УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
ВО СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

Ивана, Ананија Петковска

ПРОМЕНИ ВО МОРФОЛОГИЈАТА НА МАКУЛА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПРИ ПРОМЕНА НА ТЕРАПИЈАТА ЗА ДИЈАБЕТЕСОТ ОД ОРАЛНИ ХИПОГЛИКЕМИЦИ НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

Докторска дисертација

Скопје, 2026

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ- СКОПЈЕ

Ивана, Ананија Петковска

ПРОМЕНИ ВО МОРФОЛОГИЈАТА НА МАКУЛА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПРИ ПРОМЕНА НА ТЕРАПИЈАТА ЗА ДИЈАБЕТЕСОТ ОД ОРАЛНИ ХИПОГЛИКЕМИЦИ НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

Докторска дисертација

Скопје, 2026

Докторанд:
ИВАНА, АНАНИЈА ПЕТКОВСКА
Тема: **ПРОМЕНИ ВО МОРФОЛОГИЈАТА НА МАКУЛА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПРИ ПРОМЕНА НА ТЕРАПИЈАТА ЗА ДИЈАБЕТЕСОТ ОД ОРАЛНИ ХИПОГЛИКЕМИЦИ НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА**

Ментор:
Проф.д-р ЧЕДОМИР ДИМИТРОВСКИ,
ЈЗУ УК за Ендокринологија , дијабетес и метаболички нарушувања – Скопје

Комисија за одбрана:
Проф.д-р Весна Јорданова Димовска (претседател)
ЈЗУ УК за Очни болести – Скопје

Проф.д-р Чедомир Димитровски,
ЈЗУ УК за Ендокринологија , дијабетес и метаболички нарушувања – Скопје

Проф.д-р Емилија Ѓошевска Даштевска,
ЈЗУ УК за Очни болести - Скопје

Проф.д-р Страхил Газепов,
ЈЗУ Клиничка болница – Штип

Проф.д-р Лидија Попоска,
ЈЗУ УК за Кардиологија и кардиоваскуларна хирургија “Национален центар за кардиоваскуларни заболувања” - Скопје

Научна област:
КЛИНИЧКА МЕДИЦИНА- ОФТАЛМОЛОГИЈА

Датум на одбрана: 16.11.2026

Ивана, Ананија Петковска

ПРОМЕНИ ВО МОРФОЛОГИЈАТА НА МАКУЛА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПРИ ПРОМЕНА НА ТЕРАПИЈАТА ОД ОРАЛНИ ХИПОГЛИКЕМИЦИ НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

АПСТРАКТ

Цел: Да се процени влијанието на шестмесечен инсулински третман врз гликемиската контрола, липидниот профил и морфолошко-функционалните параметри на макулата кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2.
Методи: Во проспективно следење на 60 испитаници (120 очи) беа анализирани вредностите на гликемија, гликолизиран хемоглобин (HbA1c), триглицериди, LDL холестеролот, најдобро корегирана видна острина (BCVA) и централна дебелина на макулата (CMT/CST) на почеток, по 3 и по 6 месеци инсулинска терапија. За статистичката обработка беше применета Repeated Measures ANOVA со Greenhouse–Geisser корекција и Bonferroni post-hoc анализа.
Резултати: Гликемијата значајно се намалила низ времето ($F = 18.705$, $p < 0.0001$), од 11.44 ± 7.95 mmol/L на 7.32 ± 1.5 mmol/L по шест месеци, а HbA1c покажал високо сигнификантно намалување ($F = 70.788$, $p < 0.0001$) од $8.68 \pm 1.5\%$ на $6.75 \pm 0.7\%$, конзистентно кај пациентите со и без макуларен едем. Триглицеридите не покажале значајни промени ($p = 0.063$), додека пак LDL холестеролот не покажува значајна поврзаност со макуларната дебелина кај пациентите без едем, но кај оние со едем е статистички значајно поврзан со зголемување на CMT/CST, што го идентификува како релевантен фактор во прогресијата на макуларниот едем ($p = 0.001$).
Најдобро корегираната видна острина (BCVA) не покажала значајни промени по шест месеци ($p > 0.3$) кај ниту една група, со исклучок на мала, но статистички значајна редукција меѓу првиот и третиот месец ($p = 0.003$), без понатамошни варијации, што укажува на стабилна видна функција во иницијалниот период од терапијата.
Централната дебелина на макулата (CMT/CST) кај пациентите без едем останала без статистички значајни промени ($p = 0.065$), што ја потврдува структурната стабилност на макулата. Кај пациентите со едем, CMT/CST покажал значајно зголемување низ времето ($F = 20.591$, $p < 0.0001$), со вкупна промена од +10.419 μm, конзистентно со феноменот на „early worsening“ при брза гликемиска регулација, без придружни промени во BCVA.
Во параметрите на оптичката кохерентна ангиографија (OCTA), васкуларната густина во горниот сектор на длабокиот капиларен плексус (Dsup) значајно се намалила ($F = 4.785$, $p = 0.017$) за 2.036%, поизразено кај пациентите со едем. Останатите параметри — Dinf, Dtotal, Psup, Pinf и Ptotal — не покажале статистички значајни промени. Корелациите меѓу гликемијата, BCVA и CMT биле несигнификантни во сите временски точки, што укажува дека моменталната гликемија не е директен предиктор за структурните или функционалните промени.
Заклучок: Анализата на резултатите од спроведената студија покажа дека инсулинската терапија кај пациентите со дијабетес тип 2, претходно подложени на перорален хипогликемиски третман, нема значајна рефлексија врз најдобро корегираната видна острина.
Испитуваните корелации потврдија дека инсулинската терапија има значајно влијание врз субфоеалната дебелина на макулата (CST/CMT).
Покрај тоа, произлезе значајна поврзаност помеѓу системската метаболна контрола на дијабетесот, и дел од лабораториските параметри, од една страна, со структурните промени во морфологијата на макула и нејзината микроциркулација, од друга страна.
Овие резултати упатуваат на потребата од интегриран мултидисциплинарен пристап кај пациентите со дијабетес заради рано препознавање на лицата со висок ризик за прогресија на состојбата и навремена модификација и оптимизација на третманот.
Клучни зборови: инсулинска терапија; гликемиска контрола; HbA1c; макуларна дебелина; BCVA; OCT-A; васкуларен дензитет; дијабетес мелитус.

Ivana, Ananija Petkovska

CHANGES IN MACULAR MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WHEN CHANGING DIABETES THERAPY FROM ORAL HYPOGLYCEMICS TO INSULIN THERAPY

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of six months of insulin therapy on glycemic control, lipid profile, and the morphological-functional parameters of the macula in patients with type 2 diabetes mellitus.
Methods: In a prospective follow-up of 60 participants (120 eyes), values for blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), triglycerides, LDL cholesterol, best-corrected visual acuity (BCVA), and central macular thickness (CMT/CST) were assessed at baseline, and after 3 and 6 months of insulin therapy. Statistical analysis was performed using Repeated Measures ANOVA with Greenhouse–Geisser correction and Bonferroni post hoc testing.
Results: Blood glucose levels significantly decreased over time ($F = 18.705$, $p < 0.0001$), from 11.44 ± 7.95 mmol/L to 7.32 ± 1.5 mmol/L at six months. HbA1c showed a highly significant reduction ($F = 70.788$, $p < 0.0001$), from 8.68 ± 1.5% to 6.75 ± 0.7%, consistent across patients with and without macular edema. Triglycerides showed no significant changes ($p = 0.063$), whereas LDL cholesterol demonstrated no significant association with macular thickness in patients without edema; however, in those with edema it was significantly associated with increased CMT/CST, identifying LDL as a relevant factor in the progression of macular edema ($p = 0.001$).
BCVA showed no significant change after six months ($p > 0.3$) in either group, except for a small but statistically significant reduction between months 1 and 3 ($p = 0.003$), with no further variation thereafter, indicating stable visual function during the initial treatment period.
CMT/CST remained stable in patients without edema ($p = 0.065$), confirming structural macular stability. In contrast, patients with macular edema exhibited a significant increase in CMT/CST over time ($F = 20.591$, $p < 0.0001$), with a total change of +10.419 μm, consistent with the "early worsening" phenomenon observed during rapid glycemic correction, and not accompanied by changes in BCVA.
In optical coherence tomography angiography (OCTA) parameters, vascular density in the superior sector of the deep capillary plexus (DCP/Dsup) significantly decreased ($F = 4.785$, $p = 0.017$) by 2.036%, more pronounced in patients with edema. Other parameters — DCP/Dinf, DCP/Dtotal, SCP/Psup, SCP/Pinf, and SCP/Ptotal — did not show significant changes. Correlations between blood glucose, BCVA, and CMT were nonsignificant at all time points, indicating that momentary glycemia is not a direct predictor of structural or functional macular changes.
Conclusion: The analysis of the results from the conducted study demonstrated that insulin therapy in patients with type 2 diabetes, previously managed with oral hypoglycemic agents, does not exert a significant effect on best-corrected visual acuity.
The evaluated correlations confirmed that insulin therapy has a significant impact on the subfoveal macular thickness (CST/CMT).
Furthermore, a significant association emerged between systemic metabolic control of diabetes—and selected laboratory parameters—on one hand, and structural alterations in macular morphology and its microcirculation, on the other.
These findings highlight the need for an integrated multidisciplinary approach in patients with diabetes, aimed at early identification of individuals at high risk for disease progression and timely modification and optimization of therapeutic management.
Keywords: insulin therapy; glycemic control; HbA1c; macular thickness; BCVA; OCTA; vascular density; diabetes mellitus.

.....на Дарија и Горјан.....

Со љубов.....

“ The future belongs to those who believe in the beauty of their dreams.”

Eleanor Roosevelt

*Ја изразувам мојата најдлабока благодарност **до моите родители, Сузана и Ананија Пантоски**, чија љубов, поддршка и верба во мене беа темелот на моето образование и професионален развој. Нивната посветеност и жртва ме водеше низ секој чекор од мојот пат.*

*Искрено сум благодарна на **мојот сопруг Д-р Душан Петковски**, за неговото трпение, разбирање и безрезервна поддршка во текот на целиот процес. Неговото охрабрување ми беше сила во најпредизвикувачките моменти.*

*На моите деца**, Дарија и Горјан**, им должам неизмерна благодарност за нивната љубов и радост што секојдневно ми ја подаруваат. Тие се мојата најголема инспирација.*

✧✧✧

*Благодарност до **мојот ментор Проф. Чедомир Димитровски**, за стручноста, соработката и посветеност при изработка на оваа докторска дисертација.*

*Огромна благодарност изразувам на **Проф. Весна Јорданова Димовска**, за нејзината постојана поддршка, стручни насоки, критички осврти и охрабрување, континуирана соработка во текот на изработката на оваа докторска дисертација. Нејзината посветеност, достапност и професионален пристап значајно придонесоа за квалитетот и успешната реализација на истражувањето. Нејзината поддршка беше од непроценливо значење за мојот научен развој.*

Посебна благодарност упатувам до членовите на комисијата за нивното време, конструктивни забелешки и вредни препораки кои го унапредија квалитетот на трудот.

Исто така, им благодарам на моите колеги и соработници за нивната помош, размена на идеи и поддршка во текот на истражувачкиот процес.

На сите кои на кој било начин придонесоа кон реализацијата на овој труд — искрено Ви благодарам.

Изјавувам дека докторската дисертација е оригинален труд што го имам изработено самостојно.

Своерачен потпис на докторандот

Изјавувам дека електронската верзија на докторската дисертација е идентична со отпечатениот докторски труд.

Потпис на авторот, с. р.

СОДРЖИНА

АПСТРАКТ 3

ABSTRACT 4

АБРЕВИЈАЦИИ 11

1. ВОВЕД 15

1.1 Функционална анатомија на мрежницата 15

1.1.1 Видна острина 16

1.1.2 Макула 17

1.1.3 Надворешна ретина - RPE (ретинален пигментен епител) 19

1.1.4 Внатрешна ретина - невроретина 19

1.1.5 Циркулација на невроретина 20

1.2 Дијабетична ретинопатија (DR) 21

1.2.1 Фактори на ризик и епидемиолошки податоци 22

1.2.2 Патогенетски механизми на дијабетична ретинопатија (DR) 24

1.2.3 Механизам на дејство на инсулинот врз невроретината 26

1.2.4 Хематоретинална бариера (HRB) 28

1.2.5 Невродегенерација како независен патофизиолошки механизам за дијабетична ретинопатија (DR) 29

1.2.6 Инфламација 30

1.2.7 Класификација на дијабетична ретинопатија (DR) и дијабетичен макуларен едем (DME) 34

1.3 Дијагностички методи за откривање и евалуација на дијабетична ретинопатија (DR) 40

1.3.1 Оптичка кохерентна томографија (OCT) 41

1.3.2 Оптичка кохерентна томографија – томограм (OCT томограм) 43

1.3.3 Оптичка кохерентна томографија (OCT) и оптичка кохерентна томографија со ангиографија (OCTA)– нормална структура на макулата 44

1.4 Оптичка кохерентна томографија (OCT) и дијабетичен макуларен едем (DME) 46

1.5 Терапевтски пристап кај дијабетична ретинопатија (DR) и дијабетичен макуларен едем (DME) 49

1.5.1 Контрола на факторите на ризик 49

1.5.2 Фармаколошка терапија 50

1.5.3 Ласерска фотокоагулација 52

1.5.4 Витректомија 53

2.ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ И НАУЧНА ХИПОТЕЗА 54
3.МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕ- МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ 56
4. РЕЗУЛТАТИ 60
4.1 ГРУПА НА ПАЦИЕНТИ БЕЗ ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ 60
4.1.1 Резултати од испитуваните корелации во групата без дијабетичен макуларен едем 78
4.2 ГРУПА НА ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ 91
4.2.1 Резултати од испитуваните корелации во групата со дијабетичен макуларен едем 100
6.ДИСКУСИЈА 110
6.1 Преглед на клучните наоди 110
6.2 Гликемиска контрола и клиничка значајност 111
6.3 Улога на липидниот метаболизам 113
6.4 Феномен на рано влошување 116
6.5 Структурни промени: Централна дебелина на макулата 118
6.6 Микроваскуларни промени проценети со оптичка кохерентна томографија со ангиографија (ОСТА) 121
6.7 Анализа на корелација и патофизиолошки импликации 124
6.8 Анализа на пациенти со дијабетичен макуларен едем 129
7.ЗАКЛУЧОК 134
8.Преглед на користена литература (References) 136

АБРЕВИЈАЦИИ

ACCORD study – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Студија за контрола на кардиоваскуларен ризик кај дијабетес

ADVANCE study – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation – Студија за дијабетес и васкуларни заболувања

AGE – Advanced Glycation Endproducts – Крајни продукти на гликација

ANOVA – Analysis of Variance – Анализа на варијанса

BCVA – Best-Corrected Visual Acuity – Најдобро корегирана видна острина

BM – Basement Membrane – Базална мембрана

CMT – Central Macular Thickness – Централна дебелина на макула

CSME – Clinically Significant Macular Edema – Клинички значаен макуларен едем

CST – Central Subfield Thickness – Централна субфовеална дебелина

CRP – C-reactive Protein – Ц-реактивен протеин

DCP – Deep Capillary Plexus – Длабок капиларен плексус

DCCT study – Diabetes Control and Complications Trial – Студија за контрола на дијабетес и компликации

DRCR.net / DCR.net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network – Клиничка истражувачка мрежа за дијабетична ретинопатија

Dinf – Deep Capillary Plexus – Inferior Sector – Долен сектор на длабок капиларен плексус

DM – Diabetes Mellitus – Дијабетес мелитус

DME – Diabetic Macular Edema – Дијабетичен макуларен едем

DR – Diabetic Retinopathy – Дијабетична ретинопатија

Dsup – Deep Capillary Plexus – Superior Sector – Горен сектор на длабок капиларен плексус

Dtotal – Deep Capillary Plexus – Total Density – Вкупна густина на длабок капиларен плексус

ELM – External Limiting Membrane – Надворешна лимитна мембрана

EMPA-REG study – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial – Студија за кардиоваскуларни исходи кај дијабетес тип 2

ETDRS study – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – Студија за рано третирање на дијабетична ретинопатија

ERM – Epiretinal Membrane – Епиретинална мембрана

FA – Fluorescein Angiography – Флуоресцеинска ангиографија

FAF – Fundus Autofluorescence – Фундус автофлуоресценција

FAZ – Foveal Avascular Zone – Фовеална аваскуларна зона

FIELD study – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – Студија за фенофибрат и намалување на кардиоваскуларни настани кај дијабетес

GCL – Ganglion Cell Layer – Слој на ганглиски клетки

HbA1c – Glycated Hemoglobin – Гликозилиран хемоглобин

HRB – Hematoretinal Barrier – Хематоретинална бариера

ICAM – Intercellular Adhesion Molecule – Интраклеточни адхезивни молекули

ICG – Indocyanine Green Angiography – Индицијанин грин ангиографија

IL – Interleukin – Интерлеукин

ILM – Internal Limiting Membrane – Внатрешна лимитна мембрана

INL – Inner Nuclear Layer – Внатрешен нуклеарен слој

IOP – Intraocular Pressure – Интраокуларен притисок

IPL – Inner Plexiform Layer – Внатрешен плексиформен слој

IRMA – Intraretinal Microvascular Abnormalities – Интраретинални микроваскуларни абнормалности

IS – Inner Segments (Photoreceptors) – Внатрешни сегменти на фоторецептори

LFK – Laser Photocoagulation – Ласерска фотокоагулација

MCP – Monocyte Chemoattractant Protein – Моноцитни хемоатрактантни протеини

MMPs – Matrix Metalloproteinases – Матрикс металопротеинази

NFL – Nerve Fiber Layer – Слој на нервни влакна

NVD – Neovascularization of the Disc – Неоваскуларизација на дискот

NVE – Neovascularization Elsewhere – Неоваскуларизација на ретината

OCT – Optical Coherence Tomography – Оптичка кохерентна томографија

OCTA – Optical Coherence Tomography Angiography – Оптичка кохерентна ангиографија

ONL – Outer Nuclear Layer – Надворешен нуклеарен слој

OPL – Outer Plexiform Layer – Надворешен плексиформен слој

OS – Outer Segments (Photoreceptors) – Надворешни сегменти на фоторецептори

PDGF – Platelet-Derived Growth Factor – Тромбоцитен фактор на раст

Pinf – Superficial Capillary Plexus – Inferior Sector – Долен сектор на површински капиларен плексус

PKC – Protein Kinase C – Протеин киназа С

Psup – Superficial Capillary Plexus – Superior Sector – Горен сектор на површински капиларен плексус

Ptotal – Superficial Capillary Plexus – Total Density – Вкупна густина на површински капиларен плексус

PVD – Posterior Vitreous Detachment – Одлепување на задна хијалоидеа / стаклесто тело

RISE/RIDE study – Ranibizumab Injection for CSME – Студија за ранибизумаб кај клинички значаен макуларен едем

RPE – Retinal Pigment Epithelium – Ретинален пигментен епител

ROS – Reactive Oxygen Species – Реактивни кислородни соединенија

SCP – Superficial Capillary Plexus – Површински васкуларен плексус

SRT – Subretinal Fluid – Субретинална течност

TG – Triglycerides – Триглицериди

TNF – Tumor Necrosis Factor – Тумор некротичен фактор

UCVA – Uncorrected Visual Acuity – Најдобра некорегирана видна острина

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study – Проспективна студија за дијабетес на Обединетото Кралство

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor – Васкуларен ендотелен фактор на раст

VECAM – Vascular Endothelial Cell Adhesion Molecule – Васкуларни ендотелни адхезивни молекули

VIVID/VISTA study – Intravitreal Aflibercept for DME – Интравитреален афлиберцепт за дијабетичен макуларен едем

WESDR study – Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy – Висконсинска епидемиолошка студија за дијабетична ретинопатија

Шема 1. Мониторинг на пациенти и процедури

Параметар / Процедура	**Вклучување (ИК)**	**1 месец (В1)**	**3 месеци (В2)**	**6 месеци (В3)**
Информирана согласност	**X**			
Демографски податоци	**X**			
Критериуми за вклучување/исклучување	**X**			
Медицинска историја	**X**			
Офталмолошки преглед	**X**	**X**	**X**	**X**
BCVA	**X**	**X**	**X**	**X**
IOP (air-puff)	**X**	**X**	**X**	**X**
Преглед на очно дно (78D)	**X**	**X**	**X**	**X**
OCT		**X**	**X**	**X**
OCTA		**X**	**X**	**X**
Гликемија (Glu)		**X**	**X**	**X**
HbA1c		**X**	**X**	**X**
Липиден статус (TG, LDL)		**X**	**X**	**X**
Контрола на DM(терапија со инсулин)	**X**	**X**	**X**	**X**
Анти-VEGF терапија (ако е индицирана)				

1. ВОВЕД

Дијабетес мелитус (DM) претставува сериозен глобален здравствен проблем со долгорочни микро- и макроваскуларни компликации. Фреквенцијата на дијабетесот постојано се зголемува (1).

Дијабетична ретинопатија (DR) е термин кој ги дефинира промените во крвните садови и во самата мрежница кај пациенти со дијабетес. Кога промените го зафаќаат централниот дел на мрежницата — макулата — состојбата се дефинира како дијабетична макулопатија или дијабетичен макуларен едем (DME) (2).

Дијабетичниот макуларен едем е главната причина за губење на централната видна острина кај пациенти со дијабетес. DME се развива како резултат на нарушување на хематоретиналната бариера под дејство на ендогени пропустливи фактори, чие ослободување е индуцирано од ретинална исхемија. Последица е истекување на течности и плазма компоненти во мрежницата, вклучувајќи липопротеини, што доведува до последователно задебелување на ретината (3).

Во последните децении, визуелизацијата на фундусот значително напредна со воведувањето на флуоресцеинска ангиографија (FA), индоцијанинска зелена ангиографија (ICG), автофлуоресценција на очно дно (FAF), како и со оптичката кохерентна томографија (OCT). OCT за првпат беше претставена во 1991 година како прва in vivo метода за визуелизација на мрежницата и процена на нејзината морфологија (4,5).

OCT овозможува добивање на високорезолуциски пресечни слики на човечката мрежница (томограм) со неинвазивна техника (6). За разлика од фотографијата на очното дно, OCT обезбедува информации за длабочината на рефлектираната светлина, што овозможува прецизно мерење на дебелината на ретиналните слоеви и визуелизација на нивната структура.

Терапевтскиот пристап во третманот на DME се заснова на ласерска фотокоагулација (LFK), фармаколошка инхибиција на VEGF и кортикостероидна терапија (7–11). И покрај успешното редуцирање на макуларниот едем, кај дел од пациентите не се постигнува подобрување на видната острина. DRCR.net го потврдува постоењето на корелации меѓу централната макуларна дебелина (CMT/CST) и најдобро корегираната видна острина (BCVA) кај пациенти со DME, при што е забележана значајна варијабилност на видната острина во зависност од степенот на едемот. Овие резултати укажуваат дека, покрај големината на едемот, постојат и други фактори што влијаат врз видната функција кај пациенти со DME (12).

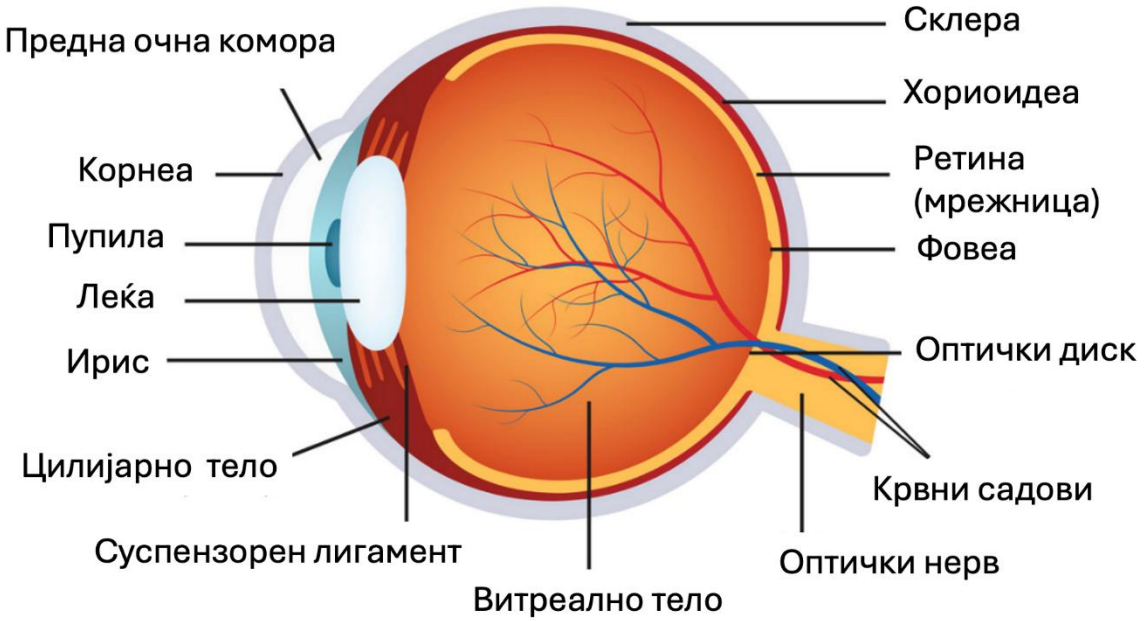
Покрај квантификацијата на DME преку CMT/CST, OCT овозможува и квалитативна анализа на поединечните ретинални слоеви, што може да биде значајно за прогнозата на терапевтската ефикасност (13).

1.1 Функционална анатомија на мрежницата

Ретината претставува високо организирано, слоевито ткиво составено од ретиналниот пигментен епител (RPE) и невроретината, која ги вклучува фоторецепторите, биполарните и ганглиските клетки. Функционалниот интегритет на мрежницата зависи од прецизните врски меѓу овие слоеви: RPE–фоторецептори, фоторецептори–биполарни

клетки и биполарни–ганглиски клетки. Аксоните на ганглиските клетки се конвергираат кон оптичкиот диск и го формираат оптичкиот нерв.

Поради исклучително високите метаболички потреби, мрежницата е еден од најголемите потрошувачи на глукоза и кислород во човечкото тело. За да се одржи оваа метаболичка активност, постојат два извори на васкуларизација: хориоидална и ретинална. RPE и надворешните половини на фоторецепторите се васкуларизирани од хориокапиларисот, кој потекнува од задните цилијарни артерии — гранки на офталмичката артерија (arteria ophthalmica). Внатрешните слоеви на невроретината се снабдуваат преку ретиналната циркулација, која потекнува од централната ретинална артерија и вена (14).



Слика 1. Шематски приказ на око

Извор: Wikimedia Commons – File: Schematic diagram of the human eye multilingual.svg

Целокупната анатомско-топографска организација на окото е поставена така што обезбедува оптимални физиолошки механизми во мрежницата. Фоторецепторите — чепчиња и стапчиња — ја прифаќаат светлината и ја трансформираат преку хемиски реакции во електричен импулс, кој понатаму се пренесува до визуелната кора преку нервните влакна на оптичкиот нерв.

1.1.1 Видна острина

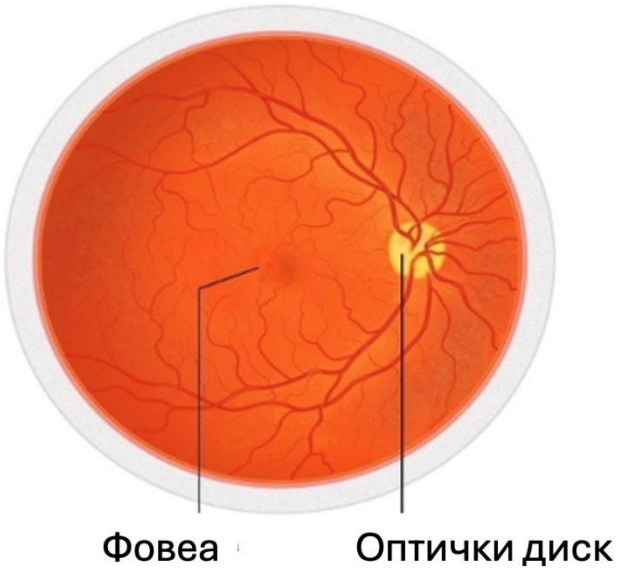
Функционалниот центар на мрежницата е макулата, а во нејзиниот најцентрален дел — фовеата — се наоѓаат исклучиво чепчиња. Тие овозможуваат најдобра видна острина, прецизно разликување детали и колорен вид. Во периферните делови на мрежницата доминираат стапчињата, кои се одговорни за гледање во темно, детекција на контраст и движење (15).

Видната острина ја рефлектира способноста за централно, прецизно визуелно препознавање неопходно за читање, идентификација на знаци и извршување секојдневни активности. Историски, концептот на мерење на видната острина започнува со Hooke (1679), а подоцна Purkinje и Young користат букви со различни големини за процена на способноста за разликување предмети. Во 1863 година, Hermann Snellen ги развива класичните оптотипи, кои и денес претставуваат стандард во клиничката пракса.

Целта на Snellen оптотипите е да се процени способноста за разликување на просторот меѓу елементите на буквата. Аголното растојание меѓу деталите е 1 минута кај видна острина 1.0 (20/20), додека целата буква има аголна големина од 5 минути (16).

1.1.2 Макула

Името *macula lutea* (жолта дамка) се однесува на централниот дел на мрежницата. Клинички, оваа област се карактеризира со малку жолтеникава боја (грчки: *lutea* — жолта), поради што терминот е задржан за означување на специфичен дел од мрежницата кој се разликува од останатите региони, како според функцијата, така и според болестите што го зафаќаат.



Слика 2. Очно дно на здраво око

Извор: https://www.ronaldsachsmd.com/services/pg1

Просечниот дијаметар на макулата е околу 5.5 mm. Анатомски, централната зона е поделена на пет дела: умбо, фовеола, фовеа, парафовеа и перифовеа, кои заедно ја формираат макулата. Хистолошки, централната зона се разликува од периферијата по дебелината на слоевите на ганглиските клетки. Во макулата постојат неколку слоеви на ганглиски клетки, кои постепено се намалуваат до само еден слој на периферијата на мрежницата (17).

1.1.2.1 Фовеа и умбо

Фовеата претставува централна вдлабнатина на макулата, составена од раб, наклон и дно. Дното одговара на фовеолата, чиј центар — умбо — е точката на најдобра видна острина. Иако клинички се користи како „центар на макулата “, умбото не претставува строго дефинирана анатомска структура.

Фовеолата содржи исклучиво чепчиња, чија висока густина (113.000–230.000/mm², до 385.000/mm² во центарот) е резултат на центрипетална миграција на фоторецепторите и центрифугално движење на биполарните и ганглиските клетки во периодот околу раѓањето. Внатрешните сегменти на фоторецепторите се поврзани преку надворешната ограничувачка мембрана (ELM), а нивните аксони се протегаат радијално како влакна на Хенле.

Фоторецепторите и нивните продолжетоци се опкружени со глијални Милерови клетки, чија густина се зголемува кон витреалната страна и е највисока под внатрешната ограничувачка мембрана (ILM). Овие клетки обезбедуваат структурна поддршка и учествуваат во метаболичката стабилност на фовеалните чепчиња (17).

1.1.2.2 Фовеола (фовеален под)

Фовеолата е аваскуларна зона широка околу 350 μm и дебела околу 150 μm, составена од густо набиени и издолжени фоторецепторни сегменти. Поради нивното издолжување, ELM е свиткана кон витреалната страна — феномен познат како fovea externa.

Чепчињата и нивните аксони се опкружени со продолжетоци на Милеровите клетки, кои формираат витреален слој и обезбедуваат поддршка за ILM. Оваа „од врв до врв“организација овозможува директен контакт меѓу фоторецепторите и RPE, неопходен за високите метаболички потреби на централните чепчиња.

Губењето на фовеалниот рефлекс клинички укажува на нарушување на глијалните клетки, едем или витреална тракција. Одвојувањето на глијалниот слој од нуклеарниот може да доведе до цистоидни промени.

1.1.2.3 Фовеа

Фовеата се состои од тенко дно, наклон *(кливус)* од околу 22°, и периферно задебелени рабови. Наклонот одговара на страничното движење на невроните во внатрешниот нуклеарен слој, каде доминираат јадрата на Милеровите клетки.

Фовеата е опкружена со капилари кои создаваат аваскуларна зона од 260–600 μm. Дебелината на ILM е најголема на рабовите на фовеата, додека адхезијата со стаклестото тело е најсилна во центарот — што објаснува зошто фовеалниот регион е најчесто зафатен при тракциски макуларни руптури.

Рабовите на фовеата се визуелизираат како прстенест рефлекс со дијаметар околу 1500 μm и дебелина од околу 550 μm (17).

1.1.2.4 Парафовеа и перифовеа

Парафовеата е прстен широк околу 0.5 mm околу фовеалниот раб. Во оваа зона мрежницата ја добива својата типична архитектура:

- 4–6 слоеви ганглиски клетки
- 7–11 слоеви биполарни клетки

Перифовеата ја опкружува парафовеата со прстен широк приближно 1.5 mm, во кој бројот на ганглиските и биполарните слоеви постепено се намалува.

1.1.2.5 Периферија на мрежницата

Периферната мрежница се дели на:

- блиска периферија (≈1.5 mm од макулата)
- средна периферија / екватор (≈3 mm)
- крајна периферија, која се протега до назабениот дел (ora serrata) (17)

1.1.3 Надворешна ретина - RPE (ретинален пигментен епител)

Ретиналниот пигментен епител претставува слој од епителни клетки што ја дели сензорната ретина од хориоидот. Се состои од еден слој коцкасти епителни клетки. Клетките се поврзани меѓусебно со т.н. „тесни врски "(zonulae occludentes), кои го спречуваат слободното преминување на вода и јони.

RPE ја формира надворешната хематоретинална бариера, односно функционалната бариера кон хориокапиларисот. Неговата улога е клучна во метаболичките процеси, одржувањето на хомеостазата и нормалната функција на фоторецепторите.

Меланинот — пигментот кој го дава карактеристичниот изглед на RPE — има важна улога во апсорпцијата на дисперзираната светлина, минимизира формирање лузни во мрежницата, делува како стабилизатор на слободните радикали и врзува токсични молекули.

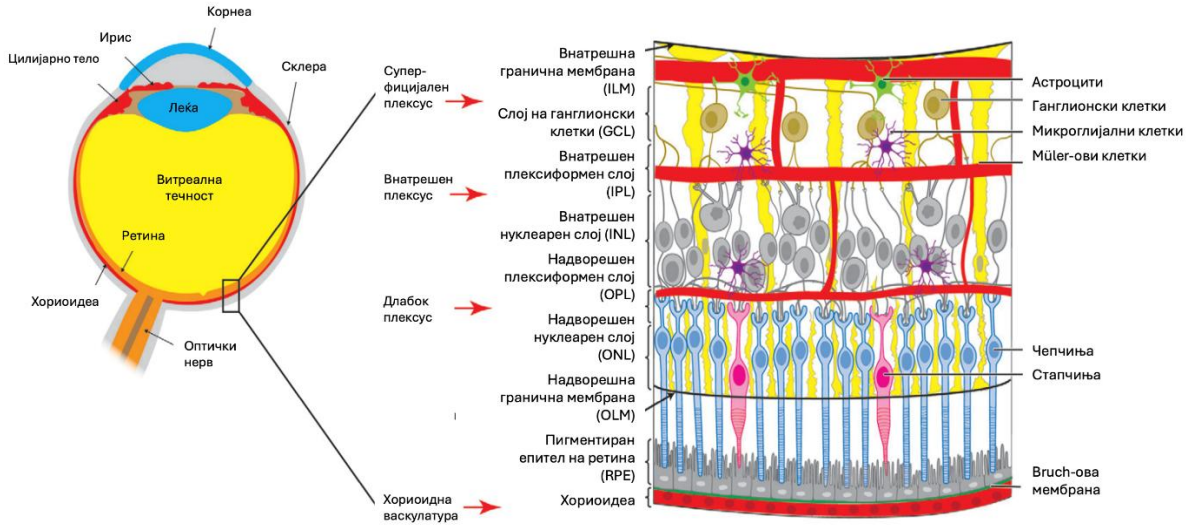
Улогата на вториот пигмент, липофусцин, сè уште не е целосно разјаснета (18).

