλέβες μοιράζονται το ίδιο έλυτρο, σημαίνει ότι η σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση της φλέβας, στάση της αιματικής ροής και επακόλουθη θρόμβωση, και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σε περιπτώσεις όπου η σκλήρυνση αυτή οφείλεται σε αθηρωμάτωση [44]. Πράγματι, υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της ΑΦΑ με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Δεδομένα από τη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση της ΑΦΑ με το ιστορικό διαβήτη, υπέρτασης, καπνίσματος και παχυσαρκίας [45]. Ιστολογικά παρασκευάσματα από διασταυρούμενα αρτηριόλια έδειξαν μέτρια ή σοβαρή σκλήρυνση σε περιπτώσεις ασθενών με ΑΚΦΑ [46]. Σε μελέτη των Ogawa et al. [47], αναδείχθηκε αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT) σε ασθενείς με ΑΚΚΦΑ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες σε ηλικίες 50-59 και > 70 ετών. Συνεπώς, φαίνεται πως η αθηρωμάτωση διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Λόγω της στενής γεινίασης μεταξύ της αμφιβληστροειδικής φλέβας και αρτηρίας, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι ελαστικές ιδιότητες του αγγείου ίσως παίζουν σπουδαιότερο ρόλο στην παθογένεση της ΑΦΑ σε σχέση με τη διάμετρό του ή άλλα δομικά μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η PWV αποτελεί έναν εδραιωμένο, αξιόπιστο, μη-επεμβατικό δείκτη αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας, ο οποίος εξαρτάται τόσο από τη γεωμετρία και τη δομή του αγγειακού τοιχώματος, όσο και από την αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, επί εδάφους δομικών μεταβολών, η σκληρία εξαρτάται πολύ λιγότερο από τις τιμές της πίεσης [48]. Στη μελέτη μας, αναδείξαμε ότι η PWV ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε όλους τους ασθενείς με ΑΦΑ, ανεξαρτήτως του υπότυπου (ΑΚΦΑ ή ΑΚΚΦΑ) και της παρουσίας παραγόντων καρδιαγγειακού

κινδύνου. Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία με το μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, με κάποιες όμως αξιοσημείωτες και σημαντικές διαφορές μεταξύ της μελέτης μας και προηγούμενων αναφορών. Στη μελέτη των Goulioroulos et al. [49], με ένα παρόμοιο σε μέγεθος δείγμα με το δικό μας (40 ασθενείς με ΑΦΑ έναντι 40 μαρτύρων), η PWV ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, αν και ελαφρώς χαμηλότερη αριθμητικά έναντι της μέσης τιμής στη δική μας κοορτή ( 11,37 m/s έναντι 12,2 m/s). Ωστόσο, δεν έγινε ταξινόμηση των ασθενών με βάση τον τύπο της απόφραξης, συνεπώς δεν είναι σαφές αν η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας αφορά ξεχωριστά τόσο τους ασθενείς με ΑΚΦΑ, όσο κι αυτούς με ΑΚΚΦΑ. Αξίζει να αναφερθεί, επίσης, ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της PWV με την αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με ΑΦΑ, σε αντίθεση με τους μάρτυρες, κάτι που επιβεβαιώνει το ότι οι δομικές αλλαγές του αγγείου είναι ο κύριος μηχανισμός που επιδεινώνει την αρτηριακή σκληρία στους ασθενείς με ΑΦΑ. Στη δική μας μελέτη, ωστόσο, μετρήθηκε και η cSBP, η οποία θεωρείται ακόμα πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης από την περιφερική αρτηριακή πίεση για καρδιαγγειακά συμβάματα, η οποία ήταν επίσης αυξημένη στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με τους υγιείς, υπογραμμίζοντας έτσι και τη συμμετοχή των αιμοδυναμικών μηχανισμών στην παθογένεια της νόσου. Αρκετά υψηλότερες τιμές (μέση τιμή: 19,46 m/s) PWV σε σχέση με τους μάρτυρες αναδείχθηκαν και στη μελέτη των Nakazato et al. [50], οι οποίες όμως αφορούσαν μόνο ασθενείς με ΑΚΚΦΑ. Συγκεκριμένο υπότυπο (ΑΚΦΑ) αφορούσαν και τα παρόμοια αποτελέσματα που ανέδειξαν οι Karadag et al. [51], όσο και οι Kaderli et al. [52] (ΑΚΚΦΑ), έχοντας έτσι μια σημαντική μεθοδολογική διαφορά σε σχέση με τη μελέτη μας. Αξίζει να σημειωθεί πως στην τελευταία μελέτη, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) ήταν αυξημένος στους ασθενείς με ΑΚΚΦΑ σε σύγκριση με τους