1.1.4 Внатрешна ретина - невроретина

Точното раслојување на мрежницата го определува распоредот на невроните, глијалните и васкуларните клетки и ја овозможува трансформацијата на светлосната енергија во електричен сигнал. Невроретината е организирана во три невронски компоненти:

- фоторецептори (прв неврон), чии тела се лоцирани во надворешниот нуклеарен слој
- биполарни клетки (втор неврон)
- ганглиски клетки (трет неврон), чии аксони го формираат слојот на нервните влакна и оптичкиот нерв

Во надворешниот плексиформен слој, фоторецепторите формираат синапси со дендритите на биполарните и хоризонталните клетки, додека во внатрешниот плексиформен слој биполарните клетки синапсираат со ганглиските клетки, со учество на амакрините клетки како интегративни неврони. Аксони на ганглиските клетки се насочуваат кон латералното геникулатно тело, а понатаму формираните неврони продолжуваат кон визуелниот кортекс (18).



Слика 3. Шематски приказ на ретинални слоеви

Извор: https://rilointl.weebly.com/

Прецизната архитектура на макуларната регија, со строго организирани неврони, глијални клетки и васкуларни елементи, е клучна за постигнување најдобра видна острина. Секоја промена во аксијалниот распоред на овие структури доведува до нарушување на видната функција.

Фоторецепторите во фовеата — исклучиво чепчиња — го претвораат светлосниот сигнал во електричен. Фовеата е аваскуларна структура и се храни исклучиво преку хориоидалната циркулација, што овозможува оптимални услови за постигнување висока просторна резолуција. Парафовеата содржи најголема концентрација на неврони (ганглиски и биполарни клетки), со постепено намалување на густината на чепчињата и појава на стапчиња кон периферијата. Перифовеата започнува каде слојот на ганглиските клетки има четири реда и завршува периферно со само еден ред, што е карактеристично за периферната ретина (18).

1.1.5 Циркулација на невроретина

На ниво на ендотелот на ретиналните крвни садови постои внатрешна хематоретинална бариера, која обезбедува селективна пропустливост и ја штити невроретината од системската циркулација. Мрежницата има исклучително високи метаболички потреби, кои се обезбедени преку два циркулаторни системи: ретиналната циркулација — со помал, но постојан проток и висока екстракција на кислород — и хориоидалната циркулација.

Ретиналниот проток е саморегулиран и зависи од нивото на кислород, метаболити, интраокуларниот и системскиот притисок, како и од локални медијатори, меѓу кои азотен оксид, простагландини, ендотелин и ренин-ангиотензин системот.

Централната ретинална артерија по влезот во окото се дели на горна и долна аркада, а со разгранувањето кон периферијата sидовите стануваат потенки. Иако технички

артериите преминуваат во артериоли, хистолошки го задржуваат целосниот ендотел, базална мембрана, мускулен слој и адвентиција. Артериите се наоѓаат во слојот на нервните влакна и ганглискиот слој, под ILM, а прекапиларните артериоли навлегуваат во внатрешниот плексиформен слој.

Ендотелните клетки и перицитите ја градат структурата на ретиналните артерии и капилари. Ендотелните клетки содржат zonulae occludentes, кои ја формираат хематоретиналната бариера и го ограничуваат транспортот на молекули преку дифузија и пиноцитоза. Нарушувањето на овие врски доведува до распаѓање на бариерата и ексудација.

Вените имаат тенок ѕид со еден слој ендотел, субендотелијална обвивка и малку мазни мускулни клетки, и се одвоени од нервното ткиво преку глијални клетки.

Ретиналните капилари формираат мрежа помеѓу артерискиот и венскиот систем, со три аваскуларни зони: фовеалната, регионот околу големите садови и екстремната периферија. Во фовеата капиларите формираат концентрични канали без директни шантови. Во периферијата капиларите се пошироки и поретко распоредени. Капиларната мрежа се протега од слојот на ганглиските клетки до внатрешниот нуклеарен слој, при што површинската мрежа е поретка, а длабоката погуста.

Капиларниот ѕид се состои од ендотелни клетки и перицити. Тесните врски меѓу ендотелните клетки спречуваат слободен премин на метаболити, а нарушувањето на овие врски под дејство на VEGF или воспалителни медијатори доведува до хиперпермеабилност и ексудација. Перицитите обезбедуваат стабилност и регулираат проток; нивната загуба при дијабетес води до слабеење на капиларниот ѕид, микроаневризми и зголемена пропустливост.

Базалната мембрана обезбедува структурна поддршка и се менува со возраста, што доведува до капиларни дилатации и шантови во староста (19).

1.2 Дијабетична ретинопатија (DR)

Дијабетес мелитус претставува сериозен глобален здравствен проблем со долгорочни микро- и макроваскуларни компликации. Тоа е најчестата метаболна болест на модерната цивилизација. Фреквенцијата на дијабетесот постојано се зголемува. Во 2011 година проценките покажаа дека околу 366 милиони луѓе боледуваат од дијабетес, а до 2030 година се очекува бројот на заболени да достигне околу 552 милиони (20–22).

Нарушувањето во создавањето или дејството на специфичниот протеин — инсулинот — доведува до зголемување на нивото на глукоза во циркулацијата, односно до дијабетес. Инсулинот игра клучна улога во процесот на транспортирање на јаглехидратите низ клеточната мембрана. Поради неговиот недостаток невозможно е соодветно снабдување со глукоза како основна енергетска супстанција, што доведува до нарушување на оксидативните процеси. Како последица на енергетскиот дефицит настанува рано оштетување кое предизвикува нарушување на клеточната функција.

Дијабетес тип 1, инсулин-зависен дијабетес, е предизвикан од недоволно производство на инсулин од бета-клетките на Лангерхансовите островчиња во панкреасот. Оваа форма најчесто се јавува кај млади луѓе, а се смета дека значајна улога има генетската предиспозиција кај пациенти со одредени HLA типови. Најчесто се дијагностицира во напредна фаза, кога речиси и да нема функционални бета-клетки.

Дијабетес тип 2 најчесто се јавува на возраст помеѓу 50 и 70 години. Кај овој тип, покрај нарушеното производство на инсулин, постои и функционално пореметување на ниво на клеточните рецептори, односно неспособност на произведениот инсулин да делува. Врз основа на епидемиолошките студии во развиените земји, фреквенцијата на дијабетес тип 2 е околу пет пати поголема (23).

Дијабетичната ретинопатија првпат била опишана пред повеќе од 100 години од MacKenzie (1879) и Nettleship (1888), иако деталните истражувања не биле интензивно спроведени до откривањето на инсулинот. Преживувањето на пациентите со дијабетес во периодот пред инсулин било пократко од времето потребно за развој на очните промени.

Во 1922 година, кога Banting и Best го објавиле прелиминарниот извештај за инјекцискиот инсулин како терапија за дијабетес, главните очни компликации биле заматен вид и дијабетична катаракта.

Со широката употреба на инсулин, времето на преживување на пациентите значително се продолжило. Ова овозможило доцните компликации на болеста да станат поочигледни, вклучувајќи дијабетична ретинопатија, нефропатија и заболувања на големите крвни садови. До 1968 година дијабетичната ретинопатија станала една од водечките причини за губење на видната острина (24).

1.2.1 Фактори на ризик и епидемиолошки податоци

Дијабетичната ретинопатија е една од четирите водечки причини за губење на видната острина или слепило во светот. Во развиените земји, како и кај нас, дијабетичната ретинопатија претставува водечка причина за слепило кај работоспособната популација и се смета дека е одговорна за околу 12% од новодијагностицираните случаи на слепило годишно. (25).

Петте најчести фактори на ризик поврзани со преваленцата на дијабетична ретинопатија или дијабетичен макуларен едем се:

- траење на дијабетесот
- метаболна регулација (хипергликемија)
- хипертензија
- хиперлипидемија
- асоцираност со дијабетична нефропатија
- генетски фактори

Времетраењето на дијабетесот е најконстантниот фактор на ризик поврзан со развојот и почетокот на DR, што е потврдено во сите големи епидемиолошки студии. Со времетраењето на дијабетесот, прогресивно се зголемува и појавата на DR.

Кај дијабетес тип 1, по пет години од болеста DR се развива кај околу 25% од пациентите, по десет години кај 50%, а по петнаесет години кај 80%.

Кај пациенти со дијабетес тип 2, по пет години DR се развива кај околу 40% од пациентите, по петнаесет години кај 84%, а по дваесет и пет години околу 25% развиваат пролиферативна дијабетична ретинопатија (PDR) (22). Проблемот кај дијабетес тип 2 е

подмолниот почеток на болеста, кој често се открива доцна — кога DR е првиот клинички знак.

Пролиферативната DR ретко се јавува пред десет години од траењето на дијабетес тип 1 и достигнува максимална преваленца од околу 50% по петнаесет години. Потоа преваленцата се намалува, најверојатно поради системските компликации и зголемената смртност кај овие пациенти. Докажано е дека кај пациенти со PDR, стапката на смртност во период од седум години е околу 50% повисока во споредба со пациенти без DR или со почетни промени.

Преваленцата на дијабетичниот макуларен едем исто така се зголемува со времетраењето на дијабетесот и степенот на прогресија на DR. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) објави 25-годишна кумулативна инциденца на DME од 29% кај пациенти со дијабетес тип 1. Друга WESDR студија покажува фреквенција на DME од 25.4% кај пациенти со дијабетес тип 2 на инсулинска терапија, и 13.9% кај пациенти на орална хипогликемична терапија (26).

Податоците од Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) укажуваат на појава на DME кај 27% од пациентите со дијабетес тип 1 во рок од девет години (27).

Според Centers for Disease Control and Prevention (CDC), во САД до 24.000 пациенти со дијабетес ослепуваат годишно, а DR е водечка причина за слепило кај лица на возраст меѓу 20 и 74 години. Неодамнешни истражувања покажуваат дека преваленцата на DR кај пациенти со дијабетес тип 1 дијагностициран пред 30-годишна возраст е 74.9% кај белци наспроти 82.3% кај црнци. Така, DR опасна по видната острина е дијагностицирана кај 30% од белците и 32.2% од црнците. Во САД, околу 4.1 милиони возрасни над 40 години имаат DR, а едно од 12 лица има губење на видната острина (28,29).

✔ Хипергликемија

Големите рандомизирани клинички студии ја потврдуваат ефикасноста на системската контрола на гликемијата врз развојот и прогресијата на DR.

Во студијата WESDR, преваленцата на DME во текот на десетгодишното следење била значително повисока кај пациенти со покачени вредности на HbA1c (30).

Студијата DCCT покажува дека строга метаболичка контрола го спречува почетокот на DR во 76% од случаите и го забавува напредокот во 54% (31).

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) покажува слични резултати кај пациенти со дијабетес тип 2 (32).

Студијата ACCORD покажува дека построга контрола на HbA1c (6.4% наспроти 7.4%) кај пациенти со дијабетес тип 2 го намалува прогресирањето на DR за 35% во текот на четири години (33).

Хипертензија

Влијанието на хипертензијата врз DR и DME не е целосно разјаснето.

Некои студии (UKPDS) потврдуваат дека построга регулација на крвниот притисок (≤150 mmHg наспроти ≤180 mmHg) го забавува напредокот на DR и губењето на видната острина, додека други студии (ACCORD) не ја потврдуваат оваа ефикасност (32,33).

Хиперлипидемија

Високите вредности на LDL и триглицериди се директно поврзани со инциденцата и тежината на DR, додека HDL има заштитна улога (34).

ETDRS покажува дека пациенти со тврди ексудати и DME имале високи вредности на липиди (35).

Студијата Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes покажува дека третман со 200 mg фенофибрат дневно ја намалува потребата од ласерска фотокоагулација кај пациенти со DME (36).

Овие резултати се потврдени и во ACCORD, каде додавањето фенофибрат на симвастатин ја забавува прогресијата на DR.

Генетски фактори

Фреквенцијата од околу 50% пациенти кои развиваат PDR во текот на животот укажува на значајна улога на генетските фактори.

Фамилијарно наследување на PDR е потврдено кај прва генерација роднини во студијата DCCT, како и во студијата на Hallman DM (37).

Полиморфизмот на генот за еритропоетин е поврзан со PDR кај пациенти со краен стадиум на бубрежна инсуфициенција, потврдено во три европско-американски групи.

Студијата DCCT покажува гранична поврзаност на DR кај Мексиканци, Американци, Кинези и бела популација, потврдено и во студијата на Pollack S (38).

1.2.2 Патогенетски механизми на дијабетична ретинопатија (DR)

Важноста на хипергликемијата како најсилен фактор на ризик кој придонесува за развој на дијабетична ретинопатија и дијабетичен макуларен едем е потврдена во бројни студии. Сепак, точните механизми на нејзиното дејство сè уште не се целосно разјаснети.

Објавени се неколку биохемиски теории, но досега не е воспоставен дефинитивен патофизиолошки механизам, ниту е пронајдена целосно ефикасна терапија (39).

Предложените патофизиолошки механизми на дијабетична ретинопатија и дијабетичен макуларен едем се прикажани во табеларна форма, со цел да се обезбеди јасност и да се истакне поврзаноста со каузалната терапија.

Табела 1. Предложени патофизиолошки механизми за настанок на DR

Механизам	Начин на дејствување	Предложена терапија
Алдоза редуктаза	Зголемено производство на сорбитол, што предизвикува осмотско и други типови клеточно оштетување	Инхибитори на алдоза редуктаза (клинички студии)
Инфламација	Зголемена адхезија на леукоцити за капиларниот ендотел, што доведува до намален проток, зголемена хипоксија, разградување на хемато-ретиналната бариера и макуларен едем	Аспирин (неефективен според ETDRS), кортикостероиди (интравитреални инјекции)
Протеин киназа C	Зголемена експресија на VEGF преку диацилглицерол, инхибира VEGF преку врзување за клеточен рецептор	Инхибитори на β-изоформа на протеин киназа C (клинички истражувања)
Реактивни кислородни видови	Оксидативно оштетување на ензими и други критични клеточни компоненти	Антиоксиданси (ограничена ефикасност во клинички испитувања)
Неензимска гликација (AGEs)	Инактивација на важни ензими и измена на клучни протеини	Аминогуанидин (клиничко истражување)
Нарушена експресија на гени	Хипергликемија предизвикува долгорочни промени на критични клеточни патишта	Засега непозната
Индуцибилна NO синтетаза	Поттикнува продукција на слободни радикали и можен ефект врз експресија на VEGF	Аминогуанидин
Апоптоза на ретинални клетки	Намален проток на крв низ ретината, намалена функција и хипоксија	Засега непозната
VEGF	Зголемен при ретинална хипоксија, разградување на хемато-ретиналната бариера, макуларен едем и неоваскуларизација	Панретинална фотокоагулација за редукција на VEGF
PEDF	Протеин кој нормално се ослободува од ретината и инхибира неоваскуларизација; намалена концентрација кај дијабетичари	Генска терапија со аденовирус за продукција на PEDF
Хормон на раст и IGF-1	Намалување на нивото спречува неоваскуларизација	Пегвисомант (блокатор на рецептор), Октреотид (аналог на соматостатин)

Сите овие патофизиолошки патишта заеднички доведуваат до зголемување на оксидативниот стрес, воспаление и васкуларна дисфункција. Оксидативниот стрес и воспалението предизвикуваат зголемени концентрации на фактори на раст и цитокини, како што се васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF), ангиопоетин, факторот на туморска некроза (TNF), интерлеукини (ILs) и матрикс металопротеинази (MMPs).

Овие медијатори заедно доведуваат до нарушување на хематоретиналната бариера (HRB) и развој на дијабетична ретинопатија и дијабетичен макуларен едем (39).

1.2.3 Механизам на дејство на инсулинот врз невроретината

Инсулинот е анаболен хормон кој се врзува за инсулинскиот рецептор (IR) на клеточната мембрана и ја активира тирозин-киназната активност (40). Системскиот ефект се одразува со зголемена глукозна апсорпција, гликогенеза, липогенеза и протеинска синтеза.

Главни сигнални патеки

- **PI3K/Akt патека** → глукозен транспорт преку GLUT, инхибиција на апоптоза, активирање на клеточен раст (41).
- **MAPK/ERK патека** → пролиферација, диференцијација и трофична поддршка (42).

Инсулинот има важна физиолошка улога во невроретината и макулата, не само во метаболизмот на глукозата, туку и во преживувањето на невроните, синаптичката функција и регулацијата на воспалението (43). Инсулинските рецептори се експресирани на ганглиските клетки, фоторецепторите, Müller-овите клетки и ретиналниот пигментен епител (44). По врзувањето, рецепторот се автофосфорилира и ги активира PI3K/Akt и MAPK/ERK сигналните патишта.

Современите студии покажуваат дека ретината има сопствен локален инсулински систем (45). Инсулинскиот сигнал ја регулира метаболната поврзаност меѓу фоторецепторите и RPE, обезбедувајќи стабилна глукозна достапност и митохондријална активност (46).

Активираниот инсулински рецептор го намалува оксидативниот стрес, ја намалува апоптозата и го поддржува преживувањето на ганглиските и фоторецепторските клетки (47). RPE-клетките синтетизираат и лачат инсулин, кој делува автокрино и паракрино (48). Локалниот инсулин ја зголемува митохондријалната активност, фагоцитозата на POS и ја стабилизира бариерната функција на RPE (49).

Макулата, како регион со највисока метаболна активност, е особено чувствителна на промени во инсулинскиот сигнал (50). Инсулинскиот сигнал ја регулира глукозната хомеостаза во макуларните фоторецептори и RPE и спречува метаболичка дисфункција која води кон едем (51). Инсулинот ја поддржува капиларната перфузија и го намалува ендотелниот стрес во макуларната зона (52).

Брзото намалување на гликемијата со инсулин може да доведе до транзиторно зголемување на CMT кај пациенти со постоечки DME, поради промени во васкуларната пропустливост и осмотскиот баланс (53). Нема доказ дека инсулинот сам по себе предизвикува макуларен едем, но нарушената инсулинска сигнализација кај дијабетична ретинопатија придонесува за прогресија на DME (54).

Табела 2. Механизми на дејство на инсулинот врз невроретината и макулата

Категорија	**Ефекти**
PI3K/Akt сигнален пат	• Го зголемува клеточното преживување (41) • Ја инхибира апоптозата (43) • Го намалува оксидативниот стрес (46)

	• Го подобрува митохондријалниот метаболизам (50)
MAPK/ERK сигнален пат	• Го стимулира растот, регенерацијата и обновувањето на клетките (42)
Невропротективни ефекти	• Ја зачувува функцијата на фоторецепторите (43) • Го намалува воспалението (45) • Го намалува невродегенеративниот процес (53) • ↑ фагоцитоза на POS (RPE) (50)
Ефекти врз макулата	• Го одржува интегритетот на фоторецепторите (46) • Го поддржува метаболизмот на конусите (51) • Ја одржува функцијата на RPE (49) • Го намалува оксидативниот стрес (43) • Поддржува микроциркулација и невроваскуларен интегритет (52)
Крвно-ретинална бариера	• Ги стабилизира tight junction протеините (52) • Ја намалува васкуларната пропустливост • ↓ VEGF (физиолошки) (45)
Патолошки промени при дијабетес	• Инсулинска резистенција → PI3K/Akt ↓ → VEGF ↑ (45) • ↑ пропустливост → ризик за макуларен едем (52) • „Early worsening“при брза гликемиска корекција (54)

Инсулинот делува како невротрофичен и невропротективен фактор во ретината преку PI3K/Akt и MAPK/ERK патиштата, обезбедувајќи преживување на ретиналните клетки, зачувување на макуларната функција и интегритетот на крвно-ретиналната бариера (43, 54).

Инсулинот, исто така, делува врз LDL холестеролот преку неколку меѓусебно поврзани метаболички механизми кои се особено изразени кај пациенти со дијабетес. Како анаболен хормон, инсулинот ја намалува липолизата во адипозното ткиво и го ограничува ослободувањето на слободни масни киселини, што доведува до зголемена хепатална синтеза на VLDL, а со тоа и на LDL — механизам јасно опишан во поновите метаболички анализи (55).

Истовремено, инсулинот ја стимулира активноста на HMG-CoA редуктаза, клучниот ензим во синтезата на холестерол, што дополнително ја зголемува продукцијата на LDL честички. Овој ефект е засилен кај пациенти со инсулинска резистенција, кај кои хепаталната чувствителност на инсулин е нарушена (56).

Иако инсулинот физиолошки ја зголемува експресијата на LDL рецепторите и теоретски би требало да го намали нивото на LDL, овој ефект е значително намален кај пациенти со дијабетес поради хронична хипергликемија, воспалителни процеси и оксидативен стрес, што го ограничува хепаталното преземање на LDL честичките.

Кај пациенти кои започнуваат инсулинска терапија, особено кога гликемијата се стабилизира брзо, може да се јави транзиторно зголемување на LDL како резултат на променет хепатален метаболизам и зголемена продукција на липопротеини — феномен потврден во клиничките студии од 2026, каде брзата гликемиска корекција е поврзана со краткорочно зголемување на LDL кај пациенти со претходно лоша гликемиска контрола (57).

1.2.4 Хематоретинална бариера (HRB)

Главната карактеристика на раната дијабетична ретинопатија е структурната и клеточната промена на ретиналната микроциркулација. Хематоретиналната бариера (HRB) ја одвојува невросензорната мрежница од васкуларната компонента и се состои од внатрешна и надворешна бариера.

Внатрешната HRB е изградена од тесни врски (*zonulae occludens*) меѓу ретиналните ендотелни клетки, базална мембрана и мрежа од глијални клетки (астроцити и Müller-ови клетки), кои обезбедуваат ограничена пропустливост. Надворешната HRB се формира од *zonulae adherens* и *zonulae occludens* меѓу RPE клетките и од крвните садови на хориокапиларисот.

Функцијата на HRB е да одржува стабилна концентрација на вода и електролити во мрежницата. Распаѓањето на бариерата доведува до акумулација на течност во ретиналните слоеви и формирање дијабетичен макуларен едем. Иако внатрешната HRB е примарна локација на истекување, бројни студии укажуваат дека и надворешната HRB има значајна улога во патогенезата на DME (58).

Транспортот низ HRB се одвива пасивно и активно (преку RPE-пумпата). Кога протокот на течност кон невросензорната мрежница ја надминува способноста за елиминација, настанува едем. Нарушувањето на HRB е мултифакторно: губење на ендотелни клетки, нарушување на *zonulae occludens*, губење на перицити, задебелување на базалната мембрана, леукостаза, зголемена пропустливост на RPE, активирање на AGE-рецептори, васкуларна дилатација и витреоретинална тракција (42).

Трите основни хистолошки промени на внатрешниот HRB кои ја карактеризираат дијабетичната ретинопатија и дијабетичниот макуларен едем се:

- губење на ендотелијалните клетки и нарушување на *zonulae occludens* (тесни врски);
- губење на перицити во капиларните ѕидови;
- задебелување на базалната мембрана.

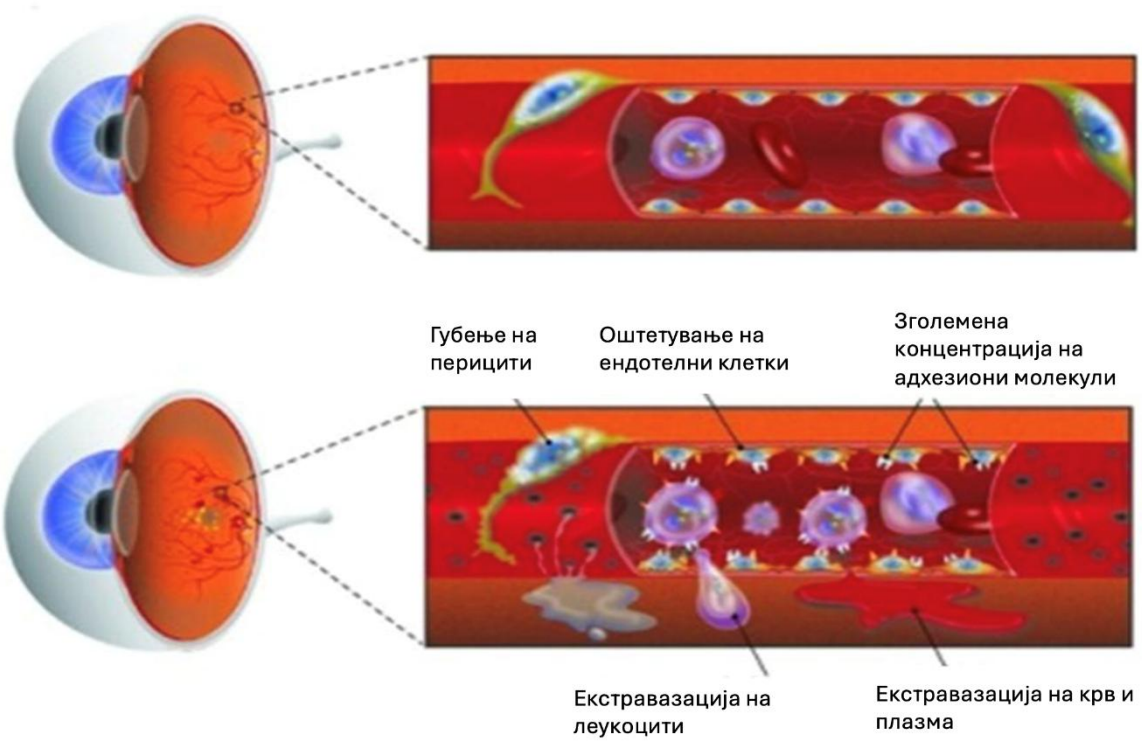
Кај DR, намалувањето на оклудинот и васкуларниот кадерин доведува до распаѓање на *zonulae occludens* (52). VEGF ја зголемува фосфорилацијата на оклудин и ја нарушува бариерата, а ендотелните клетки и перицитите подлежат на апоптоза, што резултира со ацелуларни капилари — карактеристични за напредната DR.

Перицитите, контрактилни „мурални клетки “, го регулираат капиларниот проток. Нивното губење е клучна лезија кај DME. PEDGF-B нормално ја одржува нивната

пролиферација; неговото нарушување доведува до пролиферација на ендотелни клетки и формирање микроаневризми (45).

Базалната мембрана обезбедува структурна поддршка и филтрација. Нејзиното задебелување кај дијабетес ја зголемува пропустливоста, веројатно поради промени во хепарин-сулфат протеогликаните. Дополнително, системски состојби како хипертензија, срцева слабост и хипоалбуминемија го зголемуваат хидростатичкиот и онкотскиот притисок, што дополнително ја нарушува HRB.

Иако DR традиционално се смета за васкуларна болест, современите истражувања укажуваат на постоење на невроваскуларна единица, каде васкуларните, глијалните и невронските елементи заеднички ја одржуваат ретиналната хомеостаза (15, 20).



Слика 4. Оштетување на хематоретиналната бариера

Извор:X. Zhang at all.2020

1.2.5 Невродегенерација како независен патофизиолошки механизам за дијабетична ретинопатија (DR)

Блиската динамичка интеракција меѓу ретиналните неврони и глијалните клетки кои ги опкружуваат ретиналните капилари го контролира транспортот на течности и електролити во нервното ткиво. Слично на мрежницата, нерамнотежата во крвно-мозочната бариера, како последица на невродегенерација, го објаснува почетокот на Алцхајмерова болест (45).

Невроваскуларната единица на мрежницата се состои од: Müller-ови клетки, астроцити, ганглиски клетки, амакрини клетки, ендотелни васкуларни клетки и перицити. Müller-овите клетки испраќаат бројни процеси кои тесно ги опкружуваат крвните садови на мрежницата. Тие ослободуваат супстанции кои се одговорни за формирање на *zonulae occludens* во крвните садови на мрежницата.

Нарушување на нивото на Müller-овите клетки може да настане како резултат на зголемување на концентрацијата на глијална фибриларна киселина и промени во нивото на ендотелните клетки. Невронската дисфункција кај дијабетес е веројатно резултат на бројни промени, како што се нарушување на метаболизмот на глутамат, губење на синапсите и дендритите и апоптоза на ганглиските клетки.

Промените во видната функција — нарушување на колорниот вид, намалена чувствителност на контраст, промени во електроретинограмот (осцилаторен потенцијал) и дефекти во видното поле — кои се јавуваат пред појавата на самите васкуларни лезии, може да се објаснат со овие невронски промени. Новите истражувања укажуваат на ретинална невродегенерација како ран феномен, уште пред појавата на клиничките знаци за DR.

Постојат две основни хипотези кои го објаснуваат губењето на невроните кај пациенти со дијабетес:

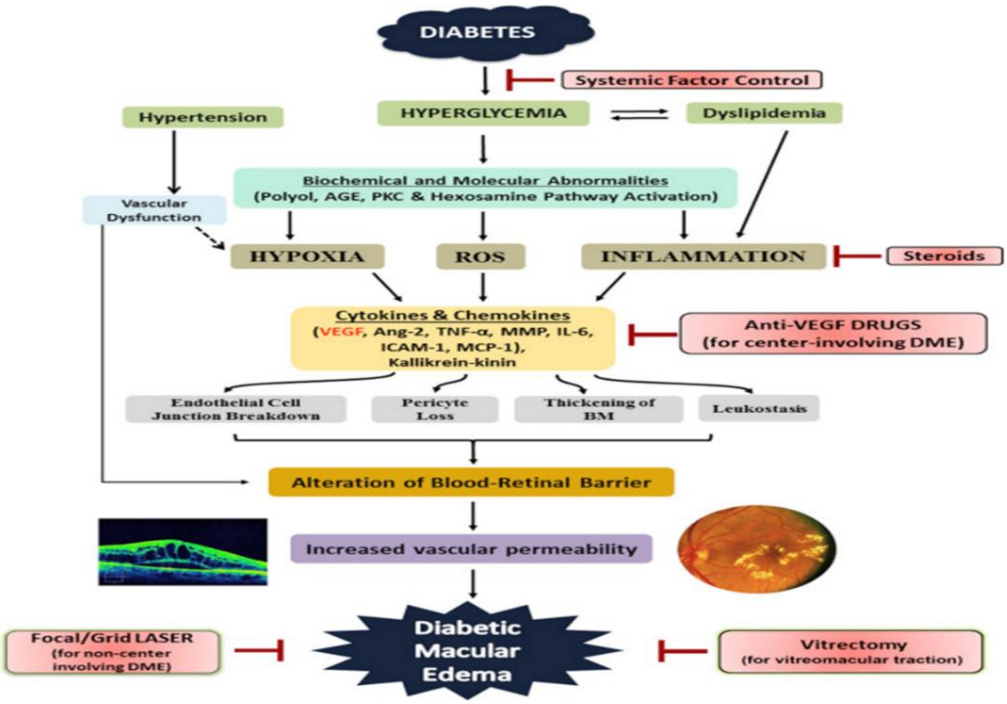
- промените во хематоретиналната бариера доведуваат до едем, промени во составот на екстрацелуларната течност и последователно губење на невроните;
- хипергликемијата може директно да предизвика зголемување на апоптозата, што потоа доведува до распаѓање на хематоретиналната бариера.

Сè уште не е јасно кој механизам претходи (47).

1.2.6 Инфламација

Улогата на инфламацијата во развојот и прогресијата на DR е проучувана долго време, но во последните 15 години значително внимание е посветено на молекуларните механизми со цел развој на нови терапевтски пристапи. Powell и Field забележале во 1960 година дека дијабетичари кои се лекуваат со антиинфламаторни агенси, како што се салицилати, имаат намалена инциденца на DR (45). Оваа студија покажа дека воспалението може да игра значајна улога во патогенезата на DR. Поранешните студии од Lutty и неговата група ја истакнаа важноста на леукоцитите во развојот на DR, а според последователните истражувања, дијабетичната ретинопатија се смета и за „воспалително заболување “(51).

Воспалението се јавува многу рано — во рок од една недела од почетокот на дијабетесот. Кај експериментални животни постои акумулација на леукоцити во ретиналните крвни садови. Важни компоненти на воспалението, кои доведуваат до зголемена васкуларна пропустливост и неоваскуларизација, се прикажани во табелата бр. 3, додека оксидативниот стрес дополнително придонесува за воспалителниот процес преку регулирање на проинфламаторни протеини.



Алгоритам 1. Патофизиолошки васкуларни промени на ретината кај дијабетес тип 2

HIF-1α: Hypoxia-inducible factor-1α; NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate; ROS: Reactive oxygen species; T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

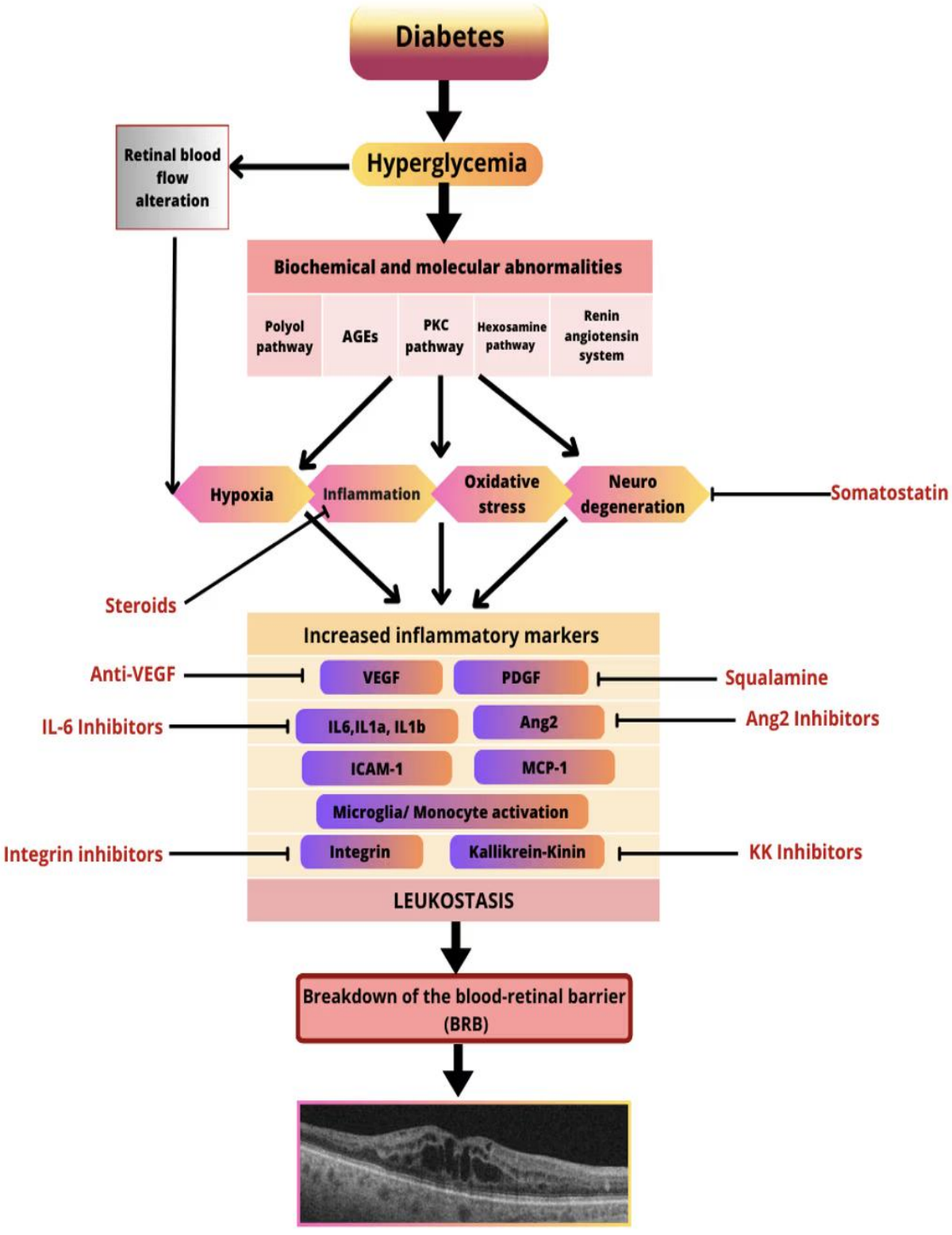
Извор: Das et al., 2015

Хипергликемијата кај дијабетесот активира различни биохемиски патишта, што доведува до зголемена хипоксија, формирање на реактивни кислородни продукти (ROS), воспаление и производство на цитокини и хемокини. Овие медијатори доведуваат до нарушување на врските на ендотелните клетки (*zonulae occludens*), леукостаза, нарушување на хематоретиналната бариера, зголемена васкуларна пропустливост и развој на DME.

Хипергликемијата, исто така, доведува до задебелување на базалната мембрана (BM) и губење на перицитите. Хипертензијата и хиперлипидемијата, кои најчесто се поврзуваат со дијабетесот, дополнително ја оштетуваат веќе компромитираната HRB.

Контролата на системските фактори, ласерската фотокоагулација, анти-VEGF терапијата и витректомијата се главните терапевтски опции. Сепак, моменталната VEGF терапија не се справува со други воспалителни молекули (ангиопоетин Ang-2, матрикс металопротеинази MMP, фактор на туморска некроза TNFα, интерлеукини IL), кои се наоѓаат во зголемени концентрации кај пациенти со дијабетес.

Идната терапија може да се базира на третман со други медијатори: AGE (крајни производи на напредна гликација), ICAM (интрацелуларни адхезивни молекули), MCP (моноцитен хемоатрактантен протеин) и PKC (протеин киназа C).



Алгоритам 2 . Патофизиологија на DME и терапевтски пристап

Извор: Pan CC et al., *World Journal of Diabetes* (2026)
https://www.internetmedicin.se/ogonsjukdomar/diabetesmakulaoedem-dm

Табела 3. Компоненти на воспаление кај DR и DME

Компонента	**Опис / ефект**
Зголемена експресија на адхезивни молекули ICAM-1 и VCAM-1 на ендотелот	Поттикнува адхезија на воспалителни клетки на васкуларниот ендотел
Адхезија на леукоцити на ѕидовите на крвните садови	Промовира локална воспалителна реакција и оштетување на васкуларниот ендотел
Зголемена експресија на цитокини и фактори на раст	Активира воспалителни патишта и ангиогенеза
Активација на микроглија	Поттикнува невроинфламација и оштетување на ретиналното ткиво
Зголемена васкуларна пермеабилност (DME) и неоваскуларизација (PDR)	Доведува до едем, крварење и формирање на нови, патолошки крвни садови
Одумирање на ретинални клетки (апоптоза)	Прогресивна дегенерација на неврони и губење на визуелна функција

Резултатите од горенаведените студии покажуваат дека постои заеднички ефект на воспалителни цитокини, чии вредности се зголемени и во очната водичка и во стаклестото тело кај пациенти со дијабетес. Истата група цитокини, со бројни меѓусебни интеракции, има улога во патогенезата на непролиферативната и пролиферативната DR, како и во патогенезата на дијабетичен макуларен едем (58–59). Локалните и системските фактори на воспалението кај пациенти со DR се прикажани во табела 3а.

Табела 3а. Локални и системски воспалителни фактори кај DR

Локални воспалителни фактори	Системски воспалителни фактори
IL-6	IL-1β
IL-8 (CXCL8)	IL-6
IL-10	IL-8
IL-13	TNF-α
IP-10	VEGF
TNF-α	C-реактивен протеин
VEGF	Селектини
RANTES	Растворливи ICAM-1 и VCAM-1
MCP-1	Липополисахарид-врзувачки протеин
MIP-1β	sCD14
MCP-1 / CCL2	Растворливи IL-2R и IL-8
SDF-1α	

Schroder et al. први ја опишаа леукостазата во крвните садови на мрежницата како важен феномен во зголемувањето на бројот на неутрофили и моноцити, што е значително поврзано со васкуларни нарушувања кај модели на дијабетични стаорци (59).

Беше забележано изразено зголемување на густината на неутрофилите во ретиналната циркулација, првенствено околу оптичкиот диск и макулата. Зголемената леукостаза е ран настан во развојот на DR, и за разлика од акутниот васкулитис, воспалението кај дијабетичната ретинопатија е долготрајно, побавно и хронично.

Зголемената адхезија на леукоцитите доведува до губење на ендотелните клетки и распаѓање на HRB. Адхезијата се јавува како резултат на зголемена експресија на молекули на адхезија, како што се ICAM-1 и P-селектин, на ендотелот, кои се врзуваат за нивните рецептори CD-18. Инхибицијата на адхезијата спречува губење на перицити и формирање ацелуларни капилари, односно спречува распаѓање на хематоретиналната бариера во животински модели со дијабетична ретинопатија (60).

Дијабетесот, преку хипергликемија, доведува до зголемување на концентрацијата на молекули на адхезија како што се ICAM-1 и VCAM-1 на ниво на ендотелот на микроциркулацијата на мрежницата. Понатамошното активирање на леукоцитите предизвикува нивно прицврстување на ендотелот и нарушување на комплексот „тесни врски“. Главни протеини од ендотелниот комплекс на тесни врски (*zonulae occludens*) се оклудин, клаудин-5, JAM и VE-cadherin, кои се одговорни за ограниченото истекување на хидросолубилни молекули помеѓу клетките.

Нормалниот HRB не е пропустлив за леукоцити, но нивната активација води до минливо распаѓање на HRB, што предизвикува зголемени проинфламаторни реакции во мрежницата. Миграцијата на леукоцитите од крвта во ткивото на мрежницата се смета за важен патофизиолошки настан. Потврдено е дека дијапедезата се јавува кога се активирани и леукоцитите и ендотелните клетки. Овој процес се одвива преку нарушување на *zonulae occludens* во ендотелните клетки (61–62).

1.2.7 Класификација на дијабетична ретинопатија (DR) и дијабетичен макуларен едем (DME)

Класификацијата на дијабетичната ретинопатија се базира на тежината на клиничките промени на очното дно, како и на дистрибуцијата на лезиите што се јавуваат на мрежницата и во стаклестото тело. Основниот патолошки супстрат е микроциркулацијата на мрежницата.

Сè уште не е целосно јасно дали почетокот на промените во микроциркулацијата се јавува првенствено како последица на воспалителни процеси што водат до нарушување на клеточниот состав на крвните садови на мрежницата, или пак постојат промени во клеточниот метаболизам на крвните садови како резултат на нарушување на нивната функција.

Патолошките процеси доведуваат до оштетување на крвните садови и нивна зголемена пропусливост, што понатаму резултира со формирање на оток — едем (63).

Табела 4. Микроваскуларни промени во фаза на ангиопатија кај DR

Промена	**Патофизиолошки механизам**	**Клиничка/морфолочка класификација**
Губење на перицити	Хронична хипергликемија → апоптоза на перицити	Ослабување на капиларниот ѕид; почетна микроаневризма
Задебелување на базалната мембрана	Гликација на протеини (AGEs) + хипоксија	Зголемена пропустливост; нарушена дифузија на кислород
Капиларна дилатација	Дисрегулација на тонусот поради губење на перицити	Проширени капилари; нестабилен проток
Формирање микроаневризми	Локално слабеење на капиларниот ѕид	Прв клинички знак на DR; точкести лезии
Зголемена васкуларна пропустливост	Нарушени tight junctions + VEGF ↑	Едем; ексудати; почетно протекување

Ендотелна дисфункција	Оксидативен стрес + воспаление	Намалена перфузија; почетна капиларна оклузија
Капиларна оклузија (микрооклузии)	Тромбоцитна активација + ендотелно нарушување	Микроисхемија; IRMA во подоцнежни фази
Нарушена авторегулација	Дисфункција на перицити и ендотел	Флуктуации во протокот; ран исхемичен стрес

Извор: Simó R, Hernández C. Prog Retin Eye Res. 2024.

Табела 5. ETDRS класификација на DR

ETDRS ниво	**Степен**	**Опис / Дијагностички критериуми**
10	**Нема DR**	**Нема микроаневризми или други ретинални лезии**
20	**Микроаневризми само**	**Присутни само микроаневризми, без хеморагии или други промени**
35	**Блага NPDR**	**Микроаневризми + мал број точкести/дамкасти хеморагии**
43	**Умерена NPDR**	**Повеќе хеморагии/MA, почетни IRMA; не ги исполнува критериумите за тешка NPDR**
47	**Умерено-тешка NPDR**	**Повеќе IRMA и хеморагии, но под прагот на „4-2-1“**
53	**Тешка NPDR**	**4-2-1 правило:** **• Хеморагии/MA во 4 квадранти** **• Венски проширувања (“beading”) во 2 квадранти** **• IRMA во 1 квадрант**
61–65	**Рана PDR**	**Почетна неоваскуларизација (NVD или NVE), без високоризични карактеристики**
71–75	**Умерена PDR**	**Повеќе NVE/NVD, но без масивно преретинално/витреално крварење**

81–85	**Високоризична PDR**	**• NVD ≥ 1/4–1/3 DD** **•NVD со преретинално/витреално крварење** **• NVE со витреално/преретинално крварење**

Извор: ETDRS Report No. 12, *Ophthalmology* 1991.

Првите клинички знаци забележани на очното дно се микроаневризми и точкести крварења. Тие се мали црвени точки, најчесто локализирани на задниот пол, кој опфаќа три до четири дијаметри на папилата од оптичкиот диск. За нивна диференцијација се користи флуоресцеинска ангиографија.

Микроаневризмите се гледаат како места на хиперфлуоресценција поради акумулација на боја во нивните ѕидови. Некои микроаневризми покажуваат знаци на пропуштање или може да тромбозираат. За разлика од нив, точкестите хеморагии не ја апсорбираат бојата и формираат блокада на флуоресцеинска ангиографија.

Од прогностичка и терапевтска гледна точка, разликата помеѓу микроаневризмите и точкестите крварења не е целосно дефинирана. Ако има точкести крварења и микроаневризми присутни во мал број, состојбата се дефинира како лесна непролиферативна дијабетична ретинопатија. Во оваа фаза, оштетувањето на крвните садови е помалку изразено, претставено со промени во еластичноста на ѕидот на крвниот сад и не е придружено со едем. Оваа состојба не бара третман, а прогнозата за видната острина е добра.

Понатамошната прогресија води до формирање нови лезии кои укажуваат на зголемен ризик од напредување на ретинопатијата. Овие лезии вклучуваат зголемување на бројот на точкести крварења во одредени зони на мрежницата. Точкастите крварења се резултат на ширење и прогресија на исхемијата во слојот на нервните влакна и имаат карактеристичен изглед на „пламен од свеќа “.

Во оваа фаза, артериолите стануваат потесни, добиваат белузлава боја налик на „крзно“или стануваат целосно бели — што укажува на отсуство на проток. Вените покажуваат дилатација, „преклопување“и променлив лумен; понекогаш добиваат изглед на спирала — лезија карактеристична за DR.

Интраретиналните микроваскуларни абнормалности (IRMA) претставуваат фини, проширени интраретинални крвни садови кои изгледаат како да се поместени од нивната првобитна положба. Тие се мали региони на микроваскуларна ендотелна пролиферација и се карактеристични за умерена NPDR, претходејќи ја неоваскуларизацијата, бидејќи претставуваат зони на исхемија на мрежницата (62, 63).

Тешката NPDR се карактеризира со присуство на ≥20 повеќекратни интраретинални крварења во сите четири квадранти, видливи венски малформации и јасни знаци на IRMA во еден или повеќе квадранти, но без неоваскуларизација (63).

Врз основа на овие карактеристики, ETDRS разви правило за клиничка диференцијација на пациенти со висок ризик од PDR. Умерената NPDR има околу 15% ризик да

напредува во PDR во рок од една година, додека тешката NPDR — ако има две од критериумите — има околу 45% ризик за прогресија во PDR (64).

Покрај овие промени, на фундусот може да се видат „памучести промени “, „цистоидни тела“ или „меки ексудати“. Тие се јавуваат како резултат на инфаркт на слојот на нервните влакна околу оклудираната артериола и може да имаат прогностичко значење за понатамошен развој на болеста.

Тврди ексудати претставуваат акумулации со жолтеникава рефлексија — преципитација на липиди во екстрацелуларниот матрикс. Нивната дистрибуција зависи од локализацијата на васкуларните промени; карактеристичниот кружен изглед во макулата се нарекува цирцинатна макулопатија.

1.2.7.1 Дијабетичен макуларен едем (DME)

Макулата, како специфична анатомска и функционална област на мрежницата, има особено значење кај дијабетичната ретинопатија. Промените во макулата, односно макуларниот едем, претставуваат една од најчестите причини за намалување или губење на видната острина.

Макуларен едем може да се појави во која било фаза на дијабетичната ретинопатија — и во непролиферативната и во пролиферативната форма — или како изолирана, единствена клиничка карактеристика. Кога задебелувањето на мрежницата ја зафаќа фовеата, првите симптоми се јавуваат во форма на метаморфопсија и губење на централната видна острина.

Табела 6. Класификации на DME

Класификациски системи	**Подтипови / Категории**	**Дијагностика**	**Клиничка примена**
1. ETDRS / CSME (клиничка)	**• CSME присутен** **• CSME отсутен**	**Биомикроскопија + фундус фотографија**	**Историски стандард; индикација за фокален/грид ласер**
CSME критериуми (ETDRS)	**• Задебелување ≤ 500 µm од фовеа** **• Тврди ексудати ≤ 500 µm + задебелување** **• Задебелување ≥ 1 DD, делумно во 1 DD од фовеа**	**Клинички преглед**	**Дефинира клинички значаен едем**
2.OCT-базирана класификација според локализација на едемот(современа)	**• DME со централно засегање (CI-DME)** **• DME без централно засегање (NCI-DME)**	**OCT дебелина и зафатеност на централниот 1 mm**	**Најважна денес; процена за терапија (анти-VEGF vs. ласер)**
3.OCT морфолошки фенотипови	**• Фокален DME** **• Дифузен DME** **• Цистоиден DME**	**OCT морфологија**	**Прогноза, избор на терапија, следење**

	•Серозно одлепување на ретината (SRD-DME) **•VMT (со/без ERM)** **• Мешан тип**		
4.Флуоресцеин-ангиографска класификација (FA)	**•Локализирано протекување** **•Дифузно протекување** **•Исхемична макулопатија**	**Флуоресцеинска ангиографија**	**Проценка на протекување и макуларна исхемија**
5.Патофизиолошка поделба	**•Васкуларен (протекување)** **• Инфламаторен** **• Исхемичен** **• Комбиниран**	**Етиологија и биомаркери**	**Корисно за персонализирана терапија**
6.Топографска поделба (OCT)	**• Централен** **• Парафовеален** **• Перифовеален**	**OCT**	**Квантификација на едемот и следење на одговор на терапија**

Извор: ETDRS 1987; Beck et al. 2008; Panozzo et al. 2023; ETDRS Report 11 (1987); Simó & Hernández 2024; IOVS 2010.

Global Diabetic Retinopathy Project Group ја поедностави меѓународната класификација на DME. Класификацијата се базира на степенот на задебелување на мрежницата и/или присуство на липидни ексудати:

1. **Лесен DME** – мал едем или липидни ексудати на задниот пол, оддалечени од фовеата.
2. **Среден (умерен) DME** – едем и липидни ексудати кои се приближуваат до центарот на фовеата, но не го зафаќаат.
3. **Изразен (тежок) DME** – едем и липидни ексудати го зафаќаат центарот на фовеата.

Клиничкиот преглед е сè уште златен стандард во дијагнозата на DME. Во последниве години, оптичката кохерентна томографија (OCT) претставува брз и конвенционален дијагностички метод за квантитативна анализа на едемот и мапирање на дебелината на макулата.

Дијабетичниот макуларен едем се јавува како резултат на нарушување на хематоретиналната бариера во макуларната област, со последователно истекување на крвни компоненти во интрацелуларните ретинални простори. Појавата на едем не е

изолирана само како резултат на директно оштетување на ѕидот на крвните садови („протекување “); ексудативната компонента исто така има значаен придонес.

Sine qua non на оваа состојба е едем на макуларната регија; дефинитивна дијагноза не може да се постави само клинички ако едемот не е забележлив. Клинички значаен макуларен едем се јавува кај околу 14% од пациентите со дијабетична ретинопатија која трае најмалку 10 години.

Макуларниот едем се јавува кај околу 3% од умерена NPDR, кај 38% од тешка NPDR и кај 78% од пациенти со PDR. Преваленцата понатаму се зголемува со времетраењето на болеста. Макуларниот едем може да се појави и како единствена манифестација на дијабетична ретинопатија. Тој е причина за губење на видната острина, но не и за целосно слепило (64).

Макуларниот едем претставува патолошко натрупување на течност во макулата како резултат на зголемена пропустливост на ретиналните капилари и нарушена крвно-ретинална бариера. Тој е една од најчестите причини за намалена видна острина кај пациенти со дијабетична ретинопатија.

На макуларен едем треба да се помисли кај пациенти со бројни микроаневризми и хеморагии во макуларната област, особено ако има намалување на видната острина. Присуството на „тврди“липидни ексудати, бројни и локализирани во форма на прстен околу макулата (цирцинатна макулопатија), е уште посомнително. Во овие случаи, едемот може да биде локализиран со липиден прстен кој ја формира неговата граница.

Макуларниот едем може да се подели на два вида: **фокален** и **дифузен**.

- **Фокален едем** – локализирани области на задебелување на мрежницата, првенствено предизвикани од фокално истекување на микроаневризми и проширени ретинални капилари. Поретко може да се развијат фиброзни плаки под макулата, како резултат на фиброзна метаплазија на RPE стимулирана од субретинални ексудати.
- **Дифузен едем** – генерализирано истекување од проширените капилари на задниот пол, кое ја покрива целата или речиси целата макуларна површина. Затворањето на капиларниот слој води до проширување на интеркапиларните простори со компензаторна дилатација на функционалните капилари. Проширените капилари имаат тенденција да дифузираат протекувања што предизвикуваат едем. Дифузниот едем е обично симетричен во обете очи и без значителна ексудација (64, 65).

Макуларниот едем може да се појави и во форма на **цистоиден макуларен едем**. Тој не е специфичен само за дијабетична ретинопатија. Цистоидниот едем се јавува како резултат на акумулација на течност по должината на радијално дистрибуирани клеточни екстензии кои се протегаат од макуларните чепчиња до внатрешната мрежница. Акумулираната течност формира радијално распределени меурчиња („цистоидни“простори). Ова не се вистински цисти, бидејќи немаат ѕид.

Акумулацијата на течност во макуларната област доведува до зголемување на волуменот на овој регион. Рефрактивниот статус на окото се поместува кон хиперметропија, а структурните промени доведуваат до нарушувања во детекцијата и транслацијата на светлосниот зрак во електрични импулси. На овој начин, видната острина се намалува (65).

Пролиферативна дијабетична ретинопатија (PDR)

PDR е проследена со глијална фиброзна пролиферација. Таа се јавува во регионот на венската страна на циркулацијата, на местата каде вените се вкрстуваат со артериите. Оваа локализација на неоваскуларизацијата најверојатно е последица на намалена сатурација на кислород во венската крв.

Најчесто тоа претставува место на почетна неоваскуларизација, а најлошиот прогностички знак е неоваскуларизација на папилата на оптичкиот диск (NVD). Следни по фреквенција се двете главни темпорални венски гранки над и под макулата, потоа двете назални гранки, а потоа периферни региони на мрежницата.

Новоформираните крвни садови лоцирани на растојание поголемо од еден дијаметар на папилата од главата на оптичкиот нерв се нарекуваат ретинална неоваскуларизација (NVE). Таа се развива на рабовите на исхемичната зона.

Формирањето на нови крвни садови првично е придружено со мала количина фиброзно ткиво, кое подоцна се зголемува и предизвикува витреоретинални пролиферации.

Најчестите компликации на PDR се:

- витреално крварење,
- тракциона аблација на ретината,
- неоваскуларен глауком.

Класификацијата на дијабетична ретинопатија и макуларен едем е прикажана во табелите бр. 4 и 5 (66).

1.3 Дијагностички методи за откривање и евалуација на дијабетична ретинопатија (DR)

Дијагностиката на дијабетичната ретинопатија се базира на комбинација од клинички преглед, структурни и функционални методи на евалуација и ангиографски техники. Овие методи овозможуваат откривање на рани микроваскуларни промени, процена на макуларниот едем и следење на прогресијата на болеста.

Клинички офталмолошки преглед

- **Одредување на видна острина и тонометрија**
- **Преглед на дилатирана зеница** – основен метод за откривање на DR

Фундус фотографија

- **Стандардна 2D фундус фотографија**
- **ETDRS 7-field stereoscopic photography** – „златен стандард “за научни студии
- **Автоматизирани системи за анализа** – алгоритми за рано откривање на DR преку AI-базирани системи

OCT (Optical Coherence Tomography)

Стандарден современ метод за процена на морфологијата на макуларните заболувања.

OCTA (OCT Angiography)

Неинвазивна техника за визуелизација на капиларната мрежа. Детектира капиларна неперфузија, микроаневризми и неоваскуларизација.

Флуоресцеинска ангиографија (FA)

Клучна за процена на исхемија и протекување. Овозможува детекција на капиларна оклузија, протекување од микроаневризми, неоваскуларизација и проценка на макуларна исхемија. Особено корисна кај пациенти со сомнеж за PDR или комплексен DME.

Ултразвучна сонографија (ехографија)

Се користи кога медиумите се заматени (витреално крварење). Овозможува процена на витреални хеморагии, тракционо одвојување на ретината и масивна фиброваскуларна пролиферација.

1.3.1 Оптичка кохерентна томографија (OCT)

Оптичката кохерентна томографија е современа, бесконтактна и неинвазивна дијагностичка метода базирана на ниско-кохерентна интерферометрија, која овозможува високорезолуциски пресечни прикази на ретиналните структури. Со OCT може прецизно и квантитативно да се анализира морфологијата на макулата и нејзините патолошки промени, што ја прави методата клучна за дијагноза и следење на болестите на мрежницата и оптичкиот нерв (67).

Техниката користи инфрацрвена ласерска светлина, чиј одраз од ретиналните слоеви се регистрира со спектрометар, овозможувајќи јасна диференцијација на слоевите, мерење на нивната дебелина и откривање на аномалии. OCT е стандардна метода во проценката и третманот на повеќето ретинални заболувања, без употреба на јонизирачко зрачење и без непријатност за пациентот.

Снимањето со OCT е индицирано за откривање, следење и процена на прогресија на болести, потврда или исклучување на макуларен едем и за процена на ефектот од терапијата (68, 69). Технологијата е аналогна на ултразвук, но користи светлина наместо звук, што овозможува значително повисока резолуција.

Во последните децении OCT се разви од **Time Domain (TD-OCT)**, преку **Spectral Domain (SD-OCT)**, до најсовремената **Swept Source (SS-OCT)** технологија, која овозможува подлабока пенетрација, побрзо скенирање и подобра визуелизација на задниот и предниот сегмент на окото. Постојаната технолошка надградба и новите аналитички алгоритми ја прошируваат клиничката примена на OCT во современата офталмологија (70).



Слика 5. Апарат за оптичка кохерентна томографија (ОСТ)

Извор:www. optopol.com/ Optopol Revo NX OCT tomograph

1.3.1.1 Оптичка кохерентна томографија со ангиографија (ОСТА)

Оптичката кохерентна томографија со ангиографија (ОСТА) се појави како неинвазивна техника за снимање на микроциркулацијата на мрежницата и хориоидеата. Првите клинички студии со користење на оваа иновативна технологија беа објавени во 2014 година. Основна предност во однос на FFA е нејзиниот неинвазивен карактер.

ОСТА технологијата користи детекција на промени во рефлексијата на ласерската светлина од подвижните еритроцити за да ги прикаже крвните садови во различните слоеви на мрежницата. На овој начин се добива високорезолуциска визуелизација на микроциркулацијата без потреба од интраваскуларна апликација на контрастни бои, што ја прави техниката неинвазивна.

Стандардното ОСТ скенирање се состои од серија поединечни А-скенови, кои при составување формираат В-скен и обезбедуваат структурни информации за напречниот пресек на мрежницата (71).

Со ОСТА технологијата, истата анатомска област се снима повеќепати во брза секвенца, а софтверот ги анализира микроскопските разлики помеѓу последователните скенирања. Овие разлики се резултат на движењето на крвните клетки во капиларите. Така се овозможува:

- детекција на региони со висок проток (изразени промени меѓу скенирањата),
- идентификација на региони со низок или отсутен проток, каде сигналот останува речиси непроменет.

Овој принцип на *motion contrast imaging* овозможува прецизно мапирање на капиларната перфузија, визуелизација на фовеалната аваскуларна зона и откривање на микроаневризми, капиларна неперфузија и неоваскуларизација (71, 72).

1.3.1.2 Основни принципи на оптичка кохерентна томографија

За време на проекцијата на кохерентна светлина врз мрежницата, светлината поминува низ транспарентните окуларни медиуми, делумно се расејува и се рефлектира од витреоретиналниот спој и различните слоеви на мрежницата и хориоидеата, што овозможува формирање на ОСТ-сликата.

Изворот на светлина е суперлуминисцентна диода која емитира делумно кохерентен зрак составен од фотони насочени како бран.

При ширењето на светлосниот зрак низ биолошките ткива се јавуваат три феномени:

- рефлексија,
- делумна апсорпција,
- расејување.

Принципот на ОСТ се базира на делумна интерференција помеѓу светлосниот зрак рефлектиран од мрежницата и референтниот зрак од огледалото. Комбинацијата на кохерентни бранови создава интерферентни ленти, чија амплитуда варира зависно од разликите во рефлексијата, што овозможува прецизна визуелизација на ретиналните слоеви.

1.3.2 Оптичка кохерентна томографија – томограм (ОСТ томограм)

Резултатите од ОСТ се прикажуваат како аксијални слики (А-пресеци), кои ја претставуваат рефлексивноста на ретиналните слоеви во длабочина. Со движењето на светлосниот зрак низ мрежницата се добиваат повеќе А-пресеци, кои софтверски се комбинираат во томограм — Б-пресек, односно пресек нормален на површината на мрежницата.

Од серија Б-пресеци може да се изработи и тридимензионална (3D) реконструкција.

Современиот ОСТ-софтвер овозможува автоматско добивање квантитативни параметри: вкупна дебелина на мрежницата, мапи на поединечни слоеви и волуменски мапи. Дебелината и волуменот најчесто се изразуваат во ETDRS 9 полиња, каде централната точка ја претставува макуларната дебелина.

Сегментацијата е автоматска, па артефактите (лош квалитет на слика, движење на очите, RPED, субретинална течност, фиброза, хеморагии) можат да доведат до погрешни резултати (73).

ОСТ-мапите се споредуваат со нормативни бази на податоци зависни од возраст, пол и раса, но различните уреди имаат различни норми — затоа директна споредба меѓу апарати е невалидна. За прецизно следење, квантитативните анализи мора да се изведуваат на ист ОСТ-модел.

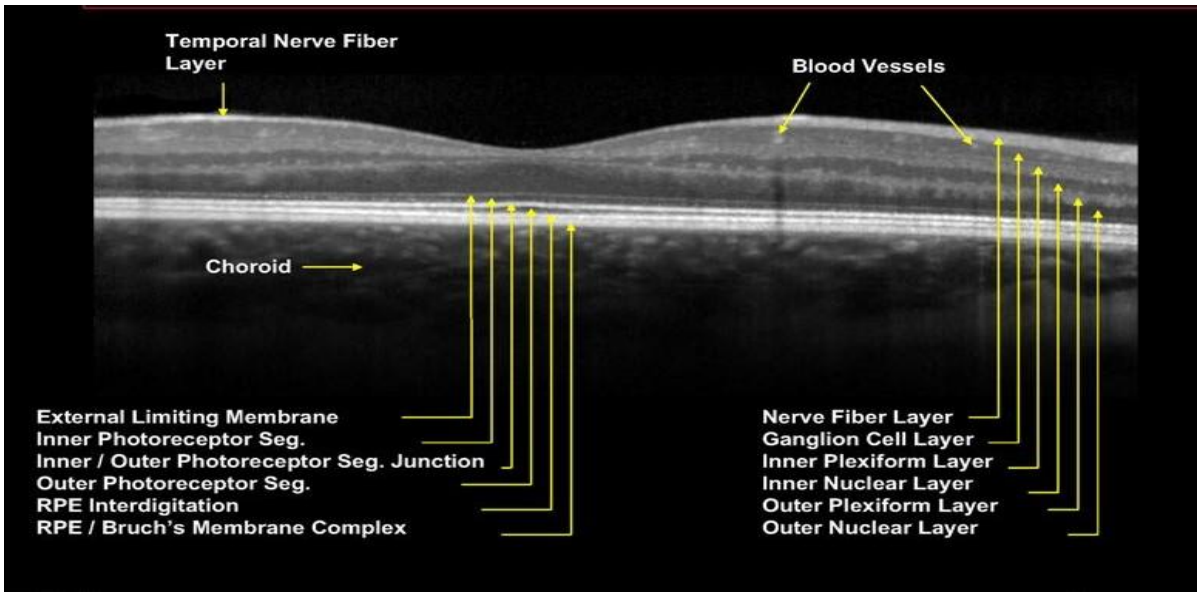
1.3.3 Оптичка кохерентна томографија (OCT) и оптичка кохерентна томографија со ангиографија (OCTA)– нормална структура на макулата

Толкувањето на OCT-наодите се базира на анализата на рефлективноста на ткивото. OCT ги прикажува оптичките својства на ретиналните слоеви, па затоа не може да обезбеди хистолошка идентификација во строг смисол; хистологијата се заснова на афинитет кон бои, додека OCT-боите одразуваат рефлективност. Поради тоа што OCT-сликата морфолошки наликува на хистолошки пресек, а методата е неинвазивна, OCT често се смета за „оптичка биопсија “(74).

Мрежницата хистолошки има 10 слоја, од кои клеточните нуклеарни слоеви се хипорефлективни (црни/сини), а слоевите богати со нервни влакна и плексиформни споеви се хиперрефлективни (жолто/црвени). Првиот видлив слој на OCT е внатрешната гранична мембрана, хиперрефлективна поради контрастот меѓу витреусот и површината на мрежницата. Под неа следуваат слојот на нервни влакна, хипорефлективниот слој на ганглиските клетки, плексиформните слоеви и внатрешниот нуклеарен слој (75).

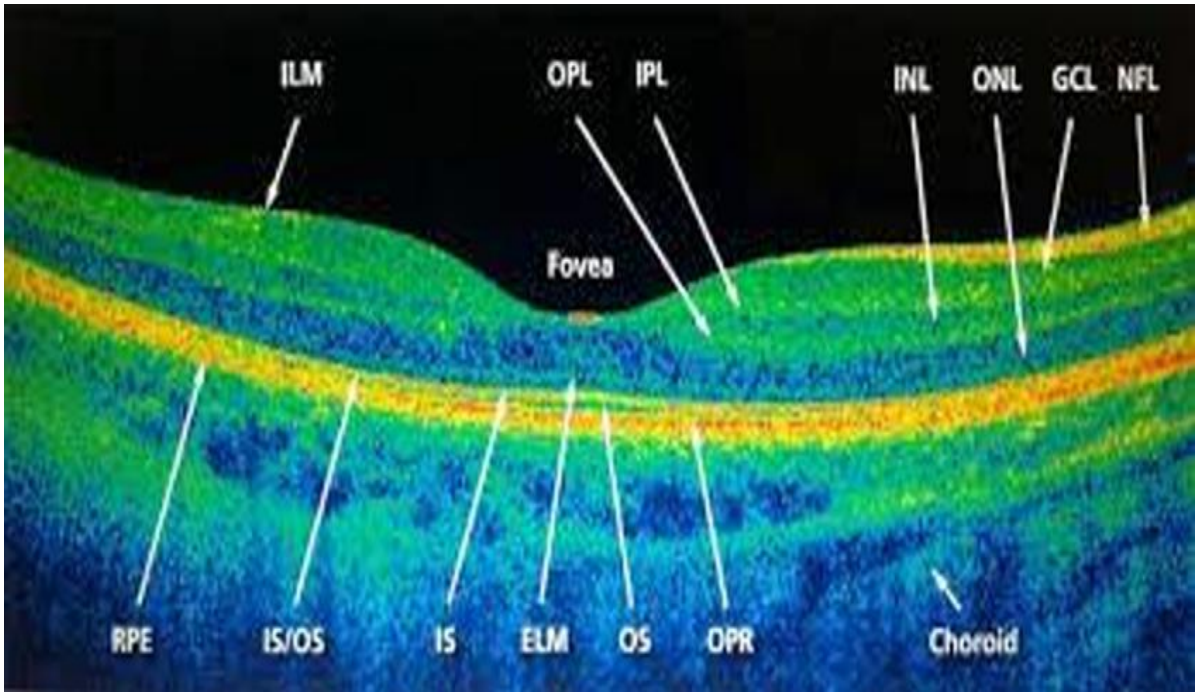
Надворешниот нуклеарен слој е хипорефлективен, под кој се наоѓа тенка хиперрефлективна линија — надворешната гранична мембрана. Под ELM се визуелизира спојот на внатрешниот и надворешниот сегмент на фоторецепторите (IS/OS), хиперрефлективна линија чија должина е најизразена во центарот на макулата. Последниот слој е ретиналниот пигментен епител, силно хиперрефлективен поради присуството на меланин (75–76).

Под RPE се визуелизираат хориокапиларите и хориоидеата. Во центарот на макулата се забележува физиолошко истенчување со отсуство на внатрешните слоеви, што создава карактеристичната фовеална вдлабнатина (76).



Слика 6. OCT томограм- нормални структури на ретинални слоеви

Извор: Oct_SpectralisLayers_reduced.jpg



Слика 7. OCT томограм - колор фотографија

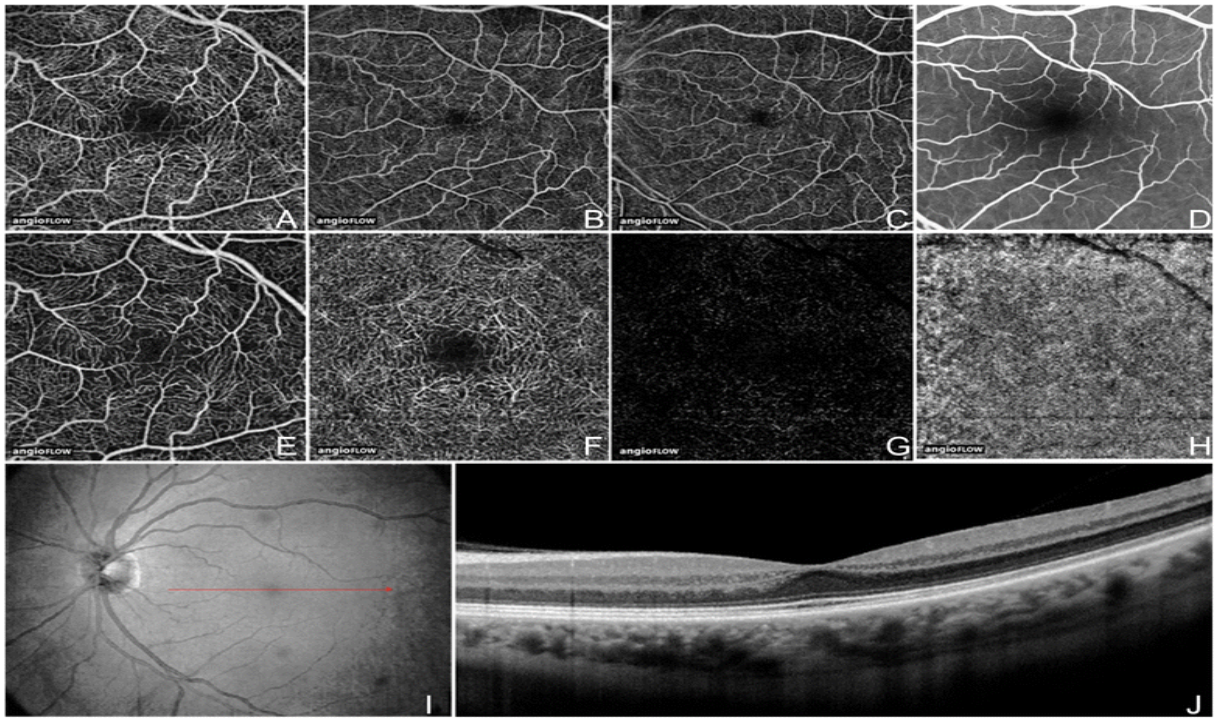
(ILM – внатрешна гранична мембрана; NFL – слој на нервни влакна; GCL – слој на ганглиски клетки; IPL – внатрешен плексиформен слој; INL – внатрешен нуклеарен слој; OPL – надворешен плексиформен слој; ONL – надворешен нуклеарен слој; ELM – надворешна гранична мембрана; IS – внатрешен фоторецепторски сегмент;OS – надворешен фоторецепторски сегмент; IS/OS – спој на надворешниот и внатрешниот фоторецепторски сегмент;RPE – пигментен епител на мрежницата; Хороидеја – хороидеја)

Извор: Oct_SpectralisLayers_reduced.jpg

ОСТА е неинвазивна техника за снимање која овозможува детална визуелизација на мрежницата и хориоидалната микроциркулација. Таа ги користи принципите на детекција на движење за да прикаже слики од протокот на крв со длабинска резолуција, овозможувајќи проценка на васкуларната густина и перфузијата во мрежницата (77).