μάρτυρες, συνεπώς η μεταβολική επίδραση της παχυσαρκίας δεν μπορεί να αποκλειστεί ως συγχυτικός παράγοντας στα ευρήματα. Κατ' ανάλογο τρόπο, αν και οι Bozkurt et al. [53] ανέδειξαν επίσης αυξημένη PWV στους ασθενείς με ΑΦΑ, ανεξαρτήτως τύπου, με τα αποτελέσματα μάλιστα να είναι ακόμα χειρότερα για την υπο-ομάδα των ασθενών με ΑΚΦΑ, εντούτοις οι ομάδες ασθενών και μαρτύρων παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την παρουσία διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Αντίθετα, στη δική μας μελέτη, οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν σταθμισμένοι ως προς την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συνεπώς η συσχέτιση μεταξύ PWV και ΑΦΑ ήταν ανεξάρτητη αυτών. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, επίσης, οι Lyu et al. [54], σε ένα δείγμα συνολικά 140 ασθενών (70 ασθενών και 70 υγιών μαρτύρων), ανέδειξαν αυξημένη PWV στους ασθενείς με ΑΦΑ ανεξάρτητα από συγχυτικούς παράγοντες και από την εντόπιση της βλάβης. Αντίθετα, όσον αφορά τον AIX, αυτός έχει μετρηθεί μόνο σε μια μελέτη στη βιβλιογραφία, όπου ανευρέθηκε αυξημένος στους ασθενείς με ΑΚΦΑ [51], όπως και στη δική μας κοορτή, αποτελώντας το μόνο δείκτη ο οποίος διέφερε μεταξύ των υπο-ομάδων με ΑΚΦΑ (CRVO) και ΑΚΚΦΑ (BRVO). Ο λόγος για τον οποίο παρατηρείται αυτή η διαφορά δεν είναι ξεκάθαρος, αν και θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο δείκτης ενίσχυσης θεωρείται μόνο έμμεσος δείκτης της αρτηριακής σκληρίας, με μεγάλη μεταβλητότητα, και για το λόγο αυτό δεν αξιολογείται το ίδιο συχνά με την PWV στη βιβλιογραφία.

Πέρα από την αθηρωμάτωση και την αρτηριακή σκληρία, το ενδοθήλιο παίζει επίσης πρωταρχικό ρόλο στην αγγειακή ομοιόσταση και λειτουργία, όχι μόνο μέσω της ρύθμισης της διαπερατότητας, αλλά και εκκρίνοντας ποικίλες ουσίες που δρουν στον αγγειακό τόνο, την αιμόσταση και τη φλεγμονώδη διαδικασία [55]. Η ενδοθηλιακή



δυσλειτουργία έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, και αποτελεί σημαντικό αιτιοπαθογενετικό παράγοντα, ήδη από τα πρώιμα στάδια, όλων των καρδιομεταβολικών συννοσηροτήτων, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση [56]. Όσον αφορά αμιγώς οφθαλμικές παθήσεις, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό παθογενετικό μηχανισμό στο γλαύκωμα και τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [57,58]. Σε κάθε περίπτωση, στο επίκεντρο αυτής της δυσλειτουργίας βρίσκεται η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), η οποία οδηγεί σε μειωμένη ελαστικότητα του αγγείου και επάγει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, με τις διεργασίες αυτές συχνά να προηγούνται της εγκατάστασης της αθηροσκλήρυνσης [59]. Συνεπώς, είναι λογικό να υποτεθεί ότι η στένωση της αμφιβληστροειδικής φλέβας που μπορεί να επέλθει λόγω της κοινής πορείας της εντός του ίδιου ελύτρου με μια παθολογικά σκληρή αμφιβληστροειδική αρτηρία, μπορεί να οδηγήσει σε τυρβώδη αιματική ροή και αυξημένη διατμητική τάση, που με τη σειρά τους θα επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας, ως τελικό καταληκτικό σημείο, στην απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας [44].