Нејзина значајна предност е тоа што ОСТА е неинвазивна дијагностичка процедура, не бара инјектирање на боја и овозможува разликување на различни васкуларни мрежи без затемнување од истекување. Особено е корисна за евалуација на состојби како дијабетична ретинопатија, каде може да помогне во идентификување на неперфузија и неоваскуларизација (78).

ОСТА може да ја квантифицира густината на микроциркулацијата, што е во корелација со клиничките набљудувања и може да помогне во управувањето со состојби како дијабетична ретинопатија. Главен недостаток на ОСТА е неможноста да прикаже зголемена пропусливост на крвните садови („leakage “) (79).



Слика 8. Приказ на оптичка кохерентна томографија со ангиографија (OCTA)

(OCT-ангиографски мапи (A-H) на ретиналната микроциркулација со визуелизација на васкуларната густина и перфузија: A – Superficial capillary plexus (SCP) B – Superficial capillary plexus – парафовеа C – Deep capillary plexus (DCP) D – Deep capillary plexus – парафовеа E – Outer retina (avascular zone) F – Choriocapillaris (CC) G – Choriocapillaris – детална мапа H – Composite angioflow: Панел I-фундус фотографија на оптичкиот диск и главните ретинални садови: Панел J- макуларен OCT – скен.)

Извор:https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-015-0005-8

Севкупно, OCTA претставува вредна алатка во дијагностиката на мрежницата, овозможувајќи детален увид во васкуларниот интегритет и следењето на прогресијата на болеста.

1.4 Оптичка кохерентна томографија (OCT) и дијабетичен макуларен едем (DME)

Намалената рефлексивност на мрежницата најчесто е предизвикана од акумулација на интраретинална или субретинална течност (едем, одлепување на мрежницата, серозно одлепување на RPE). Патолошките карактеристики можат да бидат хиперрефлективни и да одговараат на: тврди ексудати, калцификации, епиретинална мембрана, фиброза, хеморагии, хеморагично одвојување на RPE, хиперплазија на RPE и атрофија на мрежницата, што овозможува набљудување на хиперрефлективна хороидеја (79).

Дијабетичниот макуларен едем се дефинира како задебелување на мрежницата што го вклучува или има потенцијал да го афектира центарот на макулата (78, 79). Тој е главната причина за губење на видната функција кај пациенти со дијабетес. До неодамна, главните модалитети за откривање на едем беа офталмоскопијата и стерео-фотографијата, но и двата методи имаа ограничена чувствителност за рани промени.

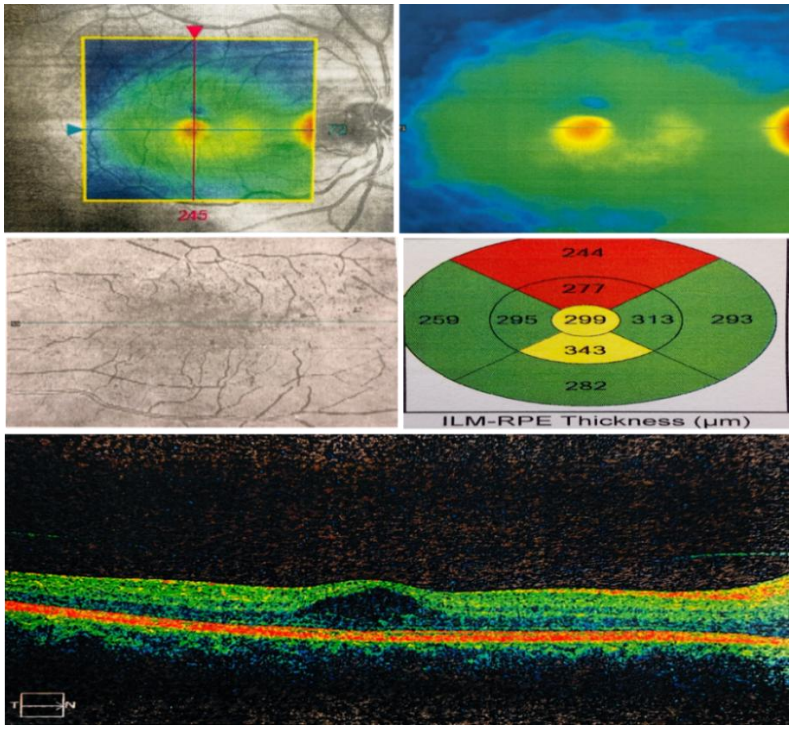
Оптичката кохерентна томографија овозможува не само квалитативна, туку и квантитативна анализа на едемот. Една од првите примени на ОСТ беше квантификацијата на степенот на макуларен едем преку мерење на дебелината на макуларните слоеви.

Едемот може да биде симетричен или да афектира само дел од макулата. DME обично започнува како фокален и напредува во дифузна форма. Во одредени случаи, рабовите на макулата може да се задебелат, додека центарот останува непроменет. Долготрајниот ретинален едем води до некроза на Милеровите клетки и формирање на цистоидни празнини. Цистоидните празнини се наоѓаат главно во надворешните слоеви на мрежницата (Хенлеов слој и надворешен плексиформен слој), а понекогаш и во внатрешниот плексиформен слој кај очи со долготраен едем. Неколку централни цисти може да се спојат и да формираат голема хипорефлективна кавитација што резултира со значително задебелување на макулата.

Главните ОСТ-карактеристики на макуларниот едем, покрај зголемената дебелина на мрежницата, вклучуваат:

- интраретинални простори со намалена рефлексивност
- дезорганизација на ретиналната стратификација (DRIL)
- израмнување на фовеалната депресија.

Во одредени случаи, течноста може да се акумулира и под невросензорната ретина (77). ОСТ-томограмите исто така можат да покажат хеморагии и тврди ексудати, кои се забележуваат како хиперрефлективни фокуси со сенка во длабочината што ја формираат.



Слика 9. Дијабетичен макуларен едем – ОСТ томограм

Извор: Сопствен материјал. ОСТ томограмот е направен кај пациент вклучен во рамки на спроведеното истражување во ГОБ "8-ми Септември"- Скопје, со употреба на апарат Optopol Revo NX

Отокот на мрежницата на ОСТ-пресек има сунѓерест изглед, со зголемена дебелина и зголемена рефлективност, додека зоните со намалена рефлексивност се поизразени во надворешните слоеви. Бидејќи ретината е компактно ткиво составено од неврони и глијални клетки, екстрацелуларниот простор е минимален; затоа сунѓерестиот изглед на томограмот претставува интерцитоплазматско отекување на Милеровите клетки.

Хистопатолошки, Хенлеовиот слој (надворешен плексиформен слој) е најзначително отечен кај макуларен едем, а зоните со намалена рефлексивност одговараат на отечени Милерови клетки во овој слој. Перзистентниот едем доведува до ликвефакција и некроза на Милеровите клетки, што резултира со формирање на цистоидни празнини.

Цистите може да се јават во надворешниот, но и во внатрешниот плексиформен и нуклеарен слој, а понекогаш и во слојот на нервните влакна. Новоформираните цисти се локализирани претежно во надворешните слоеви, додека постарите цисти се конфлуентни и асоцирани со атрофија на ретината. Според големината на цистоидните простори, предложена е класификација на DME како благ, умерен и тежок (78). Големите цисти можат да ја зафатат речиси целата дебелина на ретината и да доведат до значително губење на видот.

Субретиналната течност (SRF) се визуелизира како лачна елевација со оптички јасен простор помеѓу ретината и RPE, со јасни граници, а нејзината патогенеза и функционални последици кај DME остануваат нецелосно разјаснети. Тврдите ексудати се прикажуваат како хиперрефлективни точки, најчесто во надворешниот плексиформен слој.

ОСТ овозможува прецизна визуелизација на витреоретиналниот спој, што е особено значајно кај пациенти со DME. Методот детектира витреомакуларна тракција, најчесто предизвикана од делумно одвојување на задната хијалоидна мембрана (PVD) или епиретинална мембрана (ERM). PVD се прикажува како тенка хиперрефлективна линија во стаклестата празнина, додека ERM се визуелизира како јасно дефинирана хиперрефлективна мембрана на површината на ретината. ERM може да предизвика зголемена дебелина, губење на фовеалната депресија, интраретинални цисти или макуларна псеудооруптура. Идентификацијата на тракцијата има терапевтско значење, бидејќи нејзиното ослободување може да биде оптимален третман кај одредени пациенти.

ОСТ е корисен не само за дијагноза, туку и за следење на морфолошките промени, вклучувајќи одлепување на ретината, присуство и дебелина на ERM, степен на дисторзија, едем и невроретинално одвојување. Ограничувањата се поврзани со транспарентноста на оптичките медиуми, слично како кај FA и офталмоскопијата.

Дополнителна предност е високата репродуцибилност: мапите на дебелина овозможуваат следење на одговорот на ласер, анти-VEGF, кортикостероиди и витректомија, како и споредба со нормативни вредности. Дебелината на ретината може да укаже и на атрофија, што е поврзано со послаб функционален исход. Затоа ефективноста на терапијата треба да се проценува преку комбинација од видната острина и ОСТ-морфологија (79).

1.5 Терапевтски пристап кај дијабетична ретинопатија (DR) и дијабетичен макуларен едем (DME)

Дијабетичната ретинопатија како компликација на дијабетес често се открива релативно доцна кај голем број пациенти. Обично, ненадејното губење на видната острина е симптомот што го доведува пациентот на офталмолошки преглед, но дури и тогаш можностите за терапевтско дејство и враќање на видната функција се исклучително ограничени. Поради тоа, навремената дијагноза и раната примена на терапијата се критични за зачувување на видната острина.

Се смета дека пациентите со дијабетес тип 1, на возраст од 10 години или постари, треба да имаат комплетен офталмолошки преглед во рок од 3–5 години од почетокот на дијабетесот. Пациентите со дијабетес тип 2 треба да имаат офталмолошки преглед веднаш по поставување на дијагнозата.

Кај пациенти со умерена и тешка непролиферативна ретинопатија, потребни се почести прегледи за да се утврди оптималниот момент за примена на соодветна терапија.

1.5.1 Контрола на факторите на ризик

Превенцијата е најделотворниот пристап за намалување на компликациите и трошоците од дијабетичната ретинопатија, со директен ефект врз зачувувањето на видната острина. Раното откривање и лекување претставуваат примарна превенција кај дијабетес тип 1, додека секундарната превенција се заснова на контрола на гликемијата, крвниот притисок и липидниот профил. Физичката активност и редукцијата на телесната тежина го намалуваат ризикот од компликации кај лица со нарушена толеранција на глукоза (25).

Строгата гликемиска контрола е најважниот терапевтски принцип. Големите клинички студии DCCT (27), UKPDS (32) и ACCORD (33) ја потврдуваат нејзината улога во спречување и забавување на прогресијата на дијабетес тип 2. Според ACCORD, поради зголемена смртност, не се препорачува таргетирање HbA1c < 6%. DCCT покажа дека интензивната терапија го намалува ризикот од компликации за 76%, а кај пациенти со веќе присутна ретинопатија се јавува иницијално влошување, по што следува 54% редукција на прогресијата во следните три години.

Хипертензијата претставува значаен ризик-фактор за развој и прогресија на дијабетична ретинопатија и макуларен едем. Студијата UKPDS демонстрира дека строгата контрола на крвниот притисок ја намалува прогресијата на ретинопатијата за 34% и ризикот од губење на видната острина за 37%. Студијата ACCORD, пак, не ја потврдува оваа асоцијација.

Хиперлипидемијата придонесува за развој на ретинопатија и макуларен едем. Високи нивоа на холестерол, LDL и триглицериди се поврзани со појава и побрза прогресија на тврдите ексудати. Контролата на липидите е критична, а фенофибрат и симвастатин ја намалуваат прогресијата на ретинопатијата, без значаен кардиоваскуларен ефект (55–57).

Иако улогата на системските фактори не е целосно дефинирана, препорачлива е тесна соработка меѓу офталмолози и ендокринолози за оптимална контрола на гликемијата, крвниот притисок и липидите. Целните вредности се HbA1c ≈ 7% и систолен притисок

≤ 140 mmHg. Фенофибрат кај пациенти со DME бара понатамошно истражување. Кај пациенти кои примаат глитазони може да се јави периферен едем и влошување на DME, но ефектот е реверзибилен по прекин на терапијата (27).

Хипергликемијата активира повеќе патофизиолошки механизми — оксидативен стрес, протеин киназа C, алдоза редуктаза, напредна гликација и VEGF — кои доведуваат до губење на перицити, микроаневризми, нарушена хемодинамика и неоваскуларизација. Современите терапевтски стратегии се насочени кон фармаколошка инхибиција на овие патишта.

1.5.2 Фармаколошка терапија

Фармаколошката терапија се заснова на познавање на патофизиолошките механизми на дијабетичната ретинопатија и на можностите за влијание врз понатамошниот тек и прогресија на DR и DME. Таа може да се користи самостојно или во комбинација со ласерска фотокоагулација и витректомија. Фармаколошкиот третман на дијабетична ретинопатија е индициран кај очи со макуларен едем со централно засегање и кај тешки пролиферативни форми на болеста (80).

Иако постојат повеќе биохемиски механизми вклучени во патогенезата на дијабетичната ретинопатија, лековите што ги блокираат овие патишта покажале ефикасност само кај животински модели, но ниту еден од нив не е официјално одобрен за употреба кај луѓе. Инхибиторите на алдоза редуктаза, Sorbinil® (Pfizer Inc., Њујорк, Њу Џерси) и Tolrestat® (Wyeth-Ayerst, Принстон, Њу Џерси), не покажале клиничка ефикасност (81–82).

Резултатите од големата студија што го испитува аминогванидинот (инхибитор на напредната гликација) кај пациенти со дијабетична нефропатија сè уште не се објавени. Оралната апликација на рубоксистаурин мезилат, инхибитор на протеин киназа C (Arxxant®, Eli Lilly, Индијанаполис, Индијана), не постигнала статистички значајно намалување на прогресијата на DME или DR во пролиферативна дијабетична ретинопатија (83).

Неуспехот на овие студии не ја исклучува улогата на наведените патофизиолошки механизми во развојот на DR. Можно е лековите да не постигнале доволни ефективни концентрации или биохемискиот пат да не бил соодветно таргетиран, како што било случај кај експерименталните животни.

1.5.2.1 Анти-VEGF

Инхибицијата на **VEGF** е најчесто користениот фармаколошки пристап и претставува **златен стандард** во третманот на централен DME и пролиферативна дијабетична ретинопатија (80). VEGF е клучен вазопермеабилен фактор, а неговата улога во нарушувањето на крвно-ретиналната бариера е потврдена во животински модели. Кај дијабетични глувци, **VEGF mRNA** се зголемува 3,2 пати, со зголемена експресија на **ICAM** и повисока васкуларна пропустливост; блокадата на VEGF ги спречува овие промени. Нивото на VEGF е значително покачено во стаклестото тело кај пациенти со DME и DR.

Анти-VEGF терапијата се администрира интравитреално, најчесто на секои 4 недели. Месечната апликација е најефикасна, но во клиничката пракса се користат **PRN** и **treat-and-extend** протоколи за намалување на бројот на инјекции (80, 84). Индикацијата е централен или дифузен DME.

Анти-VEGF агенси

- **Пегаптаниб** (Macugen®) — селективен VEGF165 инхибитор; прв анти-VEGF, денес напуштен (85).
- **Бевацизумаб** (Avastin®) — off-label, поевтин; ефикасен според Bevacizumab Laser Study (86).
- **Ранибизумаб** (Lucentis®) — блокира сите VEGF-A изоформи; ефикасен во RIDE/RISE (87); подобрува и DR. DRCR Protocol I покажува супериорност на ранибизумаб + ласер во однос на ласер сам (88).
- **Афлиберцепт** (Eylea®) — најсилен афинитет; достапен во доза од 2mg и 8mg ефикасен во VIVID/VISTA (89); според DRCR Protocol T, најдобар кај почетна VA ≤ 0.4 (90).
- **Faricimab** (Vabysmo®) — двоен VEGF/Ang-2 инхибитор; брзо подобрување на видот, слично на афлиберцепт (91).
- **Brolucizumab** (Beovu®) — мал hscFv со подолготрајно дејство; неинфериорен на афлиберцепт, но со ризик од васкулитис (92, 93).

Ефикасноста на анти-VEGF терапијата денес е класифицирана како **прва терапевтска опција**, односно златен стандард во третманот на DME со централно засегање (94, 95). Сепак, значителен број пациенти имаат послаб одговор, со минлива или нецелосна ресорпција на едемот.

DRCR Protocol I покажува дека кај **50% од пациентите**, по 12 интравитреални инјекции во текот на една година, и понатаму постои зголемена дебелина на мрежницата, што укажува дека терапевтскиот пристап треба да биде насочен и кон други патофизиолошки патишта во механизмот на DME (96).

Несаканите ефекти на анти-VEGF терапијата вклучуваат воспаление, одвојување на мрежницата, привремено зголемување на интраокуларниот притисок, ретки системски ризици како мозочен или срцев удар и ретинален васкулитис.

1.5.2.2 Антиинфламаторна терапија

Воспалението има значајна улога во патогенезата на DME, а кај пациентите се детектираат повеќе цитокини и хемокини, меѓу кои VEGF, TNF-α, MCP-1 и IL-β. Кортикостероидите ја супресираат клеточната пролиферација, ја намалуваат активноста на проинфламаторните молекули и ја потиснуваат експресијата на VEGF, со што го стабилизираат интегритетот на крвно-ретиналната бариера. Интравитреалниот триамцинолон ацетонид го подобрува анатомскиот интегритет и визуелната острина кај дифузен DME, а неговата ефикасност е потврдена во DRCR Protocol I. Во оваа студија, триамцинолон + ласер имале сличен ефект врз CMT како ранибизумаб во првите 24 недели, но ефикасноста се намалила поради развој на катаракта. Кај пациенти со претходна операција на катаракта, триамцинолон + ласер биле супериорни во однос на изолиран ласер и еквивалентни на ранибизумаб (96).

Дексаметазон имплантот (Ozurdex®) покажал ефикасност во студијата MEAD (97–98), но кај 68% од пациентите се развила катаракта, а кај дел се јавило зголемување на IOP, успешно контролирано со локална терапија. Флуоцинолон ацетонид имплантот

(ILUVIEN®) во студијата FAME имал ограничена ефикасност поради катаракта кај сите пациенти (99). Разликите во несаканите ефекти меѓу дексаметазон и флуоцинолон се должат на различната липофилност и нивното врзување за леќата и трабекулумот (100).

Антиинфламаторната терапија претставува терапија од втора линија кај DME, особено кај пациенти со слаб одговор на анти-VEGF (по 4–6 месечни инјекции). Најчесто се препорачува кај псеудофакични пациенти и кај non-responders. Нестероидните антиинфламаторни лекови се користат кај цистоиден едем по катаракта, но аспиринот не покажал ефект врз DME или DR.

Идните стратегии вклучуваат уреди што постепено ослободуваат анти-VEGF препарати во форма на импланти (Port Delivery System- PDS), инхибиција на повеќе растечки фактори, TNF-α блокада, ангиопротеини, хемокини, интегрини и фармакогенетски пристапи. Кај пациенти со слаб одговор на анти-VEGF се разгледуваат комбинации со ласер или промена на анти-VEGF агенс (101).

DME е мултифакторна болест, па покрај VEGF, значајна улога има и воспалението, што ја оправдува потребата од комбинирани и индивидуализирани терапевтски пристапи.

1.5.3 Ласерска фотокоагулација

Ласерската фотокоагулација во последните три децении има клучна улога во третманот на дијабетичната ретинопатија. Панретиналната фотокоагулација значително го намалува ризикот од губење на видот кај PDR, а фокалната фотокоагулација го редуцира губењето на видната острина кај DME. Од ETDRS (1985), фокалниот/grid-ласер се смета за златен стандард, со редукција на губење на видот кај околу 50% од пациентите.

Целта на ласерот е да го намали васкуларното истекување преку прецизно насочени изгореници (50–100 μm) кај фокален едем или grid-терапија кај дифузно нарушена бариера. Со намалување на пермеабилноста и стабилизација на бариерата се редуцира интраретиналната течност и се зачувува видната острина. Иако анти-VEGF терапијата денес е примарна, ласерот останува важен кај јасно дефинирано фокално истекување или кога е потребна долготрајна стабилизација.

Механизмите на дејство вклучуваат зголемена оксигенација поради оштетување на фоторецепторите, намалена продукција на VEGF и зголемена фагоцитоза од RPE и глијалните клетки (102). Хистопатолошки, ласерската фотокоагулација предизвикува промени во RPE и модулација на цитокини (103, 104), а некои автори опишуваат зголемен проток и оксигенација во макулата (105). Конвенционалната фотокоагулација создава видливи изгореници и може да доведе до термичко оштетување, субретинална фиброза и скотоми.

Современата субпраговна микропулсна диодна терапија (SMD) испорачува кратки импулси со минимално термичко оштетување, селективно делува на RPE и создава „ невидливи “изгореници (106). SMD ја модулира продукцијата на цитокини (107) и има ефикасност слична на конвенционалниот ласер, но без неговите несакани ефекти, што овозможува порано и побезбедно третирање (108, 109).

Анти-VEGF терапијата ги стесни индикациите за конвенционален ласер, кој денес се користи кај DME што не го зафаќа центарот или кај рефракторни пациенти. SMD е корисна алтернатива кај пациенти кои не реагираат на анти-VEGF или кортикостероиди, или кај оние кои не можат да следат интравитреални протоколи.

Комбинираната анти-VEGF + ласер терапија (DRCR Protocol I) не покажува супериорност кај централен DME; брзата фотокоагулација не дава подобри резултати од одложената, иако има малку помал број повторни инјекции (109, 110). Панретиналната фотокоагулација останува клучна во спречување на губење на видот кај PDR и продолжува да има значајна улога во третманот на DR и DME.

1.5.4 Витректомија

Витректомијата, првпат опишана од Machemer во 1970-тите, претставува техника за хируршко отстранување на стаклестото тело, првично развиена за третман на хронични витреални хеморагии кај дијабетични пациенти. Со напредокот на инструментариумот, нејзината примена се прошири и на третман на фиброзни пролиферации и тракционални ретинални аблации кај пролиферативна дијабетична ретинопатија, како и кај перзистентен DME (111).

Тракционалните и нетракционалните фактори на витреоретиналната врска имаат значајна улога во патогенезата на DME. Дијабетичната стаклеста обвивка претрпува структурни промени поради ензимска и неензимска гликација на колагенот. Акумулацијата на AGEs во задниот стаклест кортекс и ILM доведува до вкрстено поврзување на колагенот и витреомакуларна влечење (112).

Подобрувањето на DME по витректомија се должи на елиминација на механичката тракција — одвојување на задниот кортекс, отстранување на затегнатиот кортекс и ILM — како и на намалување на AGEs и VEGF, што води до подобра оксигенација на внатрешната ретина и разрешување на едемот (113).

Бројни студии потврдуваат дека витректомијата, со или без отстранување на ILM, доведува до редукција на макуларниот едем и подобрување на видната острина кај пациенти со DME (114, 115).

2.ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ И НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Наслов:

ПРОМЕНИ ВО МОРФОЛОГИЈАТА НА МАКУЛА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ПРИ ПРОМЕНА НА ТЕРАПИЈАТА ЗА ДИЈАБЕТЕСОТ ОД ОРАЛНИ ХИПОГЛИКЕМИЦИ НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

Цели на истражувањето:

- Да се процени влијанието на инсулинската терапија во иницијалниот период врз централното макуларно подрачје, односно, централната субфовеалната дебелина (CMT/CST), иследувани со оптичка кохерентна томографија (OCT) кај пациенти со дијабетес тип 2.

- Да се направи компаративна анализа на лабораториските промени за Glu, HbA1c, Tg, LDL со морфлошките промени во макуларното подрачје пред и после започнување со инсулинска терапија кај пациентите со дијабетес тип 2 за да се утврди влијанието од брзата регулација на гликемијата

- Навремено откривање на појавата или прогресија на дијабетичниот макуларен едем со централно засегање кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 со цел навремено отпочнување со анти-VEGF терапија.

Истражувачки проблем

Истражувачкиот проблем произлегува од компликаците што се појавуваат во иницијалниот период од промената на третманот за дијабетес од орални хипогликемици на инсулинска терапија.

ГЕНЕРАЛНА ХИПОТЕЗА

Воведувањето на инсулинска терапија кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 води до влошување на дијабетичната ретинопатија/макулопатија во иницијалниот 6 (шест) месечен период од почетокот со неговата примена

X1

Брзата метаболна гликемиска регулација води до зголемување на макуларниот волумен

X2

Брзата метаболна гликемиска регулација е асоцирана со краткотрајно нарушување на видната острина

X3

Брзата метаболна корекција постигната со инсулин, како анаболен хормон, може транзиторно да ја наруши ретиналната васкуларна хомеостаза, што потенцијално води кон иницијално влошување на макуларниот едем кај пациенти со дијабетична ретинопатија.

X4

Препораката за задолжителен офталмолошки преглед за пациентите со дијабетес мелитус тип 2 во моментот на ординирање на инсулинска терапија има позитивна асоцијација со подобра контрола на офталмолошките компликации од дијабетесот и нивен навремен третман

Независни варијабли: Возраст, Пол, Дијабетес мелитус тип 2, времетраење на дијабетесот, орални хипогликемици, инсулин

Зависни варијабли: ниво на HbA1c и глукоза, ниво на триглицериди и холестерол, крвен притисок, тип на дијабетична ретинопатија, макуларен едем, централна макуларна дебелина.

3.МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕ- МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Тип на студијата – проспективна опсервациона студија

Ова претставува проспективна опсервациона студија во која беа обработени 60 пациенти (120 очи) со дијабетес мелитус тип 2. Вклучени беа испитаници од машки и женски пол, над 50-годишна возраст. Истражувањето се спроведе на Очното одделение при ГОБ „8-ми Септември“– Скопје. Беа вклучени испитаници во период од 01/2021–05/2023 година, кои до моментот на вклучување во студијата беа третирани само со орални хипогликемици.

Критериуми за вклучување/исклучување

Критериуми за вклучување

- Возраст над 50 години
- Пол- машки и женски
- Дијабетес мелитус тип 2
- Времетраење на дијабетесот над 5 години
- Видна острина одредувана на Snellen - оптотипи
- Промена на терапијата за регулација на дијабетесот од орални хипогликемици на стандарден инсулински третман, во иницијалниот период од истражувањето

Критериуми за исклучување

- Сенилна дегенеративна болест на макула (сува и влажна форма)
- Дистрофии на макула
- Пациенти со претходно аплицирана анти-VEGF терапија
- Пациенти со претходна ласерфотокоагулација (LFK)
- Пациенти со ретинални венски оклузии
- Пациенти со централна серозна хориоидопатија
- Пациенти со макуларен едем од друго потекло
- Пациенти со присутна епиретинална мембрана/макуларна “дупка”
- Пациенти со глауком (намалување на дебелината т.е. истенчување на ганглионскиот клеточен комплекс (Ganglion Cell Complex, GCC)

Методи

Во студијата беа вклучени вкупно 60 испитаници со дијабетес мелитус тип 2. Сите испитаници беа на возраст над 50 години, со просечна возраст која се вклопува во типичниот профил на пациенти со подолготраен дијабетес, кај кои дојде до промена на терапијата за дијабетесот од орални хипогликемици на стандардна инсулинска терапија. Ординирањето на инсулинската терапија беше спроведено по препорака на специјалист ендокринолог, во согласност со актуелните клинички упатства за третман на нерегулиран дијабетес мелитус, по просечен период на користење орални хипогликемици од најмалку 5 години.

Кај пациентите кои беа вклучени во студијата се одредуваше најдобро корегирана видна острина (BCVA) со Snellen-ови оптотипи. Вкупниот број на испитаници беше 60 пациенти (120 очи), кои имаа умерна форма на дијабетична ретинопатија. Кај 26 очи при вклучување во студијата беше установено присуство на дијабетичен макуларен едем (DME), и како такви беа анализирани во групата на пациенти со дијабетичен макуларен едем.

Најчесто употребуваните орални хипогликемици беа metformin hydrochloride и glibenclamide. Типот на инсулинот кој беше вклучен во терапијата не беше анализиран, а станува збор за инсулини со средно и долго дејство.

Испитувања кои се вршеа на испитаниците:

- Видна острина без корекција (UCVA) одредувана на Snellen - оптотипи
- Најдобро корегирана видна острина (BCVA) одредувана на Snellen - оптотипи
- Мерење на интраокуларен притисок (IOP) со air-puff метода
- Преглед на биомикроскоп
- Преглед на очно дно во широка зеница со 78D лупа
- Оптичка кохерентна томографија (OCT)
- Оптичка кохерентна томографија со ангиографија (OCTA)
- Лабораториски анализи за Glu, HbA1c, Tg, LDL

Кај испитаниците се одредуваше BCVA со Snellen-ови оптотипи, тонометрија со air-puff методата и преглед на задниот сегмент на окото во широка зеница со 78D лупа. Испитувањето се правеше во првиот, третиот и шестиот месец од започнувањето со инсулинска терапија.

Во истиот интервал се следеа лабораториските параметри Glu, HbA1c, Tg, LDL. Лабораториските анализи беа направени во биохемиската лабораторија при ГОБ „8-ми Септември“– Скопје. При испитувањето беа користени стандардни референтни вредности: глукоза на гладно 4,1–5,9 mmol/L; HbA1c 4,0–6,0% (20–42 mmol/mol);

триглицериди до 1,7 mmol/L; LDL холестерол под 3,4 mmol/L. (Напомена: точните мерни единици и референтни граници може да варираат во зависност од реагенсите кои ги користи лабораториската апаратура.)

OCT методологија

Се користеше Spectral Domain OCT со SLED light source и аксијална резолуција од 5 μm, добиена преку Optopol Revo NX, со која се добива имиџ-приказ на морфолошката градба на макулата. OCT ја пресметува дебелината во μm со мерење на оптичката разлика на рефлексијата на светлината од две анатомски граници на ткивото.

Дебелина = растојание меѓу горната и долната сегментациона граница.

Апаратот ја претвора измерената оптичка должина во физичко растојание земајќи го предвид индексот на рефракција на ткивото, а потоа ја изразува вредноста во μm. Главните маркери за иследување беа промените во BCVA и промените во централната дебелина на макулата (CMT/CST), мерени со OCT и OCTA.

OCTA методологија

Кај OCT-ангиографијата, густината на крвните садови (vessel density) се изразува како процент и претставува процент од површината на анализираниот регион во кој OCTA детектира крвен проток. Програмата ја пресметува преку бинаризација на OCTA сигналот: васкуларните структури со детектиран проток (flow) се идентификуваат како vessel pixels, а нивната површина се споредува со вкупната површина на регионот од интерес (ROI)

Vessel density (%) = површина со детектирани крвни садови / вкупна анализирана површина × 100.

Поголема вредност означува поголема васкуларна густина, додека намалена вредност може да укажува на капиларна загуба/неперфузија.

Анализа

Се направи компаративна анализа на клиничкиот наод и лабораториските параметри под дејство на инсулинската терапија. Корелацијата на метаболните и ретиналните параметри беше направена за секој испитуван период посебно: прв, трет и шести месец.

Добиените резултати беа анализирани во две групи: пациенти со промени во макулата и пациенти без промени. Се изработи крива на прогресија на OCT-наодот за секој пациент во шестмесечниот интервал, со цел да се утврди ефектот од инсулинската терапија, односно од брзата гликемиска регулација.

Паралелно беше изработена крива на лабораториските параметри за првиот, третиот и шестиот месец за секој пациент. На крај беше направена процентуална проценка на добиените резултати кај сите пациенти кај кои се јавија промени во макуларното подрачје. Корелацијата на метаболните и ретиналните параметри беше направена за секој испитуван период посебно за двете групи, започнувајќи од првиот месец од започнатата инсулинска терапија, а потоа на третиот и шестиот месец.

Етички аспекти

Сите испитаници потпишаа информирана согласност за учество во студијата.

Статистичка анализа

Статистичката анализа беше спроведена со употреба на програмот *SPSS Statistics*, верзија 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Нормалноста на дистрибуцијата на квантитативните варијабли беше проверена со **Shapiro–Wilk тест**, врз основа на кој беше потврдена соодветноста за примена на параметарски методи.

За процена на промените на метаболичките, морфолошките и функционалните параметри низ времето беше применета **Repeated Measures ANOVA**. Во ситуациите кога статистичките претпоставки за еднаквост на варијансите (варијабилност) на разликите меѓу повторените мерења не беа исполнети, анализата беше коригирана со **Greenhouse–Geisser** и **Huynh–Feldt** прилагодувањата, согласно добиените ε-коефициенти. Кога условите за примена на моделот беа задоволени, резултатите се интерпретираа според стандардниот модел за повторени мерења без потреба од корекција. За идентификација на разликите меѓу поединечните временски точки беше спроведена **Bonferroni post-hoc анализа**, со цел контрола на грешката од повеќекратни споредби и прецизно утврдување на статистички значајните парови.

Корелациските испитувања меѓу метаболичките параметри (гликемија, HbA1c, триглицериди, LDL) и структурните и функционалните параметри на макулата (BCVA, CMT/CST, васкуларен дензитет) беа изведени со **Pearson-ов корелациски тест**, поради нормалната дистрибуција на варијаблите. Корелациските коефициенти беа интерпретирани според стандардните критериуми за сила и насока на поврзаноста.

Сите резултати се прикажани како средни вредности ± стандардна девијација. Нивото на статистичка сигнификантност беше дефинирано на $\mathbf{p < 0.05}$.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 ГРУПА НА ПАЦИЕНТИ БЕЗ ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ

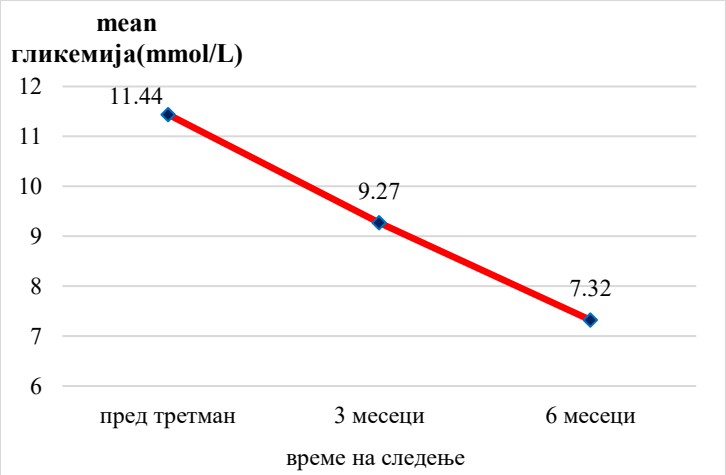
- **Гликемија**

Во табела 1 прикажани се просечните вредности на гликемијата во анализираните временски точки (пред почеток на инсулинска терапија, 3 и 6 месеци по почетокот на терапија).

Просечните вредности на серумското ниво на глукоза изнесуваа 11.44±7.95, 9.27±4.15 и 7.32±1.5 mmol/L, соодветно во трите временски точки.(табела7, слика 10)

Табела 7. Вредности на гликемија – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Гликемија (mmol/L)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	11.44	7.95
3 месеци	9.27	4.15
6 месеци	7.32	1.5



Слика 10. Линијски дијаграм за гликемија

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на гликемијата беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.1,67.080=18.705, p<0.0001]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу сите временски точи, за p=0.001 помеѓу првата и втората временска точка, за p<0.0001 меѓу останатите парови временски точки. Гликемијата значајно се намалила од пред почеток на терапија по 3 месеци терапија просечно за 2.17 mmol/L, додатно значајно се намалила просечно за 1.95 меѓу 3 и 6 месеци. Вкупното намалување на гликемијата по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 4.12 mmol/L. (табела 8,8а)

Табела 8. Repeated Measures ANOVA – гликемија

Гликемија						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	526.153	2	263.076	18.705	0.000
	Greenhouse-Geisser	526.153	1.100	478.465	18.705	0.000
	Huynh-Feldt	526.153	1.105	476.231	18.705	0.000
	Lower-bound	526.153	1.000	526.153	18.705	0.000
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	171.875	122	14.065		
	Greenhouse-Geisser	1715.875	67.080	25.580		
	Huynh-Feldt	1715.875	67.394	25.460		
	Lower-bound	1715.875	61.000	28.129		

Табела 8а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - гликемија

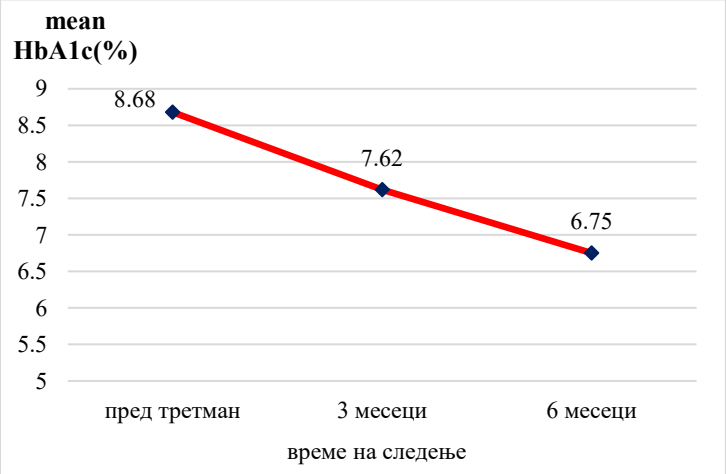
Гликемија						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	2.167	0.578	0.001	0.745	3.589
	3	4.118	0.924	0.000	1.843	6.393
2	3	1.951	0.417	0.000	0.925	2.977

- **HbA1c**

Гликолизираниот хемоглобин просечно изнесуваше 8.68±1.5% првиот месец од испитувањето, односно пред почетокот со инсулинска терапија, 7.62±1.0% по 3 месеци, 6.75±0.7% по 6 месеци терапија. (табела 9, слика 11)

Табела 9. Вредности на HbA1c – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

HbA1c (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	8.68	1.5
3 месеци	7.62	1.0
6 месеци	6.75	0.7



Слика 11. Линијски дијаграм за HbA1c

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на HbA1c беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.252,76.372=70.788, p<0.0001]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу секој пар временски точки (p<0.0001). Гликолизираниот хемоглобин значајно се намалил по 3 месеци терапија просечно за 1.06%, додатно значајно се намалил просечно за 0.87% меѓу 3 и 6 месеци. Вкупното намалување на гликолизираниот хемоглобин по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 1.93%. (табела 10,10а)

Табела 10. Repeated Measures ANOVA – HbA1c

HbA1c						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	115.570	2	57.785	70.788	0.000

	Greenhouse-Geisser	115.570	1.252	92.308	70.788	0.000
	Huynh-Feldt	115.570	1.266	91.308	70.788	0.000
	Lower-bound	115.570	1.000	115.570	70.788	0.000
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	99.590	122	0.816		
	Greenhouse-Geisser	99.590	76.372	1.304		
	Huynh-Feldt	99.590	77.209	1.290		
	Lower-bound	99.590	61.000	1.633		

Табела 10а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - HbA1c

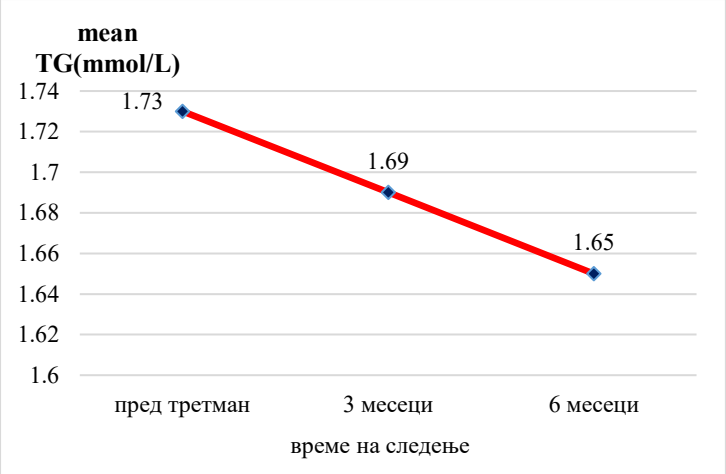
HbA1c						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1.063	0.145	0.000	0.705	1.420
	3	1.927	0.214	0.000	1.399	2.455
2	3	0.865	0.109	0.000	0.596	1.133

- **Триглицериди (TG)**

Триглицеридите имаа просечни вредности од 1.728±0.45, 1.698±0.41 и 1.646±0.38 mmol/L, соодветно во трите временски точки. (табела 11, слика 12)

Табела 11. Вредности на TG – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

TG (mmol/L)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	1.728	0.45
3 месеци	1.698	0.41
6 месеци	1.646	0.38



Слика 12. Линијски дијаграм за TG

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на триглицеридите не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (1.636,98.174=3.59, p=0.063]. Вкупното несигнификантно намалување на триглицеридите по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.02 mmol/L (p=0.1). (табела 11а,11б)

Табела 11а. Repeated Measures ANOVA – TG

TG						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	0.209	2	0.104	3.590	0.051
	Greenhouse-Geisser	0.209	1.636	0.128	3.590	0.063
	Huynh-Feldt	0.209	1.676	0.125	3.590	0.059
	Lower-bound	0.209	1.000	0.209	3.590	0.073
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	3.489	120	0.029		
	Greenhouse-Geisser	3.489	98.174	0.036		
	Huynh-Feldt	3.489	100.553	0.035		
	Lower-bound	3.489	60.000	0.058		

Табела 11б. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - TG

TG						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.029	0.027	0.839	-0.037	0.095
	3	0.082	0.037	0.100	-0.011	0.174
2	3	0.052	0.027	0.177	-0.015	0.120

- **LDL холестерол**

Во анализата на LDL вредностите беа вклучени податоците од 28 пациенти, додека корелациските испитувања меѓу LDL холестеролот и структурните промени во морфологијата и микроциркулацијата на макулата беа спроведени врз 38 очи без макуларен едем и 18 очи со макуларен едем.

LDL холестеролот има просечни вредности од 1.68±0.31, 1.80±0.33 и 2.13±0.36 mmol/L, соодветно во трите временски точки, во групата без макуларен едем. (табела 12) (Напомена: Во анализата не се вклучени параметри за сите 60 испитаници, бидејќи поради објективни причини дел од испитаниците не успеаа да одговорат на зададените барања за анализа во текот на истражувањето)

Табела 12. Вредности на LDL – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

LDL(mmol/L)		
време на следење	**Mean**	**SD**
пред третман	**1.68**	**0.31**
3 месеци	**1.80**	**0.33**
6 месеци	**2.13**	**0.36**

Глобалниот тест од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse–Geisser корекција покажа статистички сигнификантно влијание на времето на третман врз вредностите на LDL, статистички значајна $F(1.04, 14.56) = 4.92, p = 0.043$

Post-hoc анализата со Bonferroni корекција потврди дека нема значајна разлика меѓу првиот и третиот месец ($p > 0.05$), што е очекувано поради слични вредности на LDL во овие две точки. Сепак, разликата меѓу третиот и шестиот месец беше статистички значајна ($p < 0.05$), што укажува на јасно зголемување на LDL по 6 месеци инсулински третман.

Вкупното зголемување на LDL од почетокот до шестиот месец изнесуваше 0.093 mmol/L, што е статистички значајно ($p = 0.043$) и клинички релевантно, со ефект големина $\eta^2 = 0.26$.(Табела 12а.)

Табела 12а. Repeated Measures ANOVA за LDL (1, 3 и 6 месец)

(со Greenhouse–Geisser корекција)

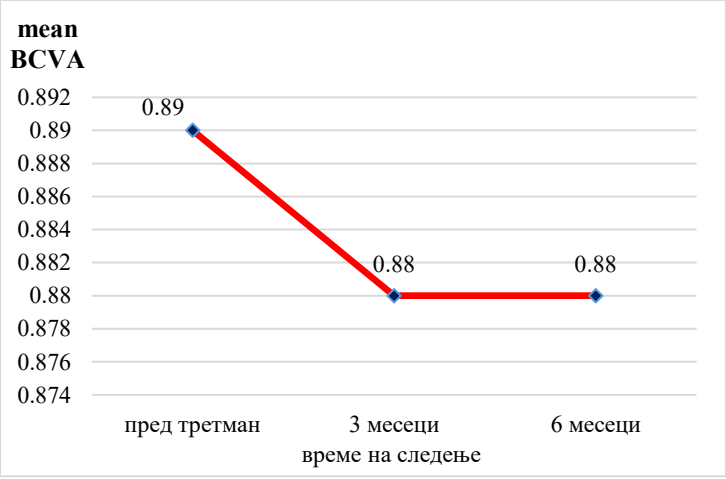
Ефект	**df**	**df(GG)**	**F**	**p**	**η²**	**ε(GG)**
Time (LDL 1–3–6 месец)	**2.28**	**1.04,14.56**	**4.92**	**0.043**	**0.26**	**0.52**

- **Најдобро корегирана видна острина(BCVA)**

Просечната вредност на најдобро корегираната видна острина изнесуваше 0.8927±0.15, 0.8879±0.16 и 0.8889±0.16, соодветно во првиот, третиот и шестиот месец од истражувањето. (табела 13, слика 13)

Табела 13. Вредности на BCVA – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

BCVA (Најдобро корегирана видна острина)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	0.8927	0.15
3 месеци	0.8879	0.16
6 месеци	0.8887	0.16



Слика 13. Линијски дијаграм за BCVA

Глобалниот тест од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција не покажа статистички сигнификантно влијание на времето на третман на BCVA, односно вкупната разлика меѓу просечните вредности на најдобро корегираната видна острина не беше статистички сигнификантна [F (1.288,158.449=0.273, p=0.66]. И post-hoc

анализата со Bonferoni корекција како несигнификантни ги потврди разликите меѓу сите временски точки (p>0.05).Вкупното незначајно намалување на BCVA, по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.004 (p=1.0). (табела 14,14а)

Табела 14. Repeated Measures ANOVA – BCVA

BCVA						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	0.002	2	0.001	0.273	0.762
	Greenhouse-Geisser	0.002	1.288	0.001	0.273	0.662
	Huynh-Feldt	0.002	1.296	0.001	0.273	0.663
	Lower-bound	0.002	1.000	0.002	0.273	0.602
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	0.752	246	0.003		
	Greenhouse-Geisser	0.752	158.449	0.005		
	Huynh-Feldt	0.752	159.406	0.005		
	Lower-bound	0.752	123.000	0.006		

Табела 14а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - BCVA

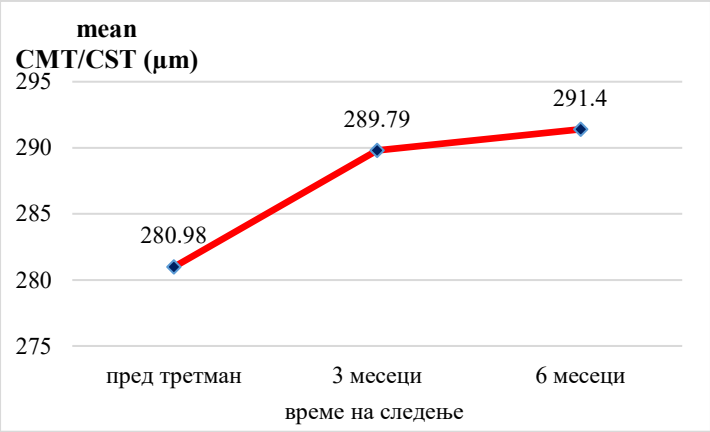
BCVA						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.005	0.004	0.542	-0.004	0.014
	3	0.004	0.008	1.000	-0.016	0.025
2	3	-0.001	0.008	1.000	-0.02	0.019

- **Централна субфовеална дебелина на макула (CST/CMT)**

Централната дебелина на макулата просечно изнесуваше 280.735±28.8μm пред почеток на инсулинскиот третман, 288.0±22.9μm по 3 месеци третман, 286.96±28.9μm по 6 месеци третман. (табела 15, слика 14)

Табела 15. Вредности на CMT/CST пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

CMT/CST (централна дебелина на макула) / (μm)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	280.735	28.8
3 месеци	288.000	22.9
6 месеци	286.96	28.9



Слика 14. Линијски дијаграм за CMT/CST

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на CMT/CST беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (2,122=13.95, p<0.0001]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу вредностите пред третман наспроти 3 и 6 месеци (p<0.0001), додека разликата помеѓу 3 и 6 месеци не беше сигнификанттнна (p=1.0). Централната дебелина на макулата значајно се зголемила по 3 месеци терапија просечно за 7.265μm, незначајно се зголемила просечно за 1.04μm меѓу 3 и 6 месеци. Вкупното значајно зголемување на CMT/CST по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 6.225μm. (табела 16,16 а)

Табела 16. Repeated Measures ANOVA – CMT/CST

CMT/CST						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	3828.203	2	1914.101	13.95	0.000
	Greenhouse-Geisser	3828.203	1724	2220.303	13.95	0.000
	Huynh-Feldt	3828.203	1.746	2192.031	13.95	0.000
	Lower-bound	3828.203	1.000	3828.203	13.95	0.000

Error (factor 1)	Sphericity Assumed	33754.071	122	94.704		
	Greenhouse-Geisser	33754.071	212.074	103.319		
	Huynh-Feldt	33754.071	214.809	100.363		
	Lower-bound	33754.071	123.000	274.423		

Табела 16а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби – CMT/CST

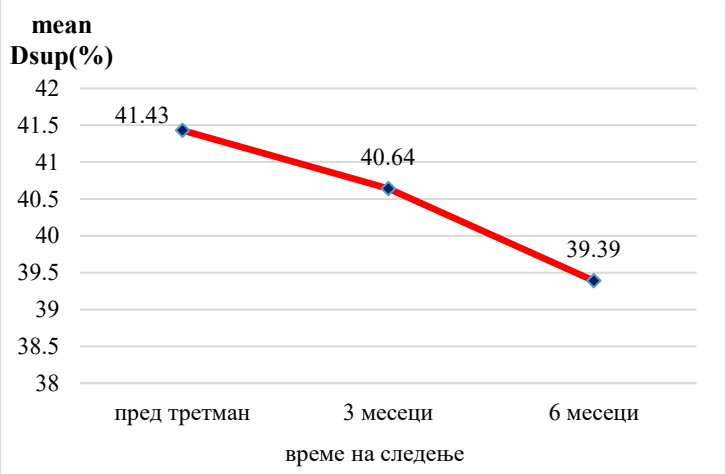
CMT/CST						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-7.265	1.536	0.000	-10.994	-3.536
	3	-6.225	1.702	0.001	-10.355	-2.095
2	3	1.04	1.176	1.000	-1.815	3.895

- **Васкуларна густина (дензитет)**
  А. Длабок васкуларен слој

Дензитетот во горниот сектор на макулата од длабокиот васкуларен слој просечно изнесуваше 41.427±2.46% првиот месец, 40.636±2.79% третиот месец, 39.391±2.67% шестиот месец. (табела 17, слика 15)

Табела 17. Вредности на Dsup – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Dsup (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	41.427	2.46
3 месеци	40.636	2.79
6 месеци	39.391	2.67



Слика 15. Линијски дијаграм за Dsup

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на дензитетот во горниот сектор на макулата од длабокиот васкуларен слој беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.793,37.658=4.785, p=0.017]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу вредностите пред третман и 6 месеци по третманот (p=0.023), додека разликата помеѓу 1 и 3 месеци, и помеѓу 3 и 6 месеци не беше сигнификантна (p=0.484 и p=0.322, соодветно). Просечното намалување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман изнесуваше 2.036%. (табела 18,18а)

Табела 18. Repeated Measures ANOVA – Dsup

Dsup						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	46.372	2	23.186	4.785	0.013
	Greenhouse-Geisser	46.372	1.793	25.860	4.785	0.017
	Huynh-Feldt	46.372	1.950	23.782	4.785	0.014
	Lower-bound	46.372	1.000	46.372	4.785	0.040
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	203.495	42	4.845		
	Greenhouse-Geisser	203.495	37.658	5.404		
	Huynh-Feldt	203.495	40.947	4.970		
	Lower-bound	203.495	21.000	9.690		

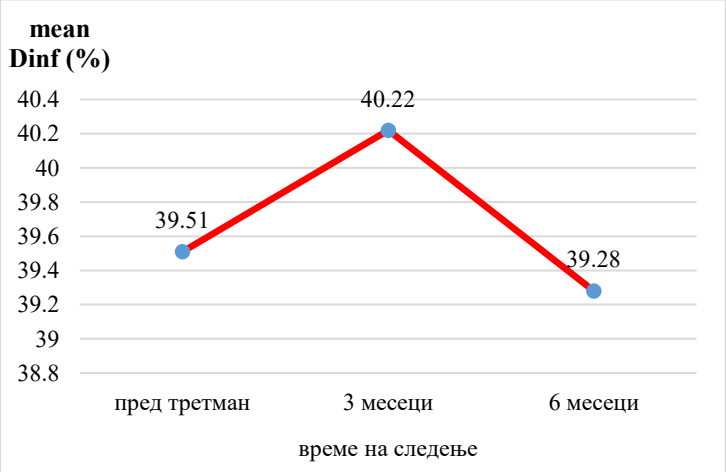
Табела 18а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - Dsup

Dsup						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.791	0.545	0.484	-0.626	2.208
	3	2.036	0.690	0.023	0.240	3.832
2	3	1.245	0.740	0.322	-0.680)	3.171

Дензитетот во долниот сектор на макулата од длабокиот васкуларен слој просечно изнесуваше 39.509±6.09% првиот месец, 40.218±4.26% третиот месец, 39.282±4.09% шестиот месец. (табела 19, слика 16)

Табела 19. Вредности на Dinf – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Dinf (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	39.509	6.09
3 месеци	40.218	4.26
6 месеци	39.282	4.09



Слика 16. Линијски дијаграм за Dinf

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на дензитетот во долниот сектор на макулата од длабокиот васкуларен слој не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (2,42=1.267, p=0.291]. Несигнификантно намалување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.227% (p>0.05). (табела 20)

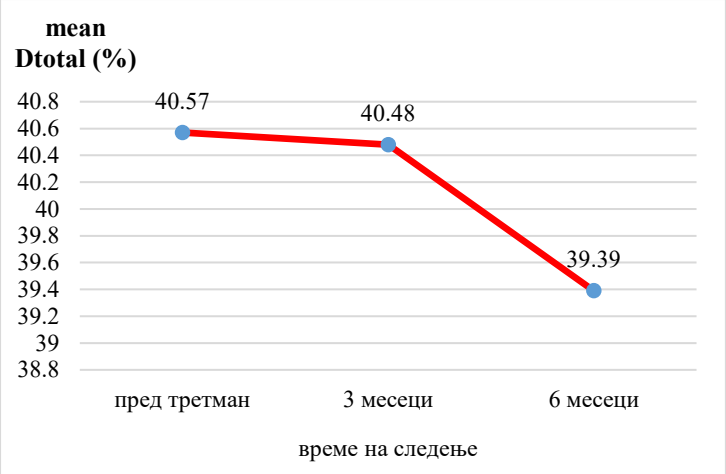
Табела 20. Repeated Measures ANOVA – Dinf

Dinf						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	10.496	2	5.248	1.267	0.292
	Greenhouse-Geisser	10.496	1.799	5.835	1.267	0.291
	Huynh-Feldt	10.496	1.957	5.364	1.267	0.292
	Lower-bound	10.496	1.000	10.496	1.267	0.273
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	173.958	42	4.142		
	Greenhouse-Geisser	173.958	37.774	4.605		
	Huynh-Feldt	173.958	41.092	4.233		
	Lower-bound	173.958	21.000	8.284		

Просечниот вкупен дензитет на длабокиот васкуларен слој изнесуваше 40.573±4.13% првиот месец, 40.482±3.13% третиот месец, 39.391±2.89% шестиот месец. (табела 21, слика 17)

Табела 21. Вредности на Dtotal – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Dtotal (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	40.573	4.13
3 месеци	40.482	3.13
6 месеци	39.391	2.89



Слика 17. Линијски дијаграм за Dtotal

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на дензитетот во сите сектори на макулата од длабокиот васкуларен слој не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (2,42=2.631, p=0.084]. Несигнификантното намалување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 1.182% (p>0.05). (табела22)

Табела 22. Repeated Measures ANOVA – Dtotal

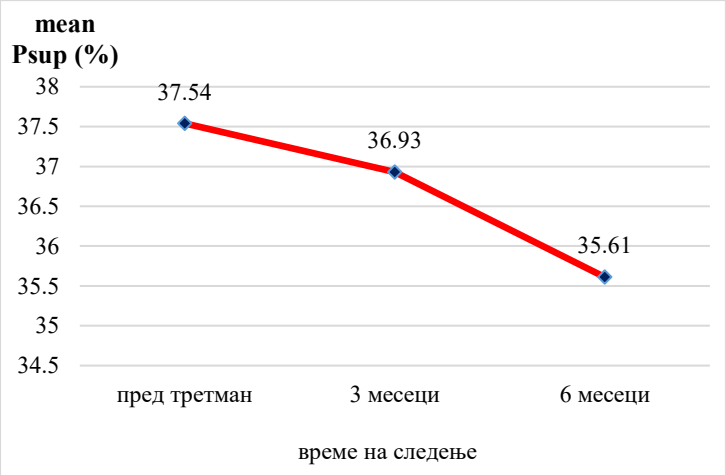
Dtotal						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	19.030	2	9.515	2.631	0.084
	Greenhouse-Geisser	19.030	1.985	9.588	2.631	0.084
	Huynh-Feldt	19.030	2.000	9.515	2.631	0.084
	Lower-bound	19.030	1.000	19.030	2.631	0.120
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	151.916	42	3.617		
	Greenhouse-Geisser	151.916	41.681	3.645		
	Huynh-Feldt	151.916	42.000	3.617		
	Lower-bound	151.916	21.000	7.234		

Б. Површински (суперфицијален) васкуларен слој

Дензитетот во горниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој просечно изнесуваше 37.541±2.62% првиот месец, 36.927±3.12% третиот месец, 35.609±2.91% шестиот месец. (табела 23, слика 18)

Табела 23. Вредности на Psup – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Psup (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	37.541	2.62
3 месеци	36.927	3.12
6 месеци	35.609	2.91



Слика 18. Линијски дијаграм за Psup

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на дензитетот во горниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.528,32.081=9.824, p=0.017]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу вредностите пред третман и 6 месеци по третманот (p=0.001), додека разликата помеѓу 1 и 3 месеци, и помеѓу 3 и 6 месеци не беше сигнификантна (p=0.19 и p=0.069, соодветно). Просечното намалување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман изнесуваше 1.932%. (табела 24,24а)

Табела 24. Repeated Measures ANOVA – Psup

Psup						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	42.871	2	21.436	9.824	0.000
	Greenhouse-Geisser	42.871	1.528	28.063	9.824	0.001
	Huynh-Feldt	42.871	1.623	26.411	9.824	0.001

	Lower-bound	42.871	1.000	42.871	9.824	0.005
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	91.642	42	2.182		
	Greenhouse-Geisser	91.642	32.081	2.857		
	Huynh-Feldt	91.642	34.089	2.688		
	Lower-bound	91.642	21.000	4.364		

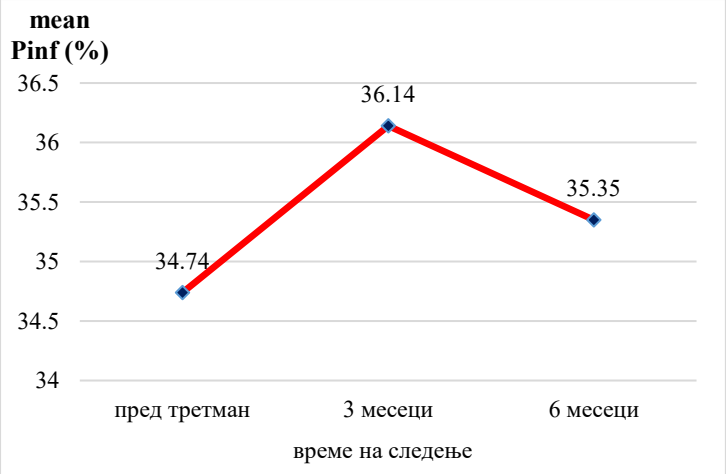
Табела 24а. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - Psup

Psup						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.614	0.313	0.190	-0.201	1.428
	3	1.932	0.457	0.001	0.743	3.120
2	3	1.318	0.537	0.069	-0.078	2.715

Дензитетот во долниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој просечно изнесуваше 34.741±6.61% првиот месец, 36.136±4.61% третиот месец, 35.350±4.95% шестиот месец. (табела 25, слика 19)

Табела 25. Вредности на Pinf – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Pinf (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	34.741	6.61
3 месеци	36.136	4.61
6 месеци	35.350	4.95



Слика 19. Линијски дијаграм за Pinf

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на дензитетот во долниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (2,42=1.116, p=0.337]. Несигнификантното зголемување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.609% (p>0.05). (табела 26)

Табела 26. Repeated Measures ANOVA – Pinf

Pinf						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	21.535	2	10.768	1.116	0.337
	Greenhouse-Geisser	21.535	1.801	11.954	1.116	0.333
	Huynh-Feldt	21.535	1.960	10.986	1.116	0.336
	Lower-bound	21.535	1.000	21.535	1.116	0.303
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	405.151	42	9.646		
	Greenhouse-Geisser	405.151	37.831	10.709		
	Huynh-Feldt	405.151	41.164	9.842		
	Lower-bound	405.151	21.000	19.293		

Просечен вкупен дензитет на површинскиот васкуларен слој изнесуваше 35.813±4.35% првиот месец, 36.527±3.36% третиот месец, 35.959±3.26% шестиот месец. (табела 27, слика 20)

Табела 27. Вредности на Ptotal – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Ptotal (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	35.813	4.35
3 месеци	36.527	3.36
6 месеци	35.959	3.29



Слика 20. Линијски дијаграм за Ptotal

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на дензитетот во сите сектори на макулата од површинскиот васкуларен слој не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (2,42=0.865, p=0.428]. Несигнификантното намалување на овој параметар по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.146% (p>0.05). (табела 28)

Табела 28. Repeated Measures ANOVA – Ptotal

Ptotal						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	6.257	2	3.129	0.865	0.428
	Greenhouse-Geisser	6.257	1.341	4.668	0.865	0.391
	Huynh-Feldt	6.257	1.398	4.474	0.865	0.395
	Lower-bound	6.257	1.000	6.257	0.865	0.363
Error	Sphericity Assumed	151.889	42	3.616		

(factor 1)	Greenhouse-Geisser	151.889	28.152	5.395		
	Huynh-Feldt	151.889	29.367	5.172		
	Lower-bound	151.889	21.000	7.233		

4.1.1 Резултати од испитуваните корелации во групата без дијабетичен макуларен едем

- **Корелација на гликемија со BCVA и CMT/CST**

Испитуваната корелација помеѓу гликемијата со најдобро корегираната видна острина и централната дебелина на макулата беше несигнификантна во сите временски точки (p>0.05). (табела 29)

Табела 29. Корелација на гликемија со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Корелација		
Варијабла	R	p-level
гликемија 1		
BCVA 1	-0.0950	0.462
CMT/CST 1	0.1937	0.131
гликемија 3		
BCVA 3	-0.0538	0.678
CMT/CST 3	0.2434	0.057
гликемија 6		
BCVA 6	-0.2381	0.062
CMT/CST 6	0.1836	0.153

r(Pearson correlation)

Пред третман, гликолизираниот хемоглобин несигнификантно корелираше со најдобро корегираната видна острина (p=0.269), сигнификантно корелираше со централната дебелина на макулата (p=0.006). Согласно вредноста на Pearson-овиот коефициент (r=0.3450), овие корелации се позитивни, односно правопропорционални, што сугерира на заклучок дека со намалување на HbA1c се намалуваше и централната дебелина на макулата, и обратно.

По 3 месеци третман, гликолизираниот хемоглобин обратнопропорционално т.е. негативно сигнификантно корелираше со BCVA(r= -0.3715, p=0.003), што покажува дека со намалувањето на HbA1c, најдобро корегираната видна острина се зголемуваше, и обратно.

- **Корелација на HbA1c со BCVA и CMT/CST**

По 3 месеци третман се потврди сигнификантна корелација помеѓу гликолизираниот хемоглобин и централната дебелина на макулата на двете очи (p<0.0001). Корелациите се позитивни, односно директни (r=0.5841), што сугерира на заклучок дека со намалување на HbA1c во третиот месец, се намалуваше и централната дебелина на макулата, и обратно. (табела 30, слика 21, слика 21а, слика 21б)

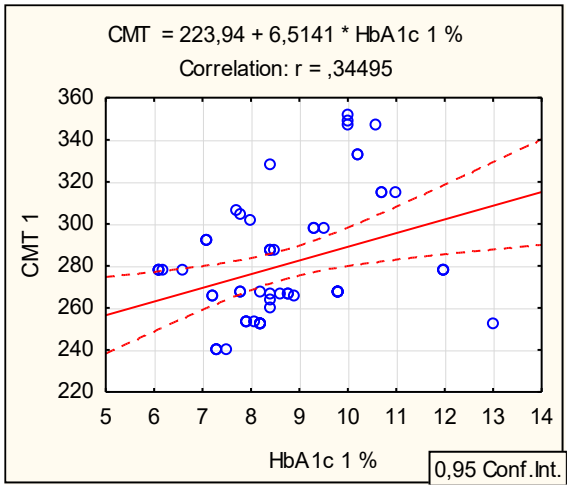
По 6 месеци третман, гликолизираниот хемоглобин обратнопропорционално т.е. негативно сигнификантно корелираше со најдобро корегираната видна острина (r= -0.3464, p=0.006) и правопропорционално т.е. позитивно сигнификантно корелираше со централната дебелина на макулата (r=0.2698, p=0.034). Со намалување на HbA1c во шестиот месец, се зголемуваше BCVA, а се намалуваше CMT/CST. (табела 30, слика21в,слика 21г)

Табела 30. Корелација на HbA1c со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

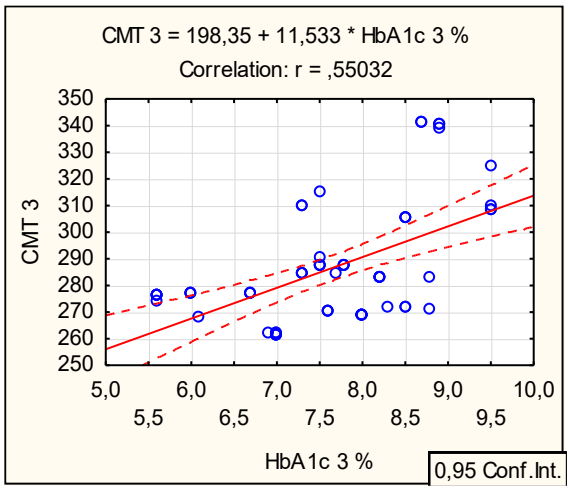
Корелација			
време на следење	**Варијабла**	**R**	**p-level**
HbA1c 1			
	BCVA 1	-0.1425	0.269
	CMT/CST 1	0.3450	**0.006
HbA1c 3			
	BCVA 3	-0.3715	**0.003
	CMT/CST 3	0.5841	<0.0001
HbA1c 6			
	BCVA 3	-0.3464	**0.006
	CMT/CST 3	0.2698	*0.034

r(Pearson correlation)

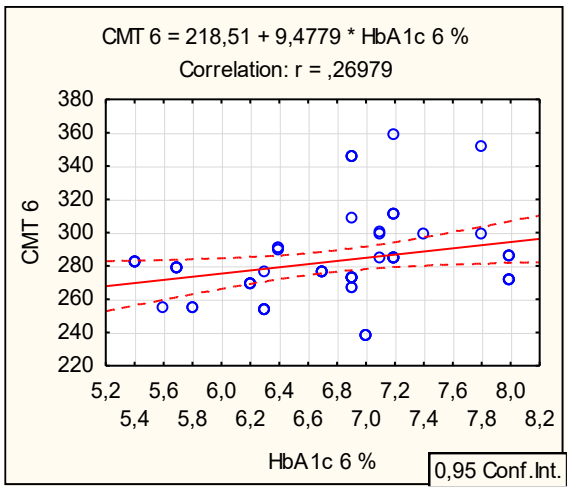
*sig p<0.05, **sig p<0.01



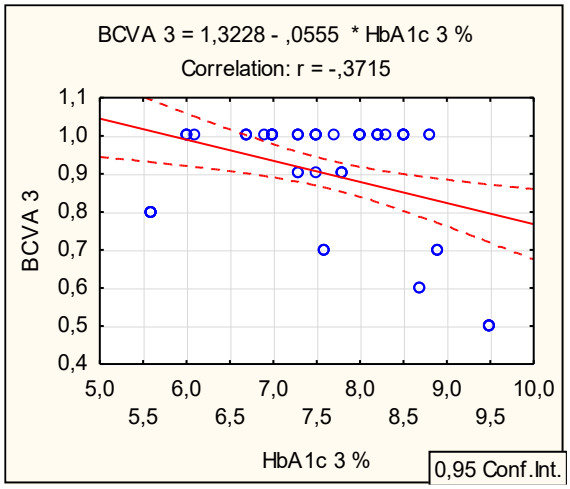
Слика 21. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c пред третман



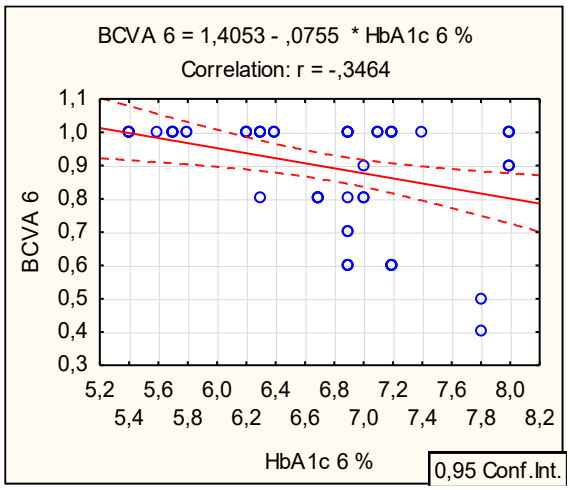
Слика21а.Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c по 3 месеци