Πράγματι, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν το ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ανάπτυξη της ΑΦΑ, ωστόσο είναι ακόμα περιορισμένα, κάτι που αναδεικνύει τη σημασία της ερευνητικής μας εργασίας. Στη μελέτη μας, δείξαμε ότι οι ασθενείς με ΑΦΑ, ανεξαρτήτως εντόπισης, είχαν αυξημένες τιμές PBR σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, κάτι το οποίο αντανακλά το μειωμένο πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό καθιστά τα ευρήματά μας πρωτότυπα, καθώς αυτή είναι η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία

σχετικά με τη συσχέτιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα ως δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΑΦΑ. Τα υπάρχοντα δεδομένα βρίσκονται σε συμφωνία με τη μελέτη μας όσον αφορά την επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, μετρημένης ωστόσο με άλλες μεθόδους και, συγκεκριμένα, μέσω της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow-mediated dilation, FMD) της βραχιόνιας αρτηρίας. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Gouliopoulos et al. [49], η FMD ήταν μειωμένη στους ασθενείς με ΑΦΑ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και, μάλιστα, παρουσίασε ισχυρότερη συσχέτιση με την ΑΦΑ σε σχέση με την αρτηριακή σκληρία εκφραζόμενη μέσω της PWV (odds ratio (OR) 0.41, 95% CI 0.21–0.80,  $p = 0.008$ ). Όπως και στη μελέτη μας, τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα των λοιπών παραγόντων κινδύνου. Αντίθετα, στη μελέτη των Bozkurt et al. [53], αν και η FMD ήταν και εδώ μειωμένη στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς και, μάλιστα, περισσότερο επιδεινωμένη στους ασθενείς με ΑΚΦΑ έναντι αυτών με ΑΚΚΦΑ, εντούτοις, όπως προαναφέρθηκε για την PWV, η συσχέτιση μεταξύ FMD και ΑΦΑ δεν είναι ξεκάθαρο αν είναι ανεξάρτητη, καθώς οι ομάδες ασθενών και μαρτύρων παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την παρουσία διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Η μόνη άλλη διαθέσιμη μελέτη σχετικά με τη συσχέτιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ανάπτυξης ΑΦΑ είναι αυτή των Tanano et al. [60], οι οποίοι έδειξαν σημαντικά επηρεασμένη FMD σε ασθενείς με ΑΚΚΦΑ, αποκλείοντας όμως από το δείγμα τους ασθενείς με ΑΚΦΑ και καπνιστές, κάτι το οποίο συνιστά σημαντική διαφορά και περιορισμό σε σχέση με τη δική μας μελέτη. Εξαιρετικά ενδιαφέρουσα, ωστόσο, ήταν η επισήμανση των ερευνητών ότι τα ευρήματά τους όσον αφορά την FMD ήταν παρόμοια με αυτά σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) [61], και ανάλογα επηρεασμένες τιμές PBR έχουν αναδειχθεί σε ασθενείς με ΣΔ2 ή αρτηριακή υπέρταση

[62-64]. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν την ύπαρξη κοινών παθογενετικών μηχανισμών μεταξύ της ΑΦΑ και του καρδιομεταβολικού συνδρόμου και εξηγεί τη συσχέτιση μεταξύ της ΑΦΑ και των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με μηχανισμούς πέραν της αθηροσκλήρυνσης.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, το μέγεθος του δείγματος είναι σχετικά μικρό, αν και συγκρίσιμο με άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία λόγω και της χαμηλής συχνότητας της νόσου καθαυτής. Επίσης, πρόκειται για μελέτη παρατήρησης η οποία έλαβε χώρα σε ένα κέντρο, κάτι το οποίο δεν επιτρέπει την ανάδειξη αιτιολογικών συσχετίσεων. Ωστόσο, οι ασθενείς και οι υγιείς μάρτυρες ήταν σταθμισμένοι ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα οι αναδειχθείσες συσχετίσεις να είναι ανεξάρτητες από συγχυτικούς παράγοντες.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας δείξαμε ότι οι ασθενείς με ΑΦΑ έχουν μειωμένο πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν ακόμα περισσότερο το ρόλο της αθηροσκλήρυνσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία της νόσου. Συνεπώς, η αξιολόγηση αυτών των δεικτών υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών με απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII. Περίληψη στην αγγλική γλώσσα**

**Background:** Retinal vein occlusion (RVO) is a relatively uncommon condition with a complex pathophysiology, however, its association with traditional cardiovascular risk factors is well-established. In this study, we compared arterial stiffness and endothelial function between patients with RVO and healthy controls.