Слика 21б. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c по 6 месеци



Слика 21в. Графички приказ на корелација меѓу BCVA и HbA1c по 3 месеци



Слика 21г. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и HbA1c по 6 месеци

- **Корелации помеѓу TG со BCVA и CMT/CST**

Во целиот период на следење, триглицеридите беа обратнопропорционално сигнификантно поврзани со најдобро корегираната видна острина на двете очи, и правопропорционално сигнификантно поврзани со централната дебелина на макулата на двете очи:

Пред третман: корелација со BCVA (r= -0.3524, p=0.005), корелација со CMT/CST (r=0.5046, p<0.0001) .(слика 22,22а)

По 3 месеци третман: корелација со BCVA (r= -0.3984, p=0.001); корелација со CMT/CST (r=0.4498, p<0.0001);(слика22б,22в)

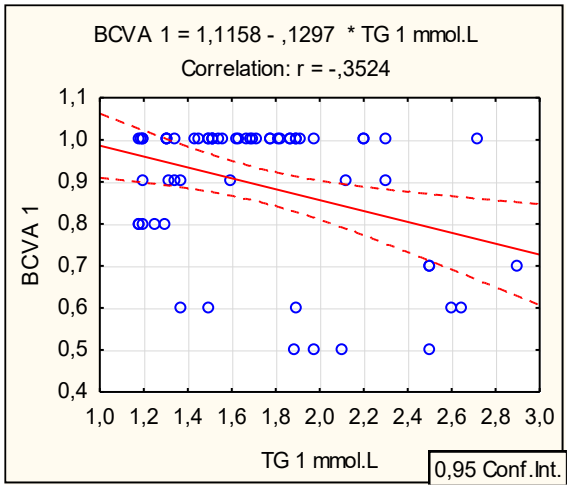
По 6 месеци третман: корелација со BCVA (r= -0.3841, p=0.002); корелација со CMT/CST (r= 0.3447, p=0.006).(слика 22г,22д)

Табела 31. Корелација на TG со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

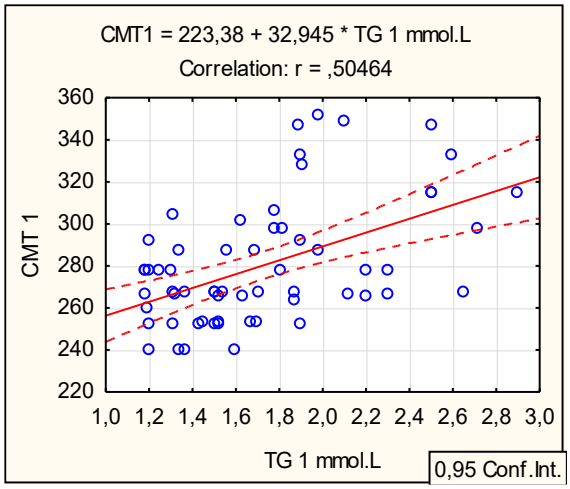
Корелација		
Варијабла	R	p-level
TG 1 (mmol/L)		
BCVA 1	-0.3524	0.005
CMT/CST 1	0.5046	<0.0001
TG 3 (mmol/L)		
BCVA 3	-0.3984	**0.001
CMT/CST 3	0.4498	<0.0001
TG 6 (mmol/L**)**		
BCVA 6	-0.3841	**0.002
CMT/CST 6	0.3447	**0.006

r(Pearson correlation)

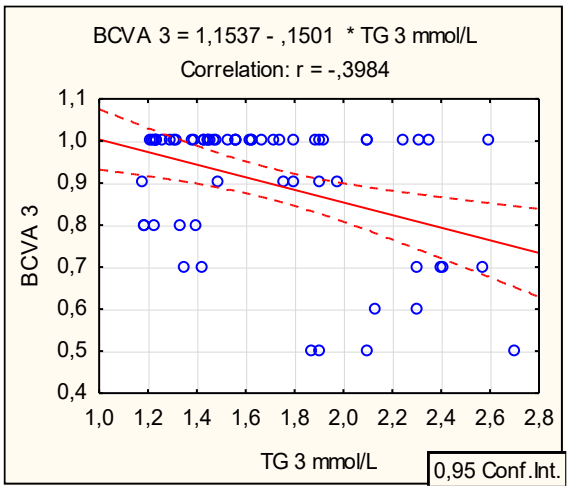
*sig p<0.05, **sig p<0.01



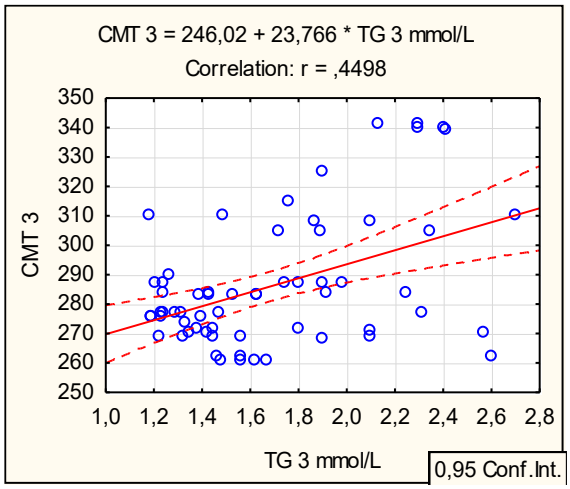
Слика 22. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG пред третман



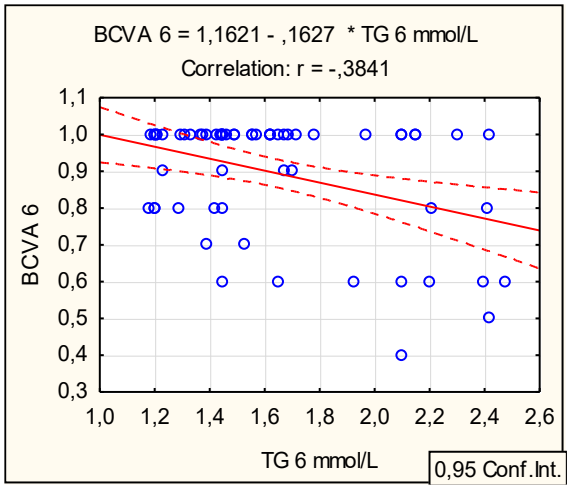
Слика 22а.Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и TG пред третман



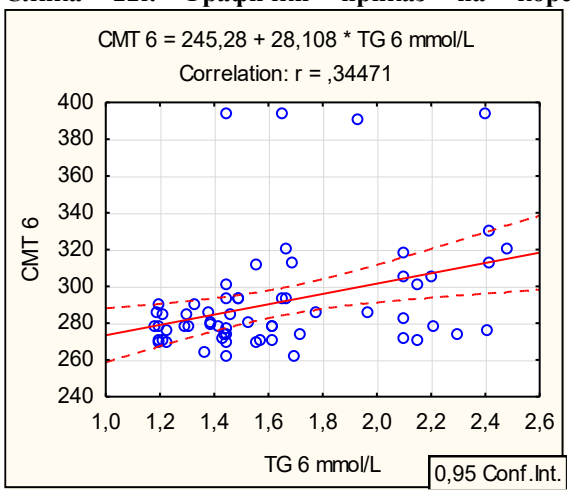
Слика 22б. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG по 3 месеци



Слика 22в. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и TG по 3 месеци



Слика 22г. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG по 6 месеци



Слика 22д. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и TG по 6 месеци

- **Корелација помеѓу LDL, CMT/CST и васкуларната густина(дензитет)**

Статистичката анализа открива позитивна корелација меѓу LDL и CMT/CST кај пациентите без едем (r = 0.955,). Иако корелацијата е позитивна, таа не покажа статистичка сигнификантност. (Табела 31 а)

Табела 31а: Корелација на LDL со CMT/CST (1, 3 и 6 месец)

Варијабла	**R**	**p-level**
LDL 1 (mmol/L)		
CMT/CST 1	0.312	0.255
LDL 3 (mmol/L)		
CMT/CST 3	0.12	0.67
LDL 6 (mmol/L)		
CMT/CST 6	0.41	0.13

*r = Pearson correlation \\ сигнификантно p < 0.01***

Во првиот месец е утврдена слаба позитивна корелација меѓу LDL и CMTCST. Ова укажува дека пациентите со повисоки LDL вредности имаат тенденција кон нешто поголема макуларна дебелина, но врската е слаба и статистички незначајна ($p > 0.05$). Следствено, LDL не претставува значаен фактор за варијациите во CMT/CST во раната фаза.

На третиот месец корелацијата е многу слаба позитивна, практично минимална. Со $p = 0.67$, резултатот е далеку од статистичка значајност. Ова покажува дека LDL не е поврзан со макуларната дебелина во овој период и нема клиничко влијание врз CMT/CST.

На шестиот месец се забележува умерена позитивна корелација, што укажува на поизразена поврзаност меѓу LDL и CMT/CST. Сепак, $p = 0.13$ останува над прагот на статистичка значајност, што значи дека и оваа поврзаност не е статистички потврдена.

Иако корелацијата меѓу LDL и CMT/CST покажува позитивна тенденција во сите три временски точки, ниту една од добиените вредности не достигнува статистичка значајност. Ова укажува дека LDL не е независен или значаен предиктор за макуларната дебелина во анализираните интервали (1, 3 и 6 месец).

Кај пациентите без дијабетичен макуларен едем, анализата на васкуларниот дензитет во длабокиот и површинскиот слој на макулата покажува хетерогена корелација со системските LDL вредности. Најсилна негативна корелација се забележува во горните сектори од двата слоја ($r = –0.93$ во deep-upper и $r = –0.98$ во superficial-upper), што укажува дека зголемувањето на LDL е придружено со намалена перфузија во овие региони. Наспроти тоа, во долниот сектор од површинскиот слој се регистрира силна позитивна корелација ($r = +0.89$), што сугерира регионално различна микроциркулаторна реактивност. Долниот сектор од длабокиот слој не покажува значајна поврзаност со LDL ($r = +0.12$). Овие резултати укажуваат дека кај пациенти без едем, LDL има суптилен, но регионално специфичен ефект врз макуларната перфузија, со потенцијално поголема ранливост на горните макуларни региони.(табела 31б)

Табела 31б. Корелација помеѓу LDL и васкуларната густина (дензитет)

Сектор	**1 месец**	**3 месец**	**6 месец**	**Корелација со LDL**
Dsup	41.427%	40.636%	39.391%	-0.93
Dinf	39.509%	40.218%	39.282%	+0.12
Psup	37.541%	36.927%	35.609%	-0.98
Pinf	34.741%	36.136%	35.350%	+0.89

Перфузиските промени кај пациентите со макуларен едем покажуваат дека LDL има изразено негативно влијание врз горните макуларни региони, каде дензитетот континуирано опаѓа и корелацијата е обратнопропорционална т.е. негативна. Долните сектори демонстрираат помала чувствителност, а во површинскиот инфериорен сектор се забележува умерена позитивна корелација, што укажува на можен компензациски одговор на микроциркулацијата.

- **Корелација помеѓу метаболната регулација (гликемија и HbA1c) и васкуларната густина(дензитет)**

Пред почетокот на третман со инсулин, несигнификантна корелација беше најдена меѓу гликемијата и просечниот вкупен дензитет во длабокиот васкуларен слој (p>0.05). Во првиот месец несигнификантна корелација беше добиена и за поврзаноста на гликемијата со дензитетот во долниот сектор и сите сектори на макулата од површинскиот васкуларен слој (p>0.05), а сигнификантна обратнопропорционална т.е. негативна корелација беше добиена меѓу гликемијата и дензитетот во горниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој (r = -0.2728, p=0.009), што упатува на заклучок дека со намалување на серумското ниво на глукоза, дензитетот во горниот сектор на макулата од површниот васкуларен слој се зголемува.(табела 32, слика 23)

По 3 месеци од третманот, гликемијата несигнификантно корелираше со просечниот вкупен дензитетот во длабокиот васкуларен слој (p>0.05), додека обратнопропорционално т.е негативно сигнификантно корелираше со дензитетот на ретиналните крвни садови од суперфицијалниот васкуларен слој во горниот сектор на макулата (r = -0.4468, p=0.037), долниот сектор на макулата (r = -0.5061, p=0.016) и просечниот вкупен дензитет во површинскиот васкуларен слој на макулата (r = -0.5433, p=0.009). (табела 32, слика 23а, слика 23б, слика 23в). Испитуваната корелација по 6 месеци третман помеѓу гликемијата просечниот вкупен дензитетот на ретиналните крвни садови од длабокиот и површинскиот васкуларен слој беше несигнификантна (p>0.05). (табела 32)

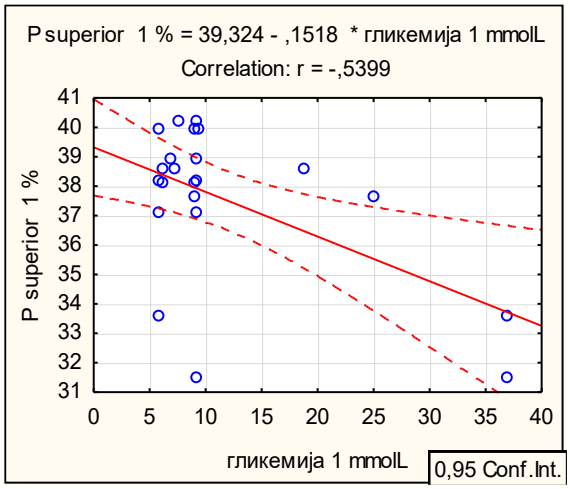
Табела 32. Корелација на гликемија со D superior, D inferior, D total, P superior,, P inferior и P total – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Корелација		
Варијабла	R	p-level
гликемија 1		
D superior 1	-0.0928	0.681
D inferior 1	0.0277	0.903
D total 1	-0.0212	0.925
P superior 1	-0.5399	**0.009
P inferior 1	-0.3321	0.131
P total 1	-0.3762	0.084
гликемија 3		
D superiror 3	-0.2728	0.219
D inferior 3	0.0733	0.746
D total 3	-0.0677	0.765
P superior 3	-0.4468	*0.037
P inferior 3	-0.5061	*0.016

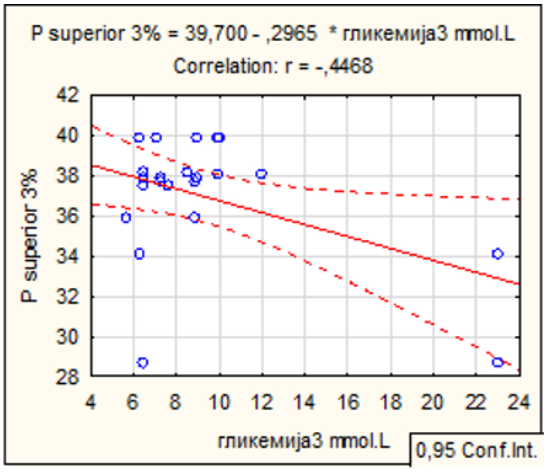
P total 3	-0.5433	**0.009
гликемија 6		
D superiror 6	-0.0512	0.821
D inferior 6	0.2230	0.318
D total 6	0.1409	0.532
P superior 6	-0.3232	0.142
P inferior 6	-0.2890	0.192
P total 6	-0.3054	0.167

r(Pearson correlation)

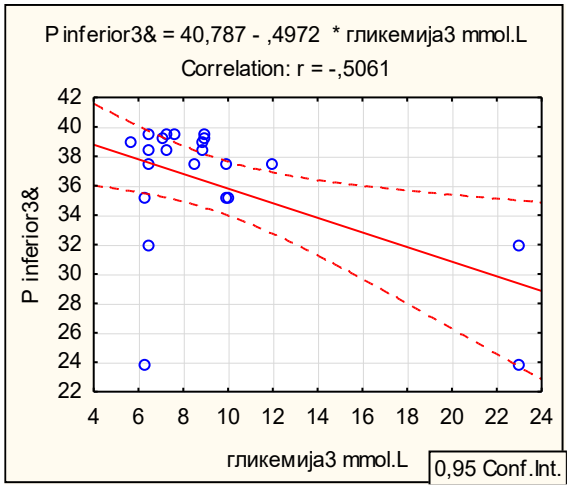
*sig p<0.05, *8sig p<0.01



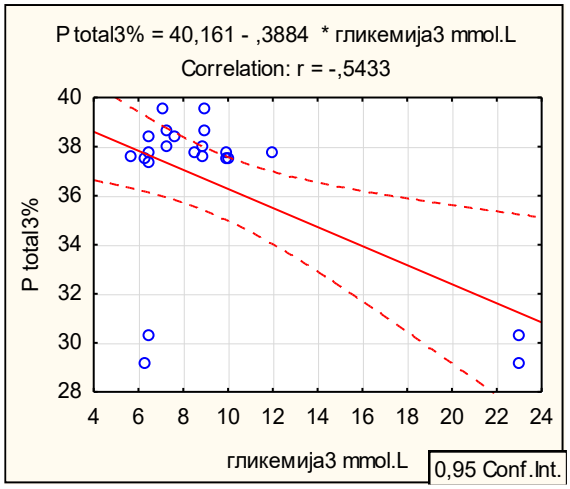
Слика 23. Графички приказ на корелација помеѓу Psup. и гликемија пред третман



Слика 23а. Графички приказ на корелација помеѓу Psup. и гликемија по 3 месеци



Слика 23б. Графички приказ на корелација помеѓу Pinf. и гликемија по 3 месеци



Слика 23в. Графички приказ на корелација помеѓу P total и гликемија по 3 месеци

Испитуваната корелација помеѓу гликолизираниот хемоглобин со просечниот вкупен дензитет во длабокиот и површинскиот васкуларен слој беше несигнификантна пред третман и по 1 месец третман (p>0.05).(табела 32а)

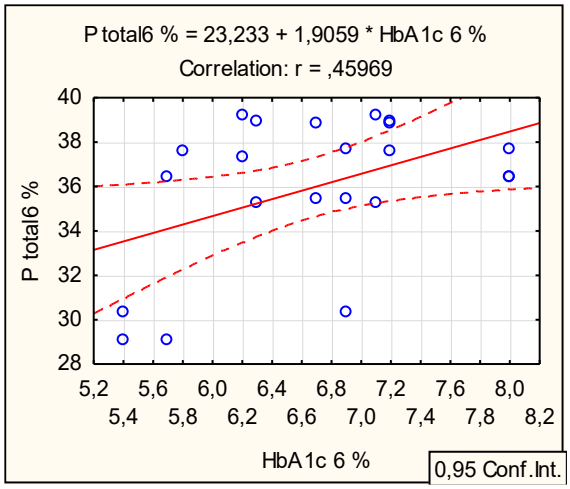
По 6 месеци третман, гликолизираниот хемоглобин несигнификантно корелираше со дензитетот во горниот, долниот и сите сектори на макулата од длабокиот васкуларен слој (p>0.05), несигнификантно корелираше со дензитетот во горниот и долниот сектор на макулата од површинскиот васкуларен слој (p>0.05), додека правопропорционлно сигнификантно корелираше со вкупниот просечен дензитетот во површинскиот васкуларен слој на макулата (r=0.4597, p=0.031). Овој статистички коментар упатува на заклучок дека во шестиот месец со намалување на HbA1c, вкупниот просечен дензитетот во суперфицијалниот васкуларен слој на макулата се намалуваше. (табела 32а , слика 24)

Табела 32а. Корелација на HbA1c со D superior, D inferior, D total, P superior,, P inferior и P total – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

Корелација		
Варијабла	R	p-level
HbA1c 1		
D superiror 1	-0.0365	0.872
D inferior 1	-0.0334	0.883
D total 1	-0.0591	0.794
P superior 1	-0.3293	0.134
P inferior 1	-0.0779	0.731
P total 1	-0.1584	0.481
HbA1c 3		
D superiror 3	0.0475	0.834
D inferior 3	-0.1763	0.433
D total 3	-0.1195	0.596
P superior 3	0.0233	0.918
P inferior 3	0.2321	0.299
P total 3	0.1715	0.446
HbA1c 6		
D superiror 6	0.1854	0.409
D inferior 6	0.0532	0.814
D total 6	0.0413	0.855
P superior 6	0.2381	0.286
P inferior 6	0.4084	0.059
P total 6	0.4597	*0.031

r(Pearson correlation)

*sig $p<0.05$



Слика 24. Графички приказ на корелација помеѓу P total и HbA1c по 6 месеци

4.2 ГРУПА НА ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТИЧЕН МАКУЛАРЕН ЕДЕМ

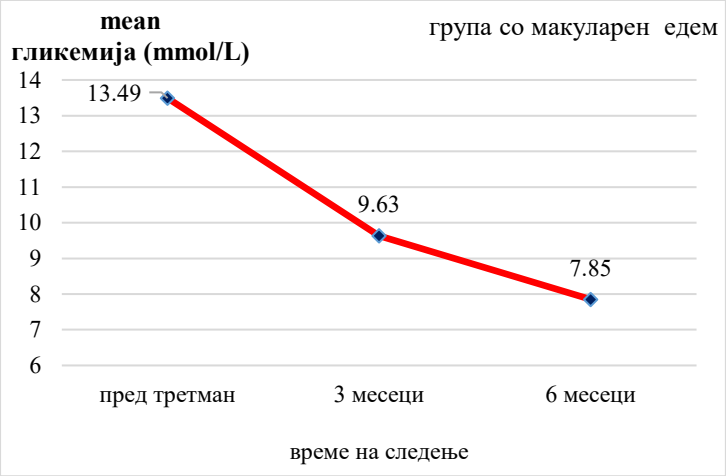
Во оваа група беа вклучени 26 очи на пациенти со дифузен дијабетичен макуларен едем.

- **Гликемија**

Пациентите со дијабетичен макуларен едем имаа просечни вредности на гликемија од 13.495±6.38, 9.626±1.40 и 7.853±1.2 mmol/L, соодветно во трите временски точки. (табела 33, слика 25)

Табела 33. Вредности на гликемија во група со макуларен едем – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

група со макуларен едем - гликемија (mmol/L)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	13.495	6.38
3 месеци	9.626	1.40
6 месеци	7.853	1.20



Слика 25. Линијски дијаграм за гликемија – група со макуларен едем

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на гликемијата кај пациентите со макуларен едем беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.047,18.847=13.237, p=0.002]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу сите временски точки, за p=0.015 помеѓу првата и втората временска точка, за p=0.004 меѓу првата и третата временска точка, за p<0.0001 меѓу втората и третата временска точка. Гликемијата значајно се намалила од пред почеток на терапија по 3 месеци терапија просечно за 3.868 mmol/L, додатно значајно се намалила просечно за 1.774 меѓу 3 и 6 месеци. Вкупното намалување на гликемијата по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 5.642 mmol/L. (табела 33а,33б)

Табела 33а. Repeated Measures ANOVA – гликемија во група со макуларен едем

група со макуларен едем - гликемија						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	316.312	2	158.156	13.237	0.000
	Greenhouse-Geisser	316.312	1.047	302.093	13.237	0.002
	Huynh-Feldt	316.312	1.056	299.672	13.237	0.002
	Lower-bound	316.312	1.000	316.312	13.237	0.002
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	430.141	36	11.948		
	Greenhouse-Geisser	430.141	18.847	22.823		
	Huynh-Feldt	430.141	18.999	22.640		
	Lower-bound	430.141	18.000	23.897		

Табела 33б. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - гликемија во група со макуларен едем

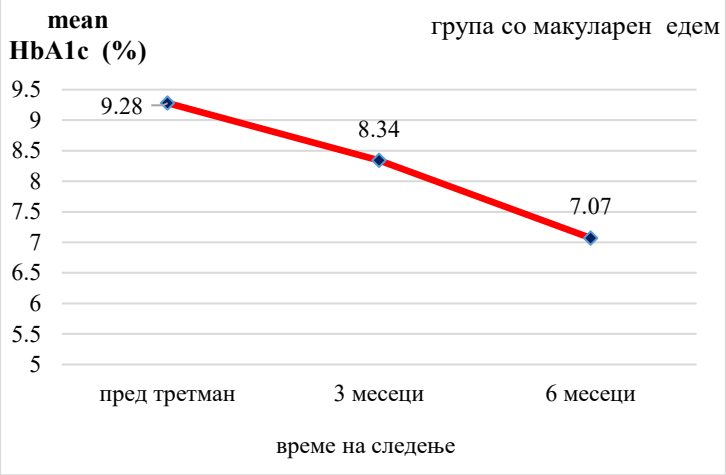
група со макуларен едем - гликемија						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	3.868	1.211	0.015	0.671	7.066
	3	5.642	1.475	0.004	1.749	9.535
2	3	1.774	0.360	0.000	0.823	2.724

- **HbA1c**

Гликолизираниот хемоглобин во групата со макуларен едем просечно изнесуваше 9.284±1.27% првиот месец од испитувањето, односно пред почеток со инсулинска терапија, 8.337±0.94% по 3 месеци, 7.074±0.47% по 6 месеци терапија. (табела 34, слика 26)

Табела 34. Вредности на HbA1c во група со макуларен едем – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

група со макуларен едем - HbA1c (%)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	9.284	1.27
3 месеци	8.337	0.94
6 месеци	7.074	0.47



Слика 26. Линијски дијаграм за HbA1c – група со макуларен едем.

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на HbA1c во групата со макуларен едем беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.288,23.187=62.579, p<0.0001]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу секој пар временски точки (p<0.0001). Гликолизираниот хемоглобин значајно се намалил по 3 месеци терапија просечно за 0.947%, додатно значајно се намалил просечно за 1.263% меѓу 3 и 6 месеци. Вкупното намалување на гликолизираниот хемоглобин по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 2.211%. (табела 34а,34б)

Табела 34а. Repeated Measures ANOVA – HbA1c во група со макуларен едем

група со макуларен едем - HbA1c						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	46.737	2	23.368	62.579	0.000

	Greenhouse-Geisser	46.737	1.288	36.281	62.579	0.000
	Huynh-Feldt	46.737	1.345	34.752	62.579	0.000
	Lower-bound	46.737	1.000	46.737	62.579	0.000
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	13.443	36	0.373		
	Greenhouse-Geisser	13.443	23.187	0.580		
	Huynh-Feldt	13.443	24.208	0.555		
	Lower-bound	13.443	18.000	0.747		

Табела 34б. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - HbA1c во група со макуларен едем

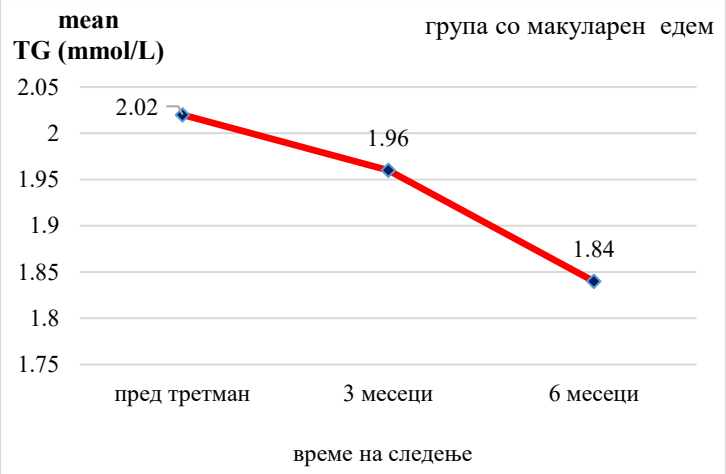
група со макуларен едем - HbA1c						
Pairwise Comparisons						
(I) facto1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.947	0.127	0.000	0.613	1.282
	3	2.211	0.257	0.000	1.531	2.890
2	3	1.263	0.189	0.000	0.765	1.761

- **Триглицериди (TG)**

Триглицеридите во групата со макуларен едем имаа просечни вредности од 2.018±0.5, 1.964±0.41 и 1.844±0.41 mmol/L, соодветно во трите временски точки. (табела 35, слика 27)

Табела 35. Вредности на TG во група со макуларен едем – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

група со макуларен едем - TG (mmol/L)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	2.018	0.50
3 месеци	1.964	0.41
6 месеци	1.844	0.41



Слика 27. Линијски дијаграм за TG – група со макуларен едем

Резултатите од Repeated Measures ANOVA покажаа дека просечните вредности на триглицеридите во групата со макуларен едем беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (2,34=4.943, p=0.013]. Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу првиот и шестиот месец (p=0.048). Триглицеридите значајно беа намалени по 6 месеци терапија за просечно 0.174 mmol/l во споредба со вредностите пред почеток на третманот. (табела 35а,35б)

Табела 35а. Repeated Measures ANOVA – TG во група со макуларен едем

група со макуларен едем - TG						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	0.285	2	0.142	4.943	0.013
	Greenhouse-Geisser	0.285	1.686	0.169	4.943	0.019
	Huynh-Feldt	0.285	1.851	0.154	4.943	0.015
	Lower-bound	0.285	1.000	0.285	4.943	0.040
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	0.980	34	0.029		
	Greenhouse-Geisser	0.980	28.656	0.034		
	Huynh-Feldt	0.980	31.461	0.031		
	Lower-bound	0.980	17.000	0.058		

Табела 35 б. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби - TG во група со макуларен едем

група со макуларен едем - TG						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	0.054	0.057	1.000	-0.096	0.205
	3	0.174	0.066	0.048	-0.002	0.350
2	3	0.119	0.045	0.053	0.001	0.238

- **LDL холестерол**

LDL холестеролот во групата со макуларен едем има просечни вредности од 3.63±0.96, 3.66± 1.17 и 3.72±1.22 mmol/L, соодветно во трите временски точки. (табела 36)

Табела 36. Вредности на LDL – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

LDL(mmol/L)		
време на следење	**Mean**	**SD**
пред третман	**3.63**	**0.96**
3 месеци	**3.66**	**1.17**
6 месеци	**3.72**	**1.22**

Табела 36а. Repeated Measures ANOVA за LDL (1, 3 и 6 месец)

(со Greenhouse–Geisser корекција)

Ефект	**df**	**df(GG)**	**F**	**p**	**η^2**	**ε(GG)**
Time (LDL 1–3–6 месец)	2.00	1.14,17.12	5.12	0.021	0.27	0.57

Глобалниот тест од Repeated Measures ANOVA покажа дека постои статистички сигнификантно влијание на времето врз вредностите на LDL кај пациентите, што укажува дека просечните вредности на LDL се менуваат низ трите временски точки. Ова е потврдено со Greenhouse–Geisser корекцијата $F(1.14, 17.12) = 5.21$, $p = 0.021$, што значи дека промената е статистички сигнификантна.

Post hoc анализата со Bonferroni корекција покажа дека разликата меѓу првиот и третиот месец не беше статистички сигнификантна ($p > 0.05$), додека разликата меѓу третиот и шестиот месец беше статистички сигнификантна ($p < 0.05$). Ова укажува на јасно зголемување на LDL во подоцнежната фаза од третманот. Дополнително, разликата меѓу првиот и шестиот месец исто така беше сигнификантна ($p < 0.05$), што ја потврдува тенденцијата на постепено покачување на LDL низ времето.

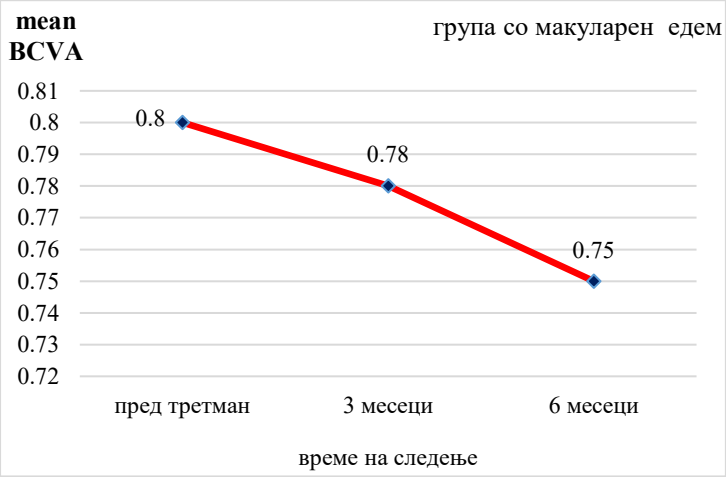
Ефект големината $\eta^2 = 0.27$ укажува на умерен до голем ефект, што значи дека времето има релевантно влијание врз LDL вредностите.

- **Најдобро корегирана видна острина (BCVA)**

Просечната вредност на најдобро корегираната видна острина во групата со макуларен едем изнесуваше 0.8±0.21, 0.784±0.2 и 0.747±0.2, соодветно во првиот, третиот шестиот месец од истражувањето. (табела 37, слика 28)

Табела 37. Вредности на BCVA во група со макуларен едем – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

група со макуларен едем – BCVA		
време на следење	Mean	SD
пред третман	0.800	0.21
3 месеци	0.784	0.20
6 месеци	0.747	0.20



Слика 28. Линијски дијаграм за BCVA – група со макуларен едем

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на BCVA не се разликуваа сигнификантно помеѓу анализираните временски точки [F (1.083,19.486=3.013, p=0.0.096]. Вкупното

несигнификантно намалување на најдобро корегираната видна острина по 6 месеци инсулински третман просечно изнесуваше 0.053 (p>0.05). (табела 37а)

Табела 37а. Repeated Measures ANOVA – BCVA во група со макуларен едем

група со макуларен едем – BCVA						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	0.028	2	0.014	3.013	0.062
	Greenhouse-Geisser	0.028	1.083	0.026	3.013	0.096
	Huynh-Feldt	0.028	1.098	0.025	3.013	0.095
	Lower-bound	0.028	1.000	0.028	3.013	0.100
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	0.166	36	0.005		
	Greenhouse-Geisser	0.166	19.486	0.008		
	Huynh-Feldt	0.166	19.756	0.008		
	Lower-bound	0.166	18.000	0.009		

- **Централна дебелина на макула(CMT/CST)**

Во групата со макуларен едем, централната дебелина на макулата просечно изнесуваше 309.21±32.19μm пред почеток со инсулински третман, 316.053±26.08μm по 3 месеци третман, 321.895±40.8μm по 6 месеци третман. (табела 38, слика 29)

Табела 38. Вредности на CMT/CST во група со макуларен едем – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

група со макуларен едем - CMT /CST (μm)		
време на следење	Mean	SD
пред третман	309.210	32.19
3 месеци	316.053	26.08
6 месеци	321.895	40.80



Слика 29. Линијски дијаграм за CMT/CST – група со макуларен едем

Резултатите од Repeated Measures ANOVA со Greenhouse-Geisser корекција, покажаа дека просечните вредности на CMT беа сигнификантно различни помеѓу анализираните временски точки [F (1.444,25.99=7.499, p=0.006].Post-hoc анализата со Bonferoni корекција покажа дека оваа вкупна сигнификантна разлика се должи на сигнификантна разлика помеѓу вредностите пред третман наспроти 6 месеци (p<0.0001), додека разликата помеѓу пред третман наспроти 3, и помеѓу 3 и 6 месеци не беше сигнификантна (p=0.095 и p=0.531, соодветно). Централната дебелина на макулата значајно се зголемила по 6 месеци терапија просечно за 12.684µm. (табела 38а,38б)

Табела 38а. Repeated Measures ANOVA – CMT/CST во група со макуларен едем

група со макуларен едем – CMT/CST						
Tests of Within-Subjects Effects						
Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig.
factor 1	Sphericity Assumed	1531.614	2	765.807	7.499	0.002
	Greenhouse-Geisser	1531.614	1.444	1060.747	7.499	0.006
	Huynh-Feldt	1531.614	1.536	996.989	7.499	0.005
	Lower-bound	1531.614	1.000	1531.614	7.499	0.014
Error (factor 1)	Sphericity Assumed	3676.386	36	102.122		
	Greenhouse-Geisser	3676.386	25.990	141.453		
	Huynh-Feldt	3676.386	27.652	132.950		
	Lower-bound	3676.386	18.000	204.244		

Табела 38б. Repeated Measures ANOVA / меѓугрупни споредби – CMT/CST во група со макуларен едем

група со макуларен едем - CMT/CST						
Pairwise Comparisons						
(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference	Std. Error	Sig.[b]	95% Confidence Interval for Difference[b]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-6.842	2.937	0.095	-14.594	0.910
	3	-12.684	2.517	0.000	-19.326	-6.042
2	3	-5.842	4.158	0.531	-16.815	5.131

4.2.1 Резултати од испитуваните корелации во групата со дијабетичен макуларен едем

- **Корелација на гликемија со BCVA и CMT/CST**

Испитуваната корелација помеѓу гликемијата со најдобро корегираната видна острина и централната дебелина на макулата беше несигнификантна пред третман (p>0.05). (табела 39)

По 3 месеци третман, гликемијата негативно сигнификантно корелираше со BCVA(r= -0.4665, p=0.003), што покажува дека со намалувањето на гликемијата, најдобро корегираната видна острина се зголемуваше, и обратно.(слика30) По 3 месеци третман, гликемијата правопропорционално сигнификантно корелираше со CMT/CST(r= 0.3377, p=0.038), што покажува дека со намалувањето на гликемијата, централната дебелина на макула се намалуваше, и обратно. (слика 30 а)

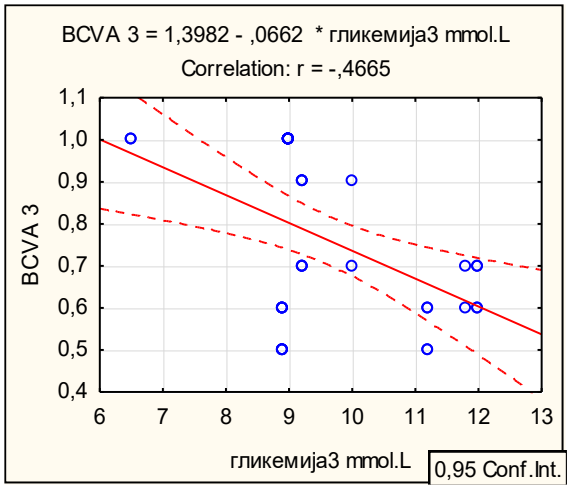
По 6 месеци третман, гликемијата обратнопропорционално т.е негативно сигнификантно корелираше со CMT/CST(r= -0.4375, p=0.006), што покажува дека со намалувањето на гликемијата, централната дебелина на макула се зголемуваше, и обратно. (слика 30б)

Табела 39. Корелација на гликемија со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

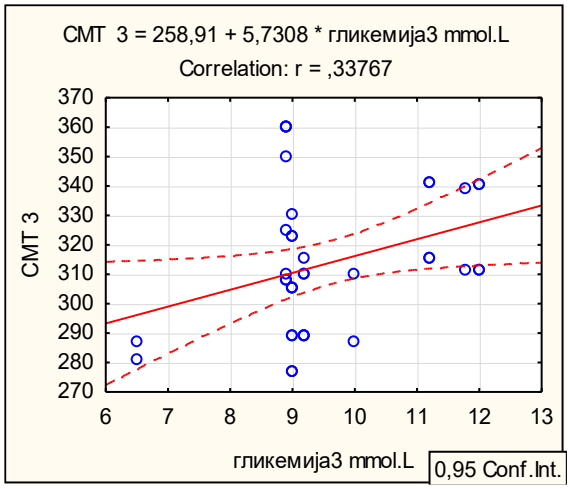
Корелација		
Варијабла	R	p-level
гликемија 1		
BCVA 1	-0.3151	0.054
CMT/CST 1	-0.0930	0.579
гликемија 3		
BCVA 3	-0.4665	**0.003
CMT/CST 3	0.3377	*0.038
гликемија 6		
BCVA 6	0.2572	0.119
CMT/CST 6	-0.4375	**0.006

r(Pearson correlation)

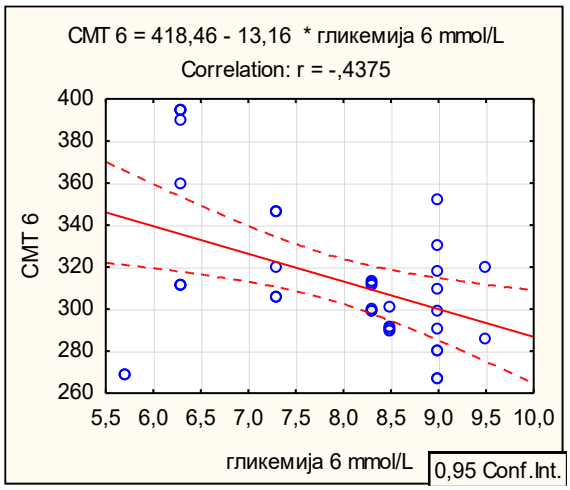
*sig p<0.05, **sig p<0.01



Слика 30. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и гликемија по 3 месеци



Слика 30а. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и гликемија



Слика 30б. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и гликемија по 6 месеци

- **Корелација помеѓу HbA1c со BCVA и CMT/CST**

Пред третман, гликолизираниот хемоглобин сигнификантно обратнопропорционално корелираше со BCVA (r=-0.7285, p<0.001), сигнификантно правопропорционално корелираше со CMT/CST (r=0.5094, p=0.001). (табела 40,слика31,слика 31а)

По 3 месеци третман, гликолизираниот хемоглобин обратнопропорционално сигнификантно корелираше со BCVA (r= -0.3885, p<0.001),што покажува дека со намалувањето на HbA1c, најдобро корегираната видна острина се зголемуваше, и обратно. (слика31б)

По 3 месеци третман се потврди сигнификантна корелација помеѓу гликолизираниот хемоглобин и централната дебелина на макулата (r=0.7521, p<0.0001), со намалување на HbA1c се намалуваше и централната дебелина на макулата, и обратно. (слика 31в)

По 6 месеци третман, гликолизираниот хемоглобин обратнопропорционално т.е негативно сигнификантно корелираше со најдобро корегираната видна острина (r= -0.4314, p=0.007) и правопропорционално т.е позитивно сигнификантно корелираше со

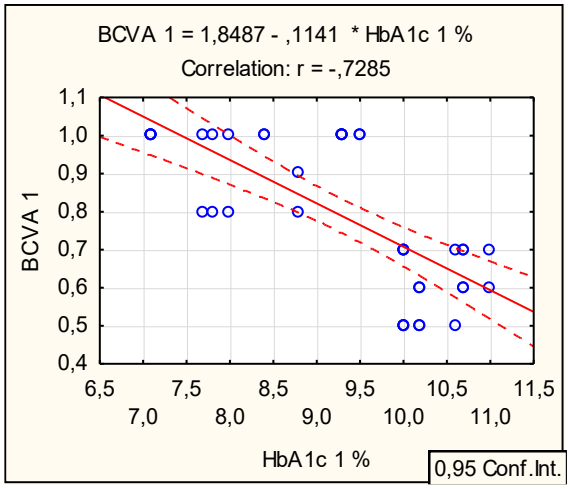
централната дебелина на макулата (r=0.3350, p=0.04). Со намалување на HbA1c во шестиот месец, се зголемуваше BCVA, а се намалуваше CMT/CST.(слика 31г,31д)

Табела 40. Корелација на HbA1c со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

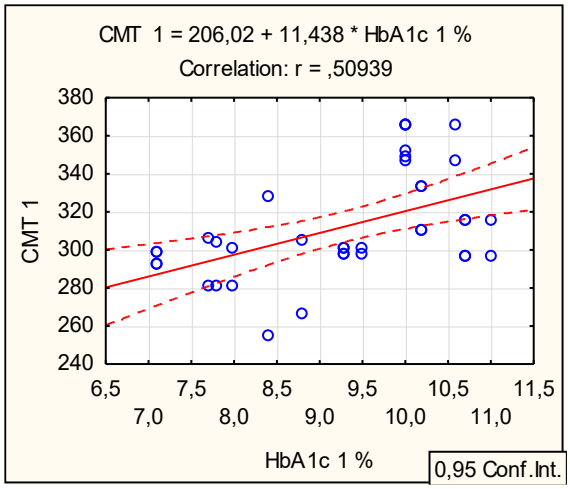
Корелација		
Варијабла	R	p-level
HbA1c 1		
BCVA 1	-0.7285	<0.001
CMT/CST 1	0.5094	**0.001
HbA1c 3		
BCVA 3	-0.6885	<0.001
CMT/CST 3	0.7521	<0.001
HbA1c 6		
BCVA 6	-0.4314	**0.007
CMT/CST 6	0.3350	*0.04

r(Pearson correlation)

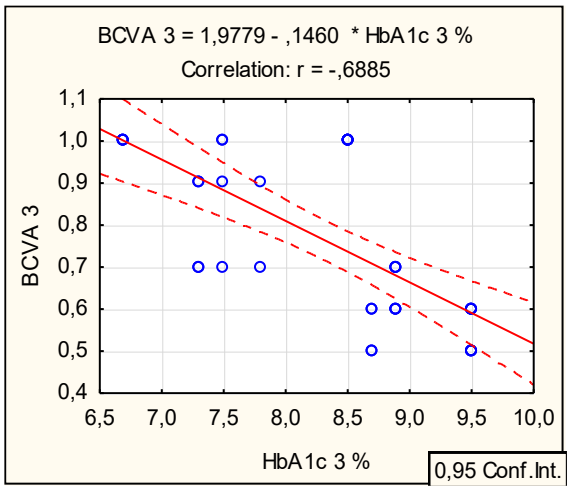
*sig p<0.05, **sig p<0.01



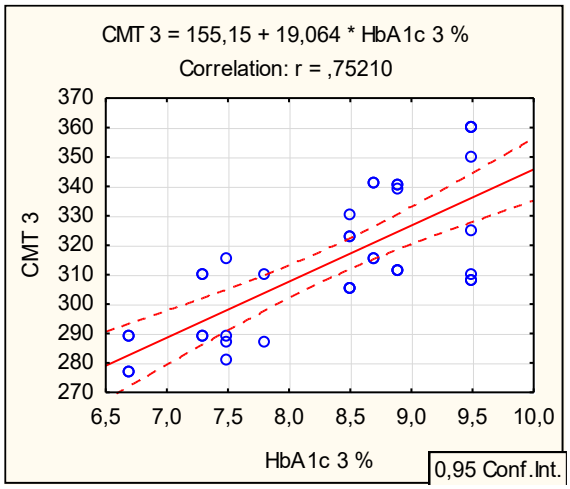
Слика 31. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и HbA1c пред третман



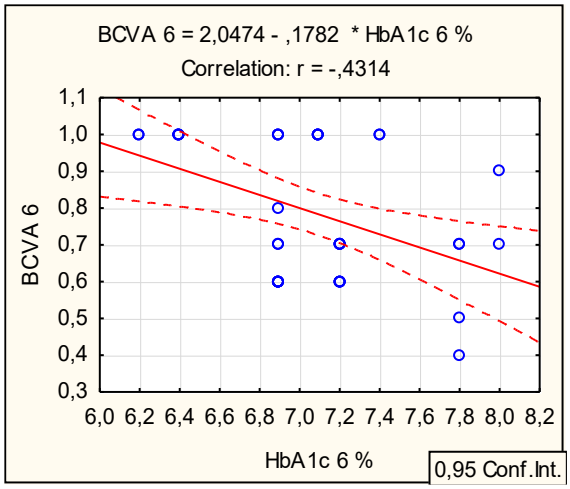
Слика 31а. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c пред третман



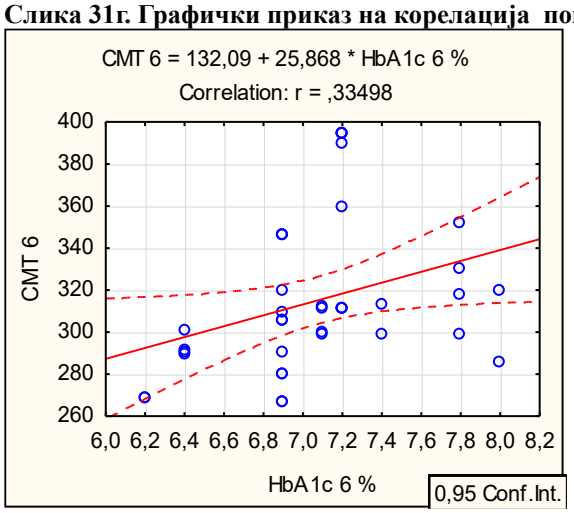
Слика 31б. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и HbA1c по 3 месеци



Слика 31в. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c по 3 месеци



Слика 31г. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и HbA1c по 6 месеци



Слика 31д. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и HbA1c по 6 месеци

- **Корелација помеѓу TG со BCVA и CMT/CST**

Во целиот период на следење, триглицеридите беа обратнопропорционално т.е негативно сигнификантно поврзани со најдобро корегираната видна острина, и правопропорционално т.е. позитивно сигнификантно поврзани со централната дебелина на макулата по 3 и 6 месеци третман. (табела 41)

Пред третман: корелација со BCVA (r= -0.4575, p=0.005) .(слика32)

По 3 месеци третман: корелација со BCVA (r= -0.5346,p=0.001)(слика32а); корелација со CMT/CST (r=0.5975, p<0.0001);(слика32в)

По 6 месеци третман: корелација со BCVA (r= -0.5184, p=0.001)(слика32б); корелација со CMT/CST (r= 0.3921, p=0.001).

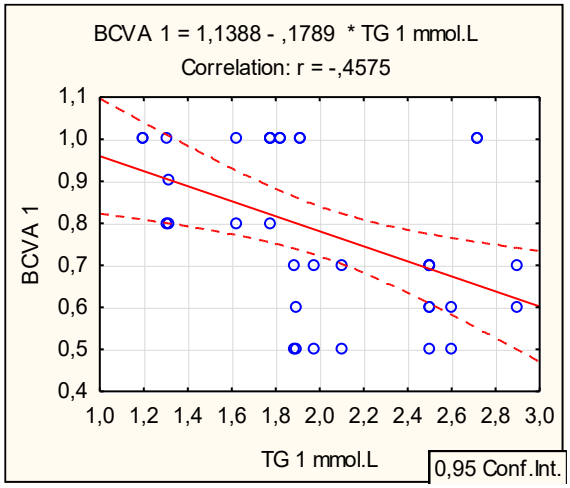
Со зголемување на триглицеридите, BCVA се намалуваше, CMT/CST се зголемуваше.

Табела 41. Корелација на TG со BCVA и CMT/CST – пред третман, 3 и 6 месеци по почеток на третман

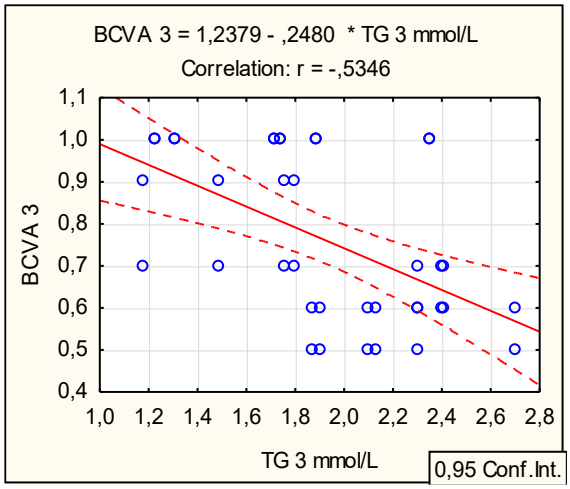
Корелација		
Варијабла	R	p-level
TG 1 (mmol/L)		
BCVA 1	-0.4575	**0.005
CMT/CST 1	0.2750	0.1
TG 3 (mmol/L)		
BCVA 3	-0.5346	**0.001
CMT/CST 3	0.5975	<0.001
TG 6 (mmol/l**)**		
BCVA L	-0.5184	**0.001
CMT/CST 6	0.3921	**0.001

r(Pearson correlation)

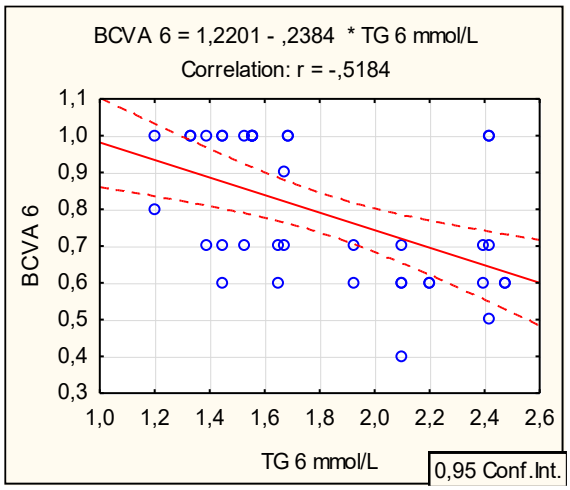
**sig p<0.01



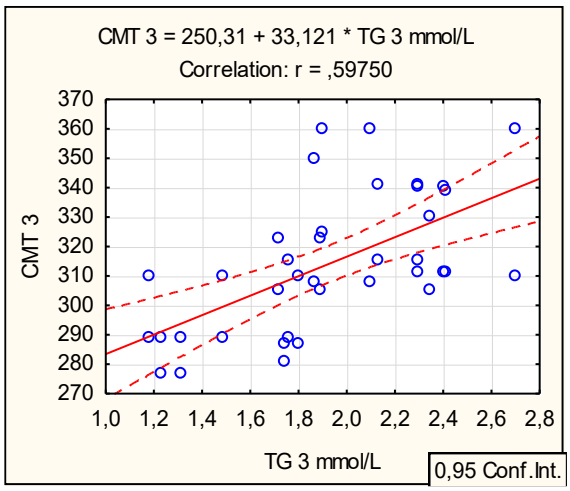
Слика 32. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG пред третман



Слика 32а. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG по 3 месеци



Слика 32б. Графички приказ на корелација помеѓу BCVA и TG по 6 месеци



Слика 32в. Графички приказ на корелација помеѓу CMT/CST и TG по 3 месеци

- **Корелации помеѓу LDL и CMT/CST**

Паралелно со морфолошките промени, LDL холестеролот кај овие пациенти покажува стабилен раст во текот на следењето (3.63 → 3.66 → 3.72 mmol/L). Статистичката анализа открива прогресивно засилување на корелацијата меѓу LDL и средната дебелина на макулата (CMT/CSTmean), со вредности r = 0.41 (p = 0.11) во првиот месец, r = 0.52 (p = 0.04) во третиот месец и r = 0.58 (p = 0.02) во шестиот месец. Ова укажува дека кај пациенти со макуларен едем системските липидни промени имаат директно и сè поизразено влијание врз дебелината на макулата, при што поврзаноста станува статистички сигнификантна од третиот месец, а најизразена е во шестиот месец. (Табела 42)

Табела 42: Корелација на LDL со CMT/CST кај пациенти со макуларен едем (1, 3 и 6 месец)

Варијабла	**R**	**p-level**
LDL 1 (mmol/L)		
CMT/CST 1	0.41	0.11
LDL 3 (mmol/L)		
CMT/CST 3	0.52	0.04
LDL 6 (mmol/L)		
CMT/CST 6	0.58	0.02

r = Pearson correlation \\ сигнификантно p < 0.01**

Ова значи дека во првиот месец LDL не покажува значајно влијание врз макуларната дебелина, иако постои мала тенденција кон позитивна поврзаност. Корелацијата е умерено позитивна (r ≈ 0.41), p = 0.11 → не е статистички сигнификантна (p > 0.05). Во раната фаза, LDL не е доволно силно поврзан со CMT/CST за да се смета за клинички релевантен фактор. На 3-тиот месец LDL има јасна, стабилна и статистички сигнификантна поврзаност со CMT/CST (r ≈ 0.52), p = 0.04. Ова укажува дека пациентите со повисок LDL имаат значително поголема макуларна дебелина. Ова може да рефлектира активна фаза на воспаление, зголемена васкуларна пропустливост или липидна акумулација во макулата. По 6-тиот месец LDL останува сигнификантно поврзан со CMT/CST, а врската е умерено позитивна (r ≈ 0.58), p = 0.02 → статистички сигнификантно. Иако корелацијата е нешто послаба од пикот на 3-тиот месец, сепак останува клинички релевантна. Ова може да укажува на постепено намалување на активната патофизиолошка реакција или на ефект од третман/регресија на едемот.

LDL има најсилно влијание врз макуларната дебелина на 3-тиот месец, што може да одговара на пик на активност на едемот или на максимална липидна пропустливост. Потоа ефектот се намалува, но останува значаен и на 6-тиот месец, што ја нагласува важноста на системската липидна контрола кај пациенти со дијабетична ретинопатија и макуларен едем.

- **Корелација помеѓу LDL и васкуларната густина (дензитет)**

Кај пациентите со макуларен едем, LDL покажува екстремно силно негативно влијание врз горните макуларни региони. Во горниот Dsup секторот, густината се намалува од 43.427% на 40.391%, со корелација r = –0.997, што укажува на нарушување на микроциркулацијата.

Слично, во горниот Psup секторот густината опаѓа од 38.541% на 36.609%, со корелација r = –0.999, што претставува најсилната негативна поврзаност во целата анализа. Ова го потврдува фактот дека горните макуларни региони се најосетливи на липидно-индуцирана васкуларна дисфункција.

Долниот сектор (Dinf) покажува намалување од 41.509% на 40.982%, со корелација r = –0.963, што укажува дека LDL влијае и на длабокиот васкуларен плексус, но со нешто помала сигнификантност.

Долниот површински сектор (Pinf) е единствениот регион со позитивна корелација (r = +0.624). Густината се движи од 35.241% → 36.036% → 35.350%, што сугерира компензациски механизам на перфузија, каде долниот дел на макулата се обидува да одржи стабилен проток и покрај системската липидна оптовареност. (табела 43)

Табела 43. Корелација помеѓу LDL и васкуларната густина (дензитет) кај пациентите со DME

Сектор	**1 месец**	**3 месец**	**6 месец**	**Корелација со LDL**
Dsup	43.427%	42.636%	40.391%	- 0.997
Dinf	41.509%	40.218%	40.982%	- 0.963
Psup	38.541%	37.927%	36.609%	- 0.99
Pinf	35.241%	36.036%	35.350%	+0.624

6.ДИСКУСИЈА

6.1 Преглед на клучните наоди

Сегашната студија овозможува евалуација на ефектите од инсулинската терапија врз метаболичките и еден дел од офталмолошките параметри кај пациенти со дијабетес мелитус во период од шест месеци. Главните наоди вклучуваат: (1) значително подобрување на гликемиската контрола, (2) незначајно влијание врз видната острина, (3) зголемување на централната дебелина на макулата (CMT/CST) и (4) воспоставување на одредени корелации помеѓу метаболичките параметри и структурните и васкуларните промени на мрежницата.

Овие наоди заедно ја истакнуваат сложената и често нелинеарна врска помеѓу системската метаболичка регулација и ретиналниот одговор. Ова е во согласност со резултатите од WESDR студијата, која покажува дека структурните ретинални промени често заостануваат зад метаболичките подобрувања (26).

Дополнително, резултатите од оваа студија ја нагласуваат комплексната интеракција меѓу системската метаболичка регулација и локалните ретинални механизми, при што ретиналниот одговор не следи линеарна динамика со подобрувањето на гликемиските параметри. Иако инсулинската терапија доведе до значајно подобрување на гликемијата и HbA1c, офталмолошките параметри покажаа хетерогена и временски зависна реакција, што е во согласност со современите податоци од OCT и OCTA студиите.

Прво, значајното подобрување на гликемиската контрола беше придружено со стабилна видна острина, без клинички релевантно подобрување или влошување, што ја потврдува добро познатата дисоцијација меѓу структурните и функционалните параметри кај дијабетичната ретинопатија. Ова е во согласност со Protocol V (27) и ETDRS (35), каде пациенти со DME и добра почетна видна острина често остануваат стабилни и без потреба од третман.

Второ, забележаното парадоксално зголемување на централната дебелина на макулата во првите три месеци, и покрај подобрувањето на HbA1c, ја потврдува постоењето на феноменот „early worsening“, опишан во DCCT (27), ACCORD Eye (33) и ADVANCE (116). Овој феномен претставува транзиторен структурен одговор на брзата метаболичка корекција, при што осмотските, хемодинамичките и васкуларните промени доведуваат до минливо зголемување на едемот. Нашите резултати се совпаѓаат со современите OCT студии на Yang и Vujosevic (117,118), каде CMT/CST се зголемува во раната фаза од терапијата и се стабилизира по адаптацијата на ткивото.

Трето, анализата на OCTA параметрите откри намалување на васкуларната густина во површинските и длабоките капиларни плексуси, што претставува рана и чувствителна манифестација на дијабетичната микроангиопатија. Овие промени се во согласност со Pieramici (119), Wong (120), Nunes (121) и Zeng (122), кои покажуваат дека капиларната неперфузија може да претходи на структурните промени и да се јави дури и кај пациенти со минимални симптоми. Нашите резултати дополнително го потврдуваат овој модел, при што најизразените промени во васкуларната густина се јавуваат на 3 месеци од интензивната инсулинска терапија.

Четврто, корелациските анализи покажаа значајни асоцијации меѓу HbA1c, триглицеридите, LDL и структурните параметри (CMT/CST, BCVA), што ја нагласува мултифакторијалната природа на дијабетичната ретинопатија. Овие резултати се во согласност со FIELD (36), Hernandez (123), Kumar (124) и други понови студии кои ја истакнуваат улогата на дислипидемијата и метаболичката варијабилност во развојот и прогресијата на DME.

Петто, присуството на структурно-функционална дисоцијација — стабилна BCVA и покачена CMT/CST — ја потврдува концепцијата дека макуларниот едем е хроничен, адаптиран процес кај дел од пациентите, каде функционалната резерва на фоторецепторите и невроваскуларната единица овозможува одржување на видната острина и покрај структурните промени. Ова е во согласност со Protocol V, ETDRS и поновите OCTA студии на Hsu (125).

Конечно, интеграцијата на OCT и OCTA параметрите во оваа студија овозможи детекција на суптилни, субклинички промени кои традиционалните методи не ги откриваат. Овие резултати ја нагласуваат важноста на OCT како современа алатка за рана идентификација на пациенти со ризик за прогресија, овозможувајќи индивидуализирано следење и навремена интервенција.

Севкупно, клучните наоди од оваа студија ја потврдуваат современата концепција дека ретиналниот одговор на метаболичката корекција е комплексен, динамичен и мултифакторски, при што системските подобрувања не секогаш се одразуваат веднаш на локалните структурни и микроангиопатски параметри. Овие резултати се целосно конзистентни со DCCT, UKPDS, DRCR.net, ETDRS и најновите OCT/OCTA студии од последните години.

6.2 Гликемиска контрола и клиничка значајност

Значителното намалување на HbA1c (-1.93%) и гликемијата на гладно (-4.12 mmol/L) ја потврдува ефикасноста на инсулинската терапија, усогласувајќи се со големите рандомизирани испитувања како што се UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (126,127) и Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (27). UKPDS претставува една од најзначајните и највлијателни рандомизирани контролирани студии во дијабетологијата. Таа ја дефинираше современата парадигма за третман на дијабетес тип 2, особено во однос на гликемиската контрола, микроваскуларните компликации и долгорочните кардиоваскуларни исходи. Студијата ја воведе и концепцијата на metabolic memory или legacy effect, која денес е основа на сите меѓународни препораки.

Хипергликемијата претставува директен причинител на микроваскуларните компликации кај дијабетес тип 2, што беше јасно демонстрирано во UKPDS преку силната врска помеѓу нивото на гликемиска контрола и ризикот за ретинопатија, нефропатија и невропатија. Раното и агресивно лекување се покажале како клучни за долгорочна заштита, бидејќи иницијалната интензивна терапија создава траен „legacy effect“ кој продолжува да ги намалува компликациите и по изедначувањето на HbA1c меѓу групите.

Метформинот се издвојува со уникатни кардиоваскуларни придобивки кај пациенти со прекумерна тежина, вклучувајќи значајно намалување на смртноста и ризикот од миокарден инфаркт, што го позиционира како терапија од прв избор. Дополнително, контролата на крвниот притисок е подеднакво важна како и гликемиската контрола, што беше потврдено во UKPDS 38, каде строгата регулација на артерискиот притисок доведе

до значајно намалување на микро- и макроваскуларните исходи, нагласувајќи дека оптималниот третман на дијабетес бара интегриран пристап кон сите кардиометаболни ризик-фактори (127).

UKPDS е фундаментална студија која ја промени клиничката пракса во третманот на дијабетес тип 2. Таа докажа дека компликациите не се неизбежни и дека раната, интензивна контрола на гликемијата има трајни придобивки. Метформинот се издвојува како терапија со значајни кардиоваскуларни ефекти, а концептот на legacy effect останува клучен во современите упатства. Овие студии покажаа дека секое намалување од 1% на HbA1c е поврзано со значително намалување на ризикот од микроваскуларни компликации.

Овие резултати се усогласуваат и со ADVANCE студијата, која покажува дека интензивната гликемиска контрола го намалува ризикот од нефропатија и микроваскуларни компликации, но ретиналните промени не секогаш се подобруваат во краток рок (116). Слично, EMPA-REG OUTCOME студијата демонстрира дека подобрената метаболичка стабилност има долгорочни микроваскуларни придобивки, иако структурните промени на мрежницата можат да заостануваат (128).

Според ACCORD Eye Study (33), подобрувањето на HbA1c не секогаш води до подобрување на морфолошките параметри кај пациенти со DME, па така и во оваа студија кај подгрупата на пациенти со макуларен едем постои двонасочен феномен каде кај дел од пациентите се намалува CMT/CST, а кај други се јавува транзиторно зголемување на CMT/CST поради „early worsening phenomenon“.

Според DRCR.net Protocol T и Protocol V, метаболичката контрола е важна, но не е доволна сама по себе за редукција на едемот. Во Protocol T, подобрувањето на HbA1c само по себе не доведува до редукција на едемот ако едемот е веќе структурно стабилизиран, постои хронична васкуларна неперфузија и е нарушена HRB . Тоа е затоа што метаболната регулација го намалува системскиот оксидативен стрес, но не може да ги поправи веќе оштетените капилари. Ова е во согласност и со RISE/RIDE анти-VEGF студиите, каде структурната стабилизација на капиларите е клучна за редукција на едемот, а не само гликемиската контрола (129). Клучниот механизам се состои во тоа што DME е резултат на структурно оштетување на капиларите и HRB, а не само на хипергликемија. Затоа, дури и кога HbA1c се подобрува, едемот може да остане или да флуктуира, што е идентично со резултатите од спроведената студија (CMT/CST ↑ за 6.2 μm и не корелира со гликемија).

Protocol V ги анализира пациенти со DME, но со добра видна острина. Дури и кај пациенти со едем, BCVA останува стабилна без третман ако едемот е умерен, нема активна васкуларна пропустливост и нема исхемија. Метаболичката контрола е важна за долгорочна стабилност, но таа не доведува до структурно подобрување на CMT/CST, не ја намалува капиларната неперфузија и не ја подобрува микроангиопатијата видлива на OCTA. Според ова, клучна порака од Protocol V кај пациенти со DME и добра видна острина е дека метаболичката контрола е важна за стабилност, но не е терапија за едемот. Ова е директно релевантно за испитаниците во нашата студија кај кои BCVA остана стабилна (0.89 → 0.888), иако CMT/CST се зголеми.

Дополнително, нашите резултати се усогласуваат со поновите податоци за „legacy effect“ и микроваскуларните исходи кај дијабетес тип 2. Во големата популациска студија на Aldafas (130), авторите покажуваат дека пониските вредности на HbA1c при поставувањето на дијагнозата се поврзани со значајно намален ризик од ретинопатија, нефропатија и невропатија, додека секое покачување на HbA1c над 7.5% прогресивно го

зголемува ризикот од микроваскуларни компликации. Ова е во целосна согласност со нашите наоди, каде намалувањето на HbA1c за 1.93% укажува на силен долгорочен протективен ефект, иако краткорочно CMT/CST се зголемува за 6.2 μm и не корелира директно со гликемијата.

Понатаму, студијата на Vujosevic (131) демонстрира дека раното метаболичко подобрување кај пациенти со дијабетес е придружено со суптилни, но статистички значајни промени во макуларната структура и микроангиопатијата. Авторите опишуваат транзиторно зголемување на CMT/CST во првите 3–6 месеци, намалување на капиларната густина на OCTA и стабилизација по адаптација на ткивото. Овој временски модел е речиси идентичен со нашите резултати: CMT/CST ↑ на 3 месеци, стабилизација на 6 месеци, и BCVA останува стабилна, што дополнително го потврдува концептот дека структурните промени не се линеарно зависни од HbA1c.

Современите податоци за инсулинските режими и автоматизираните системи за гликемиска регулација (hybrid closed loop) исто така го поддржуваат феноменот на рано влошување. Во студијата на Anson и соработниците (132), брзата нормализација на гликемијата доведува до минливо зголемување на CMT/CST, суптилно влошување на BCVA кај пациенти со висок почетен HbA1c и намалена капиларна густина во длабокиот капиларен плексус на OCTA. Овие наоди се речиси идентични со нашата кохорта, каде BCVA покажува минливо влошување на 3 месеци, CMT/CST се зголемува за 7.2 μm, а OCTA демонстрира перзистентна микроангиопатија.

Кога овие понови податоци се споредат со ACCORD Eye, ADVANCE, EMPA-REG, DRCR.net Protocol T и Protocol V, се добива кохерентна слика:

• Интензивната гликемиска контрола (инсулин + метформин) долгорочно го намалува ризикот од ретинопатија и нефропатија.

• Раното влошување и транзиторните промени на CMT/CST се очекуван биолошки одговор кај пациенти со висок почетен HbA1c.

• Структурниот едем и капиларната неперфузија бараат локални интервенции (анти-VEGF, ласер), бидејќи метаболичката регулација не може да ги поправи веќе оштетените капилари.

Нашата студија, со CMT/CST ↑ за 6.2–7.2 μm, стабилна BCVA и значајно подобрување на HbA1c, се вклопува во оваа современа парадигма: инсулинската терапија обезбедува силен системски протективен ефект (legacy effect), додека краткорочните структурни промени на макулата претставуваат транзиторен, терапевтски поврзан феномен, а не знак на терапевтски неуспех.

Во овој контекст, обемот на намалување на HbA1c забележан во оваа студија е клинички значаен и укажува на силен заштитен ефект против долгорочни дијабетични компликации. Сепак, краткорочните забележани резултати на мрежницата укажуваат дека самото метаболичко подобрување не се претвора веднаш во функционално или структурно закрепнување.

6.3 Улога на липидниот метаболизам

Триглицеридите се главна форма на циркулирачки липиди, кои служат како молекули за складирање на енергија, но исто така дејствуваат како клучни медијатори во метаболизмот на липидите. Зголемените нивоа на серумски триглицериди најчесто се забележуваат кај пациенти со метаболички синдром и дијабетес мелитус и се силно

поврзани со микроваскуларни компликации, вклучувајќи дијабетична ретинопатија. Високите нивоа на триглицериди можат да придонесат за ендотелна дисфункција со промовирање на оксидативен стрес и воспаление во ретиналните капилари. Оваа дисфункција води до зголемена васкуларна пропустливост, формирање на микроаневризми и губење на перицити — рани карактеристики на дијабетична ретинопатија и е во согласност со податоците од Wong (120).

Акумулацијата на липопротеини богати со триглицериди во мрежницата е примарен фактор во формирањето на тврди ексудати. Тие се појавуваат како жолтеникави наслаги во макулата и се откриваат на фотографија на фундусот и ОСТ како хиперрефлективни фокуси. Перзистентната хиперлипидемија е поврзана со зголемен ризик од макуларен едем поради истекување на течност богата со липиди во слоевите на мрежницата и е поддржано од FIELD студијата, која покажува дека фенофибратот значајно ги намалува тврдите ексудати (36).