**Materials and methods:** We enrolled 28 consecutive patients with RVO, either central (CRVO) or branch (BRVO), and 30 healthy controls. We measured: (a) perfused boundary region of the sublingual arterial microvessels (marker of endothelial glycocalyx thickness), (b) pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Aix) and central systolic blood pressure (cSBP).

**Results:** No statistically significant differences regarding age, gender and major cardiovascular risk factors were noted between patients and controls. Compared to controls, patients with RVO had higher PBR, PWV, Aix and cSBP values ( $p < 0,05$ ). For each of these indices, no statistically significant differences were noted between patients with CRVO and BRVO ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions:** Patients with RVO have reduced endothelial glycocalyx thickness and increased arterial stiffness compared to healthy controls. These findings further elucidate the role of atherosclerosis and endothelial dysfunction in the pathophysiology of the disease and indicate the need for evaluation of subclinical cardiovascular disease in these patients.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII. Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Ryan S. Retina. 6th Edition, Elsevier, 2016.
2. Kanski J. Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 8th Edition, Elsevier, 2015.
3. Yanoff M, S.Duker J. Ophthalmology. 5th edition. Elsevier; 2019
4. Burns SA, Elsner AE, Gast TJ. Imaging the Retinal Vasculature. Annu Rev Vis Sci. 2021 Sep 15;7:129-153.
5. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, et al. 1991. Optical coherence tomography for micron-resolution imaging. Science 254: 1178–81
6. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. 2006. Optical coherence angiography. Optics Express 14: 7821–40
7. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. J Glob Health 2019;9:010427.
8. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. Ophthalmology 1999;106:2054-2062.
9. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, 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.
10. Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, et al. Update on Retinal Vein Occlusion. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2023;12(2):196-210.

11. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008;126:692-699.
12. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010;363:2135-1244.
13. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001;131:61-77.
14. Spaide RF. RETINAL VASCULAR CYSTOID MACULAR EDEMA: Review and New Theory. *Retina* 2016;36:1823-1842.
15. Hirano Y, Suzuki N, Tomiyasu T, Kurobe R, Yasuda Y, Esaki Y, Yasukawa T, Yoshida M, Ogura Y. Multimodal Imaging of Microvascular Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med* 2021;10:405.
16. Turczyńska MJ, Krajewski P, Brydak-Godowska JE. Wide-Field Fluorescein Angiography in the Diagnosis and Management of Retinal Vein Occlusion: A Retrospective Single-Center Study. *Med Sci Monit* 2021;27:e927782.
17. An W, Han J. Research progress of UWFFA and OCTA in retinal vein occlusion: A review. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:2850-2855.
18. Ip M, Hendrick A. Retinal Vein Occlusion Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(1):40-45.
19. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye (Lond)*. 2022;36(5):909-912.
20. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-162.

21. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-43.
22. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 228-37
23. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011: 83-97
24. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
25. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 13-24
26. Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 694312
27. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59.
28. Raman R, Sasisekharan V, Sasisekharan R. Structural insights into biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions. *Chem Biol* 2005; 12: 267-77

29. van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Charge modification of the endothelial surface layer modulates the permeability barrier of isolated rat mesenteric small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(6): 2503–2507.
30. Ryan GB, Karnovsky MJ. Distribution of endogenous albumin in the rat glomerulus: role of hemodynamic factors in glomerular barrier function. *Kidney Int* 1976; 9(1): 36-45.
31. Martens RJ, Vink H, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(5): 451–454.
32. Ikonomidis I, Frogoudaki A, Vrettou AR, et al. Impaired Arterial Elastic Properties and Endothelial Glycocalyx in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. *Thromb Haemost.* 2019; 119(11): 1860-1868.
33. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75: 519-60.
34. Gouverneur M, Spaan JA, Pannekoek H, Fontijn RD, Vink H. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(1): 452–458.
35. Ikonomidis I, Voumvourakis A, Makavos G, et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. *J Clin Hypertens* 2018; 20(4): 672-679.
36. Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC. Role of heparan sulfate as a tissue-specific regulator of FGF-4 and FGF receptor recognition. *J Cell Biol* 2001; 155: 845-58.



37. Li Q, Bolli R, Qiu Y, Tang XL, Murphree SS, French BA. Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits. *Circulation* 1998; 98: 1438-48.
38. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* (1985) 2008; 104: 845-52.
39. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-89.
40. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1672-80
41. Barker AL, Konopatskaya O, Neal CR et al. Observation and characterization of the glycocalyx of viable human endothelial cells using confocal laser scanning microscopy. *Phys Chem Chem Phys* 2004; 6: 1006-11.
42. Megens RT, Reitsma S, Schiffers PH et al. Two-photon microscopy of vital murine elastic and muscular arteries. Combined structural and functional imaging with subcellular resolution. *J Vasc Res* 2007; 44: 87-98.
43. Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Sep-Dec;32(5-6):308-11.
44. McAllister IL. Central retinal vein occlusion: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jan-Feb;40(1):48-58.
45. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and

arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):540-7.

46. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol*. 1982 Jul;100(7):1132-40.

47. Ogawa O, Onuma T, Uchino H, Takayanagi Y, Tanaka Y, Yamasaki Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Kawamori R. Insulin resistance and atherosclerosis in branch retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Jul-Aug;47(4):351-5.

48. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D, Veglio F. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *J Hypertens*. 2019 Aug;37(8):1547-1557.

49. Gouliopoulos N, Siasos G, Moschos MM, Oikonomou E, Rouvas A, Bletsas E, Stampouloglou P, Siasou G, Paraskevopoulos T, Vlasis K, Marinos G, Tousoulis D. Endothelial dysfunction and impaired arterial wall properties in patients with retinal vein occlusion. *Vasc Med*. 2020 Aug;25(4):302-308.

50. Nakazato K, Watanabe H, Kawana K, Hiraoka T, Kiuchi T, Oshika T. Evaluation of arterial stiffness in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2005 Nov-Dec;219(6):334-7.

51. Karadağ MF. Evaluation of augmentation index and pulse wave velocity measurements in central retinal vein occlusion patients with and without hypertension. *Int Ophthalmol*. 2022 Apr;42(4):1347-1354.

52. Kaderli AA, Kaderli B, Gullulu S, Avci R. Impaired aortic stiffness and pulse wave velocity in patients with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Mar;248(3):369-74.

53. Bozkurt E, Cetin T, Rencuzogullari I. Evaluation of Systemic Endothelial Dysfunction in Retinal Vein Occlusions. *Beyoglu Eye J.* 2022 May 27;7(2):126-133.
54. Lyu M, Lee Y, Kim BS, Kim HJ, Hong R, Shin YU, Cho H, Shin JH. Clinical significance of subclinical atherosclerosis in retinal vein occlusion. *Sci Rep.* 2021 Jun 7;11(1):11905.
55. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998 Jul 6;105(1A):32S-39S.
56. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease. *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):29-55.
57. Bourouki E, Oikonomou E, Moschos M, Siasos G, Siasou G, Gouliopoulos N, Deftereos S, Miliou A, Zacharia E, Tousoulis D. Pseudoexfoliative Glaucoma, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffness: The Role of Circulating Apoptotic Endothelial Microparticles. *J Glaucoma.* 2019 Aug;28(8):749-755.
58. Gouliopoulos N, Antonopoulos AS, Siasos G, Moschos MM, Oikonomou E, Kassi E, Tousoulis D. Macrovascular function indices for the prediction of diabetic retinopathy development in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Sep;24(13):1405-1407.
59. Siasos G, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Antoniadis C, Stefanadi E, Ioakeimidis N, Andreou I, Zisimos K, Papavassiliou AG, Stefanadis C. Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. *Int J Cardiol.* 2008 Jun 6;126(3):394-9.
60. Tanano I, Nagaoka T, Sogawa K, Tani T, Omae T, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Yoshida A. Impaired systemic vascular endothelial function in patients with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res.* 2013 Jan;38(1):114-8.

61. Sogawa K, Nagaoka T, Tanano I, Tani T, Omae T, Nakabayashi S, Ishibazawa A, Takahashi A, Yoshida A. Association between diabetic retinopathy and flow-mediated vasodilation in type 2 DM. *Curr Eye Res.* 2012 May;37(5):446-51.
62. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Maratou E, Georgiou D, Andreadou I, Kountouri A, Varoudi M, Balampanis K, Parissis J, Triantafyllidi H, Katogiannis K, Birba D, Lekakis J, Dimitriadis G, Ikonomidis I. Effects of Different Antidiabetic Medications on Endothelial Glycocalyx, Myocardial Function, and Vascular Function in Type 2 Diabetic Patients: One Year Follow-Up Study. *J Clin Med.* 2019 Jul 5;8(7):983.
63. Korakas E, Ikonomidis I, Markakis K, Raptis A, Dimitriadis G, Lambadiari V. The Endothelial Glycocalyx as a Key Mediator of Albumin Handling and the Development of Diabetic Nephropathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(6):619-631.
64. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):97-113.