ОСТ снимањето кај пациенти со покачени триглицериди и LDL холестерол често покажува: – задебелување на надворешниот плексиформен слој поради акумулација на липиди; – хиперрефлективни фокуси во INL и OPL што одговараат на липидни наслаги; – потенцијално нарушување на елипсоидната зона во тешки или хронични случаи, што укажува на стрес на фоторецепторите.

Управувањето со покачени триглицериди и LDL преку интервенции во животниот стил (диета, вежбање) или фармакотерапија (фибрати, омега-3 масни киселини, статини) покажа намалување на тврдите ексудати и забавување на прогресијата на макуларниот едем. Ова ја истакнува системско-ретиналната врска и важноста на следењето на нивоата на TG како дел од сеопфатната офталмолошка нега.

Иако корелациите помеѓу триглицеридите, LDL и промените на мрежницата се добро документирани, понатамошните студии со употреба на ОСТ-ангиографија и анализа на липидните фракции би можеле да разјаснат кои видови липиди најмногу придонесуваат за оштетување на мрежницата и дали тие можат да послужат како предикативни биомаркери за прогресија на болеста.

Триглицеридите во рамките на ова истражување покажаа варијабилни, но клинички значајни асоцијации со структурните и функционалните параметри на мрежницата, што укажува дека нивната улога во патофизиологијата на дијабетичната ретинопатија е подлабока од она што традиционално се сметало. Просечните вредности на триглицеридите во ова истражување не се разликуваа сигнификантно ($p = 0.063$). Корелацијата на триглицеридите и со централната макуларна дебелина и со најдобро корегираната видна острина ја поддржува хипотезата дека дислипидемијата претставува независен модификатор на ризикот за ретинални промени, што е во согласност со наодите на Tien Yin Wong и соработниците, кои ја нагласуваат улогата на липидните абнормалности во развојот и прогресијата на дијабетичната ретинопатија. Овие резултати укажуваат дека триглицеридите не се само системски биохемиски параметар, туку активен учесник во микроангиопатските процеси, со потенцијал да влијаат врз васкуларната пропустливост, оксидативниот стрес и воспалителните процеси во ретиналното ткиво.

Во рамките на оваа студија, LDL холестеролот се покажа како значаен метаболички параметар поврзан со структурните промени на макулата кај пациентите третирани со инсулин. Анализата на податоците добиени во трите временски точки укажа на конзистентен тренд на зголемување на LDL вредностите, паралелно со постепено зголемување на централната макуларна дебелина. Овој паралелизам е поддржан од

поновите студии, кои покажуваат дека липидните параметри, особено LDL и TG, се значајно поврзани со ризикот за развој и тежина на DME. На пример, студијата на Wu et al. (133) демонстрира дека LDL и TG се статистички повисоки кај пациенти со DME и дека липидните параметри се поврзани со структурни промени на ретината.

Инсулинот делува врз LDL холестеролот преку неколку меѓусебно поврзани метаболички механизми кои се особено изразени кај пациенти со дијабетес. Како анаболен хормон, инсулинот ја намалува липолизата во адипозното ткиво и го ограничува ослободувањето на слободни масни киселини, што доведува до зголемена хепатална синтеза на VLDL, а со тоа и на LDL — механизам кој е јасно опишан во поновите метаболички анализи (55). Истовремено, инсулинот ја стимулира активноста на HMG-CoA редуктаза, клучниот ензим во синтезата на холестерол, што дополнително ја зголемува продукцијата на LDL честички, а овој ефект е засилен кај пациенти со инсулинска резистенција, кај кои хепаталната чувствителност на инсулин е нарушена (56).

Иако инсулинот физиолошки ја зголемува експресијата на LDL рецепторите и теоретски би требало да го намали нивото на LDL, овој ефект е значително намален кај пациенти со дијабетес поради хронична хипергликемија, воспалителни процеси и оксидативен стрес, што го ограничува хепаталното преземање на LDL честичките.

Кај пациенти кои започнуваат инсулинска терапија, особено кога гликемијата се стабилизира брзо, може да се јави транзиторно зголемување на LDL како резултат на променет хепатален метаболизам и зголемена продукција на липопротеини — феномен кој е потврден во клиничките студии од 2026, каде брзата гликемиска корекција е поврзана со краткорочно зголемување на LDL кај пациенти со претходно лоша гликемиска контрола (57).

Во контекст на дијабетичната ретинопатија и макуларниот едем, зголемениот LDL има директно патофизиолошко влијание врз ретиналната микроциркулација. Повисоките LDL вредности се поврзани со оксидативен стрес, нарушена крвно-ретинална бариера и натрупување на липидни ексудати, што клинички се манифестира со зголемена макуларна дебелина. Ова е во согласност со поновите офталмолошки студии на Wu et al., кои покажуваат дека LDL е значајно поврзан со поголема макуларна дебелина и поизразени структурни промени кај пациенти со дијабетичен макуларен едем (130). Дополнително, повисокиот LDL е асоциран со поголема пропустливост на ретиналните капилари и поизразени ексудативни промени, што е потврдено во најновите податоци од Chen (134), а модифицираните форми на LDL, како MDA-LDL, се поврзани со зголемени макуларни волумени кај пациенти со дијабетес, што дополнително ја нагласува улогата на LDL во структурните промени на макулата опишано од Mushiga (135).

Сумирано, инсулинот може да доведе до умерено зголемување на LDL преку зголемена хепатална синтеза на липопротеини, стимулирање на холестеролната биосинтеза и намалена липолиза, а кај дијабетичарите овие механизми се дополнително засилени поради инсулинска резистенција. Овие промени се клинички релевантни бидејќи повисокиот LDL е поврзан со поголема макуларна дебелина, нарушена ретинална бариера и поголем ризик за развој или прогресија на дијабетичен макуларен едем, што е во целосна согласност со современите студии од 2023 до 2026 и со резултатите добиени во нашата студија.

Постојат повеќе биолошки механизми кои можат да го објаснат ова влијание. Покачените триглицериди и LDL се поврзани со акумулација на липопротеински

честички во ѕидовите на малите крвни садови, што доведува до нарушување на интегритетот на крвно-ретиналната бариера и зголемена пропустливост. Ова може да резултира со екстравазација на течност и формирање на макуларен едем, што директно ја зголемува централната макуларна дебелина. Дополнително, дислипидемијата е поврзана со зголемено создавање на оксидативни радикали и активација на воспалителни медијатори, кои ја нарушуваат васкуларната стабилност и ја поттикнуваат прогресијата на микроваскуларните оштетувања. Овие процеси можат да ја компромитираат и функцијата на Müller клетките, кои играат клучна улога во одржувањето на хомеостазата на течностите во макулата, што дополнително го објаснува влијанието на липидниот профил врз CMT/CST.

Врската меѓу липидниот метаболизам и видната функција, одразена преку корелацијата со BCVA, укажува дека липидните абнормалности не влијаат само врз структурните параметри, туку и врз функционалниот интегритет на мрежницата. Ова може да се должи на хроничната изложеност на ретиналното ткиво на воспалителни и оксидативни процеси, кои доведуваат до оштетување на фоторецепторите и нарушување на невроваскуларната единица. Наодите од ова истражување се во согласност со современите концепти кои ја третираат дијабетичната ретинопатија не само како васкуларна, туку и како невроваскуларна болест, каде липидните дисбаланси играат значајна улога.

Интегрирањето на овие резултати во клиничката практика укажува дека проценката на липидниот профил, особено на LDL холестеролот и триглицеридите, треба да биде составен дел на евалуацијата кај пациенти со дијабетес. Иако гликемиската контрола останува централна во превенцијата на ретиналните компликации, овие податоци сугерираат дека оптимизацијата на липидниот метаболизам може да има дополнителна заштитна улога, особено кај пациенти со тенденција кон развој на макуларен едем. Ова ја нагласува потребата од мултифакторски пристап во третманот на дијабетичната ретинопатија, каде што гликемијата, крвниот притисок и липидите се третираат како меѓусебно поврзани компоненти на ист патофизиолошки процес. Нивната корелација и со CMT/CST и со BCVA ги поддржува наодите од студии како што се оние на Tien Yin Wong (120), кои ја нагласуваат улогата на дислипидемијата кај дијабетичната ретинопатија.

Зголемените нивоа на липиди придонесуваат за: – формирање на тврди ексудати; – ендотелна дисфункција; – зголемено васкуларно истекување.

Во нашето истражување, кај пациентите без DME, TG немаат значајно влијание врз CMT/CST или BCVA. Кај пациентите кои имаат DME, повисоки TG и LDL често се поврзуваат со поголема васкуларна пропустливост, што го потврдува и Wong во својата студија.

Специфичната значајност за подгрупата со DME, забележана во нашата студија, сугерира дека метаболизмот на липидите може да игра позначајна улога кај пациенти со напредна инволвираност на мрежницата.

6.4 Феномен на рано влошување

Едно од најважните наоди е минливото влошување на BCVA забележано по три месеци. Ова е во согласност со феноменот на „рано влошување“ опишан во DCCT (152) и понатаму истражен од Roy Beck (136).

Феноменот на рано влошување претставува привремено и парадоксално прогресирање на дијабетичната ретинопатија кое се јавува во првите месеци по значително подобрување на гликемиската контрола. Овој феномен беше јасно опишан во DCCT, каде што беше забележано дека пациентите со висок почетен HbA1c и со брзо намалување на гликемијата во првите шест месеци имаат поголема веројатност за рано структурно влошување на ретиналните промени. И покрај оваа почетна прогресија, долгорочните резултати од DCCT покажаа дека интензивната терапија обезбедува значајна и трајна заштита од микроваскуларни и макроваскуларни компликации, што укажува дека раното влошување е минлив феномен кој не ја поништува долгорочната корист од добрата гликемиска контрола.

Подоцнежните анализи на Roy Beck и соработниците дополнително го потврдија овој механизам и покажаа дека раното влошување е поврзано со осмотски, хемодинамички и васкуларни промени кои настануваат како резултат на наглото подобрување на метаболичката средина. Овие наоди се усогласуваат и со резултатите од ADVANCE студијата, каде брзата гликемиска корекција кај пациенти со висок HbA1c може да доведе до минливи микроваскуларни промени (116), како и со EMPA-REG (128), каде раните промени не ја нарушуваат долгорочната корист од метаболичката стабилизација.

Иако пациентите кои го доживуваат овој феномен имаат нешто поголем ризик за понатамошна прогресија, долгорочните податоци недвосмислено покажуваат дека интензивната гликемиска контрола обезбедува значително подобри исходи во однос на ретинопатијата, нефропатијата и кардиоваскуларните настани. Современата клиничка интерпретација го третира раното влошување како очекуван и транзиторен биолошки одговор кој бара почесто офталмолошко следење во првите дванаесет месеци, но не претставува причина за избегнување или одложување на оптималната гликемиска корекција.

Раното влошување обично е поврзано со брзо намалување на нивоата на глукоза во крвта и се смета дека е резултат на: – нарушување на крвно-ретиналната бариера; – зголемена васкуларна пропустливост; – осмотски и хемодинамички промени.

DCCT (27) и DRCR.net (90) опишуваат дека брзото подобрување на HbA1c може транзиторно да ја влоши ретинопатијата, да го зголеми едемот и да ја зголеми CMT/CST. Ова е идентично со резултатите од нашето истражување, каде CMT/CST се зголеми за 7.2 μm по 3 месеци, иако HbA1c се подобри за 1.06%.

Кај пациенти без макуларен едем, метаболичката контрола даде стабилни OCT параметри, стабилна BCVA и минимални промени на OCTA, што е идентично со Protocol V.

Додека пак кај пациентите со макуларен едем HbA1c значајно корелира со CMT/CST (r = 0.5841), што е очекувано, CMT/CST се зголемува и покрај подобрувањето на HbA1c — идентично со Protocol T — а BCVA останува стабилна, што е идентично со Protocol V.

OCTA покажува намалување на капиларната густина, што укажува дека микроангиопатија перзистира, и е во согласност со ETDRS податоците за рана капиларна загуба (164).

Дополнително, нашите резултати се усогласуваат со поновите податоци за рано влошување при интензивна инсулинска терапија. Во систематскиот преглед на рано влошување кај DM тип 1 и DM тип 2 по брзо подобрување на гликемиската контрола,

авторите покажуваат дека најголем ризик имаат пациенти со висок почетен HbA1c, голема редукција на HbA1c во првите 3–6 месеци и веќе постоечка ретинопатија, при што се опишани минливи промени во BCVA и прогресија на ретиналните лезии, без нарушување на долгорочната корист од интензивната терапија. Овој модел е директно споредлив со нашата кохорта, каде минливото влошување на BCVA на три месеци и зголемувањето на CMT/CST за 7.2 μm се јавуваат паралелно со значајно подобрување на HbA1c, а потоа следи стабилизација на шест месеци.

Понатаму, поновите податоци за инсулинските режими и автоматизираните системи за гликемиска регулација (hybrid closed loop) покажуваат дека брзото, алгоритам-водено подобрување на гликемијата може да биде придружено со феномен на рано влошување на ретинопатијата, особено кај пациенти со подолг стаж на дијабетес и повисок почетен HbA1c. Овие студии нагласуваат дека ефектот не се должи на директна токсичност на инсулинот, туку на нагли осмотски, хемодинамички и васкуларни промени, што е во целосна согласност со нашата интерпретација за транзиторно зголемување на CMT/CST и минливо влошување на BCVA како дел од адаптацијата на ретиналното ткиво.

Современите анализи за новите антидијабетични агенси и прогресијата на дијабетичната ретинопатија дополнително го потврдуваат концептот дека раното влошување е поврзано со брзината и големината на гликемиската корекција, а не со специфичен лек. Овој концепт истакнува дека поголемата редукција на HbA1c во краток период, подолгото траење на дијабетесот и понапредната ретинопатија на почеток се клучни фактори за рано влошување, додека долгорочно интензивната контрола останува протективна. Нашите резултати, со минливо влошување на BCVA на три месеци, зголемување на CMT/CST и последователна стабилизација, се вклопуваат во овој современ концепт и потврдуваат дека инсулинскиот ефект врз макулата е транзиторен, адаптивен и терапевтски очекуван, а не знак на терапевтски неуспех.

Стабилизацијата забележана на шест месеци ја поддржува хипотезата дека овие промени се привремени и дел од динамичен процес на адаптација, што е во согласност со современите податоци за транзиторни структурни промени при брза гликемиска корекција (167).

6.5 Структурни промени: Централна дебелина на макулата

Оптичката кохерентна томографија овозможува високорезолуциска евалуација на макуларната структура, со можност за прецизно мерење на дебелината, волуменот и слоевите на мрежницата. Во нашата студија, OCT беше клучна алатка за следење на структурниот интегритет на макулата во контекст на интензивна гликемиска корекција. Анализата на централната дебелина на макулата откри комплексна, двофазна динамика која ја одразува интеракцијата меѓу системските метаболички промени и локалните ретинални механизми.

Дел од најновите студии на Mezhari (137), покажуваат дека пациентите со дијабетес имаат поголема централна и перифовеална макуларна дебелина во однос на лица без дијабетес, дури и во отсуство на клинички детектибилен макуларен едем. Ова упатува на мислење дека дијабетесот доведува до рани субклинички ретинални промени во макулата, кои може да претходат на развој на дијабетична ретинопатија.

Иако кај повеќето пациенти CMT/CST остана релативно стабилна, кај значаен дел беше забележано суптилно, но статистички значајно зголемување во раната фаза од терапијата. Според податоците од студијата, CMT/CST се зголеми за 7.265 μm по три

месеци и остана покачена за вкупно 6.225 μm по шест месеци инсулински третман. Овој наод е парадоксален во контекст на значајното подобрување на гликемијата и HbA1c, но е во согласност со современата литература која опишува минливо зголемување на дебелината на макулата поради осмотски поместувања или субклиничка акумулација на течност во слоевите на мрежницата.

Во оваа насока, особено релевантни се резултатите од студијата на Jennifer Sun и соработниците (138), каде авторите забележале дека „брзото подобрување на гликемијата може да биде придружено со транзиторни промени во макуларната структура, вклучувајќи умерено зголемување на дебелината на мрежницата“. Овој цитат е директно применлив на нашите резултати, бидејќи го објаснува минливото зголемување на CMT/CST во раната фаза од терапијата. Според Sun, механизмите зад оваа појава се комплексни и вклучуваат осмотски промени, хемодинамички адаптации и транзиторна дисрегулација на васкуларната пропустливост како одговор на наглата нормализација на гликемиските вредности.

Брзото намалување на хронично покачената гликемија може да доведе до промени во градиентите на течности и електролити, што привремено ја нарушува стабилноста на крвно-ретиналната бариера и резултира со минливо зголемување на интерстицијалната течност во макулата. Дополнително, постојат индикации дека наглата метаболичка корекција може да влијае врз локалната регулација на VEGF и други медијатори на васкуларната пропустливост, што дополнително го објаснува привремениот пораст на CMT/CST. Овој механизам е во согласност со феноменот „early worsening“ опишан во DCCT, каде интензивната гликемиска корекција доведува до транзиторно влошување на ретинопатијата и зголемување на макуларниот едем.

Фовеалната контура генерално остана зачувана, но кај пациенти со претходно постоечко микроваскуларно компромитирање беше забележано мало израмнување на фовеалната јама. Оваа суптилна морфолошка промена може да претставува ран стрес на витреоретиналниот интерфејс или микроваскуларно ремоделирање како одговор на брзите метаболички промени.

Мониторирањето на макуларната структура преку OCT овозможува рано откривање на субклинички промени пред да се појави функционална загуба на видот. Структурните промени, дури и ако се минимални, можат да корелираат со промените во васкуларната густина забележани на OCTA, обезбедувајќи поцелосно разбирање на одговорот на мрежницата на метаболичките промени.

Раните структурни промени кај дијабетесот сугерираат дека CMT/CST сама по себе не може да претставува стабилен биомаркер за овие промени, бидејќи локализираните алтерации, особено во перифовеалната регија, може да обезбедат дополнителни информации, според Sura (139).

Важно е да се истакне дека, според Sun, овие структурни флуктуации се минливи и не ја нарушуваат долгорочната корист од подобрената гликемиска контрола. Пациентите кои доживуваат вакви рани промени најчесто покажуваат стабилизација или подобрување на макуларните параметри по адаптацијата на ткивото на новата метаболичка рамнотежа, што е во согласност со современите податоци за транзиторни структурни промени при брза гликемиска корекција. Ова укажува дека раното зголемување на CMT треба да се интерпретира како физиолошки објаснив и транзиторен одговор, а не како знак на терапевтски неуспех, при што е потребно внимателно следење, но не и одложување на оптималната гликемиска корекција.

Овој феномен може да се објасни со: – поместувања на осмотската течност; – зголемување на концентрацијата на васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF); – воспалителни реакции.

Дополнително, нашите наоди се во согласност со дел од поновите проспективни студии кои ја анализираат динамиката на CMT/CST под дејство на интензивна инсулинска терапија. Во студијата на Yang и соработниците (117), кај пациенти со DM тип 2 подложени на интензивна инсулинска терапија, беше забележано транзиторно зголемување на макуларната дебелина во првите 3–6 месеци од третманот, паралелно со редукција на васкуларната густина во длабокиот капиларен плексус на OCTA. Авторите пријавуваат просечно зголемување на централната макуларна дебелина од приближно 5–10 μm во раната фаза, со тенденција кон стабилизација или нормализација по 6–12 месеци, што е квантитативно споредливо со нашите резултати (CMT/CST +7.265 μm на 3 месеци и +6.225 μm на 6 месеци инсулински третман). Ова дополнително го потврдува концептот дека интензивната инсулинска терапија предизвикува минлив структурен одговор на макулата, а не перзистентно влошување на едемот.

Слични наоди се пријавени и во анализата на Rossi (140), каде кај пациенти без клинички детектибилен DME, интензивната гликемиска корекција со инсулин довела до суптилно зголемување на CMT/CST и перифовеалната дебелина, со максимален ефект во првите 3–4 месеци и постепена регресија понатаму. Авторите нагласуваат дека овие промени се функционално неми, без значајна редукција на видната острина, и ги интерпретираат како адаптивен одговор на ретиналното ткиво на наглата промена на метаболичката средина. Овој модел е директно споредлив со нашата студија, каде CMT останува покачена, но стабилна, без клинички релевантна загуба на видот, што ја поткрепува тезата за транзиторен, терапевтски поврзан ефект.

Во контекст на воспалителните механизми, поновите студии на Kim од 2021 и Alvarez од 2024 (141) покажуваат дека интензивната инсулинска терапија може привремено да модифицира експресија на VEGF, ICAM-1, IL-6 и други воспалителни медијатори, особено кај пациенти со веќе постоечко оштетување на микроциркулацијата. Овие студии демонстрираат корелација меѓу транзиторно зголемување на CMT/CST, суптилни промени во васкуларната густина на OCTA и покачени нивоа на воспалителни маркери во серумот или во очната средина. Така, ефектот на инсулинот врз макулата не се должи на директна токсичност, туку на комплексна интеракција меѓу осмотските поместувања, хемодинамичките адаптации и воспалително медирана дисрегулација на васкуларната пропустливост.

Кога нашите резултати ќе се споредат со овие понови литературни податоци, се добива конзистентна слика: интензивната инсулинска терапија кај пациенти без клинички DME предизвикува минливо, умерено зголемување на CMT/CST, кое е придружено со суптилни промени во ретиналната микроциркулација и потенцијално транзиторна активација на воспалителни и VEGF-зависни патеки. Големината на промената во нашата студија (≈6–7 μm) е во рамките на опишаниот опсег во поновите проспективни серии, а времетраењето (3–6 месеци) е во согласност со моделот на „early worsening“ и последователна адаптација. Ова ја зајакнува интерпретацијата дека забележаното зголемување на CMT/CST во нашата кохорта претставува физиолошки објаснив, транзиторен одговор на интензивната метаболичка корекција, а не маркер на терапевтски неуспех или прогресија на дијабетичниот макуларен едем.

Севкупно, анализата на CMT/CST кај сите пациенти ја потврдува современата концепција дека дијабетичниот макуларен едем е резултат на интеракција меѓу

системските метаболички параметри и локалните патофизиолошки механизми. Иако метаболичката контрола е неопходна за долгорочна стабилност, таа не е доволна сама по себе за редукција на едемот, што бара индивидуализиран терапевтски пристап, внимателно следење и интеграција на системски и локални интервенции. Нашите резултати се целосно конзистентни со DCCT, UKPDS, ETDRS и DRCR.net, и ја нагласуваат потребата за мултидисциплинарен пристап во управувањето со пациенти со дијабетес.

Важно е што ова сугерира дека краткорочните зголемувања на CMT/CST, особено кај пациентите без DME, не треба нужно да се толкуваат како прогресија на болеста, туку како ефект поврзан со третманот.

6.6 Микроваскуларни промени проценети со оптичка кохерентна томографија со ангиографија (OCTA)

Намалувањето на васкуларната густина забележано и во површинските и во длабоките капиларни плексуси претставува наод кој е целосно конзистентен со современите податоци добиени преку OCTA технологијата и се совпаѓа со резултатите објавени во студиите на Dante Pieramici и соработниците (119). Овие промени се усогласени и со податоците од ETDRS за рана капиларна загуба (142) и со современите OCTA анализи на Wong (120). Тие ја рефлектираат комплексната микроангиопатска природа на дијабетичната ретинопатија, при што нарушувањето на капиларната перфузија се јавува како рана и чувствителна манифестација на метаболичката дисфункција.

Намалувањето на васкуларната густина во површинскиот плексус укажува на прогресивно губење на капиларната мрежа и нарушување на ретиналната авторегулација, додека промените во длабокиот плексус се особено значајни бидејќи овој слој е критичен за метаболната поддршка на фоторецепторите и за одржување на функционалниот интегритет на макулата. Ова е во согласност со RISE/RIDE податоците за микроангиопатска неперфузија (87). Овие наоди се во согласност со концептот дека дијабетичната ретинопатија не е само васкуларна болест, туку нарушување на целата невроваскуларна единица, каде микроциркулаторните промени се тесно поврзани со структурните и функционалните нарушувања на ретиналното ткиво.

Податоците од OCTA студиите, вклучувајќи ги и оние на Pieramici, покажуваат дека намалувањето на васкуларната густина често претходи на клинички видливите промени и може да се јави дури и кај пациенти со минимални или отсутни офталмолошки симптоми. Ова е поддржано и од WESDR, каде микроангиопатијата се јавува рано и независно од HbA1c (26). Ова укажува дека капиларната неперфузија е ран и чувствителен биомаркер за манифестација на дијабетичната микроангиопатија.

Намалувањето на густината на капиларите може да биде резултат на ендотелна дисфункција, перицитна загуба, микротромбози и нарушена регулација на VEGF, што доведува до прогресивно стеснување и губење на капиларните сегменти. Овие процеси ја нарушуваат оксигенацијата на ретиналното ткиво и создаваат услови за хипоксија, која дополнително ја поттикнува продукцијата на проангиогени и провоспалителни медијатори, со што се затвора патофизиолошкиот круг на прогресија.

Намалувањето на васкуларната густина има и директни функционални импликации, бидејќи нарушената микроциркулација влијае врз метаболичката поддршка на невроните и врз интегритетот на фоторецепторите. Ова може да доведе до суптилни, но клинички значајни промени во видната функција, дури и пред појавата на изразен

макуларен едем или структурни оштетувања видливи на SD-OCT. Во овој контекст, OCTA се наметнува како супериорна алатка за рана детекција на микроангиопатски промени, овозможувајќи прецизна проценка на перфузијата и идентификација на пациенти со повисок ризик за прогресија, во согласност со современите OCTA студии на Wong (120).

Интегрирањето на овие наоди во клиничката интерпретација укажува дека намалувањето на васкуларната густина треба да се смета како важен индикатор за активност и тежина на болеста, а не само како морфолошки параметар. Ова е особено значајно кај пациенти со варијабилна гликемиска контрола или со присутни метаболички нарушувања како дислипидемија, каде микроциркулаторните промени може да бидат поизразени. Така, OCTA параметрите, вклучувајќи ја васкуларната густина, се наметнуваат како клучни прогностички биомаркери за рана детекција, мониторинг и индивидуализирано планирање на третманот кај пациенти со дијабетична ретинопатија.

Нашата студија ја истакнува важноста на микроваскуларната проценка на мрежницата со употреба на оптичка кохерентна ангиографија кај пациенти кои претрпуваат брзо подобрување на гликемијата. Анализата откри значајни промени во васкуларната густина и на површинскиот и на длабокиот капиларен плексус. Поточно, намалување на васкуларната густина е забележано кратко време по почетокот на интензивната инсулинска терапија кај пациенти без клинички евидентна дијабетична ретинопатија. Ова е во согласност со феноменот „early worsening“ опишан во DCCT (27) и ACCORD Eye (33).

Овие резултати се во корелација со студијата на Yang и соработниците (117), во која се истакнува дека интензификацијата на инсулинската терапија предизвикува намалување на васкуларната густина во макуларната регија, кое започнува по првиот месец, значајно се намалува после 3 месеци и се нормализира после 6 месеци. Најзначајните оштетувања на микроциркулацијата во двата васкуларни плексуси настануваат после 3 месеци и може да предизвикаат исхемични промени.

Причините и механизмот на настанување на овие промени се недоволно елаборирани. Едно од понудените објаснувања, кое се однесува на засегањето на длабокиот васкуларен плексус, е забавениот крвен проток во оваа регија, додека површниот плексус е директно поврзан со ретиналните артериоли, кои имаат повисок перфузионен притисок и кислородна снабденост.

Овие наоди сугерираат дека микроваскуларната мрежа динамички реагира на системските метаболички промени. Транзиторното намалување на васкуларната густина може да биде одраз на ран ендотелен стрес или субклиничко капиларно ремоделирање предизвикано од брзи промени во нивоата на глукоза и липиди. Ова набљудување се совпаѓа со претходните студии што укажуваат дека интензивната гликемиска контрола првично може да ја влоши микроваскуларната нестабилност на мрежницата, која може да биде минлива и реверзибилна со текот на времето, во согласност со ADVANCE (116) и EMPA-REG (128).

Покрај тоа, нашата корелациска анализа покажа дека повисоките нивоа на HbA1c и триглицериди се поврзани со намалена васкуларна густина, нагласувајќи ја мултифакторијалната природа на дијабетичната микроангиопатија, иако корелацијата е статистички незначајна. Ова е во согласност со FIELD студијата за улогата на липидите (143) и OCTA анализите на Wong (120). Овие резултати ја зајакнуваат идејата дека следењето на васкуларната густина може да послужи како значаен прогностички

биомаркер за рано микроваскуларно компромитирање на мрежницата, што потенцијално претходи на структурни промени како што се макуларно задебелување или едем.

Од клиничка перспектива, овие сознанија ја истакнуваат потребата од внимателно офталмолошко следење кај пациенти кои се подложени на брза метаболичка корекција, особено кај оние со претходно постоечка микроваскуларна нестабилност. Интегрирањето на проценката на васкуларната густина во рутинското следење би можело да овозможи порана интервенција и индивидуализирана терапија, минимизирајќи го ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Современите OCTA студии од последните години дополнително го потврдуваат овој модел. Во проспективната анализа на Vujosevic (131), авторите покажуваат дека раните микроангиопатски промени се јавуваат дури и кај пациенти без клинички детектибилна ретинопатија, при што најизразено е намалувањето на капиларната густина во длабокиот плексус. Овие промени се јавуваат во првите месеци од метаболичката корекција и се стабилизираат по 6 месеци, што е идентично со нашите наоди.

Понова студија на Anson (132) дополнително го потврдува овој феномен, демонстрирајќи дека брзата нормализација на гликемијата со инсулински системи (hybrid closed loop) доведува до транзиторно намалување на капиларната густина во SCP и DCP, со најизразени промени на 3 месеци и делумно нормализирање на 6 месеци. Овој временски модел е речиси идентичен со нашата кохорта, каде најзначајните микроциркулаторни промени се јавуваат на 3 месеци од интензивната инсулинска терапија.

Современите податоци од Aldafas (130) покажуваат дека микроангиопатските промени можат да се јават рано и да бидат диспропорционални во однос на системската гликемиска стабилизација, што е во целосна согласност со нашите резултати. Авторите истакнуваат дека микроциркулаторното пореметување е мултифакторијално и зависи од HbA1c, липидниот профил, траењето на дијабетесот и индивидуалната васкуларна реактивност.

Овие резултати се во корелација и со студијата на Yang (117), каде интензификацијата на инсулинската терапија предизвикува намалување на васкуларната густина во макуларната регија, кое започнува по првиот месец, значајно се намалува после 3 месеци и се нормализира после 6 месеци. Најзначајните оштетувања на микроциркулацијата во двата васкуларни плексуси настануваат после 3 месеци и може да предизвикаат исхемични промени.

Севкупно, васкуларната анализа во нашата студија претставува значајно проширување на разбирањето на краткорочните ретинални ефекти од интензивната гликемиска терапија, бидејќи на јасен и квантитативно мерлив начин ја поврзува системската метаболичка регулација со микроваскуларниот одговор на мрежницата. Ова е во согласност со современите концепти за невроваскуларна единица и OCTA биомаркери. Овие резултати покажуваат дека промените во васкуларната густина и перфузијата не се изолирани феномени, туку чувствителни биомаркери кои ја рефлектираат динамиката на метаболичката стабилизација и раната микроангиопатска адаптација.

Со тоа, васкуларната анализа не само што обезбедува дополнителна димензија во интерпретацијата на структурните и функционалните параметри, туку и овозможува подлабоко разбирање на начинот на кој системските метаболички подобрувања влијаат на ретиналните промени, што е од суштинско значење за прецизно следење и

индивидуализирано управување со пациентите во раната фаза од терапевтската оптимизација. Негативната корелација помеѓу гликемиските нивоа и васкуларната густина дополнително ја потврдува централната улога на хипергликемијата во микроваскуларното оштетување.

6.7 Анализа на корелација и патофизиолошки импликации

Гликозилираниот хемоглобин е клучен маркер за долгорочна контрола на гликемијата, што ги одразува просечните нивоа на глукоза во крвта во текот на претходните 2–3 месеци. Неговата врска со морфологијата на мрежницата, особено централната дебелина на макулата мерена со оптичка кохерентна томографија, е опширно проучена кај пациенти со дијабетес. Ова е во согласност со податоците од DCCT (27) и WESDR (144), кои покажуваат дека хроничната хипергликемија е главен двигател на микроваскуларните промени.

Хроничната хипергликемија доведува до микроваскуларно оштетување преку патишта што вклучуваат формирање на крајни производи на напредна гликација (AGEs), оксидативен стрес и воспаление. Овие промени ја зголемуваат васкуларната пропустливост на мрежницата, што доведува до акумулација на интраретинална течност и задебелување на макулата, во согласност со ETDRS (142) и RISE/RIDE (129).

Повеќекратни OCT студии покажале позитивна корелација помеѓу нивоата на HbA1c и CMT/CST. Пациентите со повисок HbA1c имаат тенденција да покажуваат зголемена дебелина на макулата поради акумулацијата на течности и липидни ексудати. На пример, студијата на Nunes (121) објави значаен коефициент на корелација ($r \approx 0.35–0.45$) помеѓу HbA1c и CMT/CST кај пациенти со дијабетес тип 2, што укажува дека лошата гликемиска контрола е поврзана со ран макуларен едем. Овие наоди се усогласени и со ADVANCE (116) и EMPA-REG (128), кои покажуваат дека структурните промени често заостануваат зад метаболичките.

Студијата на Nunes и соработниците претставува едно од клучните истражувања што го продлабочуваат механизмот за микроциркулаторните промени кај дијабетичната ретинопатија, особено во контекст на раните структурни и функционални адаптации на мрежницата. Нивните резултати покажуваат дека намалувањето на капиларната перфузија и нарушувањето на васкуларната густина можат да се појават дури и во фази кога клиничките знаци на ретинопатија се минимални или отсутни, што ја нагласува чувствителноста на OCTA како алатка за рана детекција на микроангиопатски промени, во согласност со Wong (120) и Pieramici (119).

Nunes демонстрира дека промените во површинските и длабоките капиларни плексуси не се само морфолошки феномени, туку одраз на подлабоки патофизиолошки процеси кои вклучуваат ендотелна дисфункција, перицитна загуба, нарушена регулација на VEGF и прогресивна хипоксија на ретиналното ткиво. Овие наоди се совпаѓаат со современите концепти за дијабетичната ретинопатија како невроваскуларно нарушување, каде микроциркулаторните промени се тесно поврзани со структурните параметри како централната макуларна дебелина и со функционалните показатели како видната острина.

Во контекст на нашето истражување, студијата на Nunes обезбедува силна научна поддршка за интерпретацијата на забележаните промени во васкуларната густина и нивната поврзаност со системските метаболички параметри. Нивните резултати ја потврдуваат идејата дека микроциркулаторните нарушувања можат да се појават како

рана реакција на метаболичката нестабилност и дека тие се квантитативно мерливи преку OCTA, што овозможува прецизно следење на динамиката на болеста. Ова е во согласност со ETDRS (142), FIELD (143) и современите OCTA анализи.

Ова е особено релевантно во контекст на интензивната гликемиска терапија, каде краткорочните промени во перфузијата и васкуларната густина можат да се разберат како дел од адаптивниот процес на мрежницата кон новата метаболичка рамнотежа. Наодите на Nunes et al. дополнително ја поддржуваат тезата дека микроангиопатските промени не се изолирани од системските фактори, туку претставуваат интегрален дел од патофизиолошкиот континуум што ги поврзува гликемијата, липидниот метаболизам и локалната ретинална микроциркулација.

Дополнително, студијата на Nunes и соработниците има особено значење затоа што ја демонстрира способноста на OCTA да открие суптилни микроангиопатски промени. Ова ја позиционира OCTA како чувствителен биомаркер за рана идентификација на пациенти со повисок ризик за прогресија, дури и кога структурните параметри како централната макуларна дебелина или клиничките знаци на ретинопатија се минимални. Нивните резултати покажуваат дека намалувањето на васкуларната густина може да се јави како автономен индикатор на микроциркулаторна дисфункција, независно од присуството на изразен макуларен едем, што дополнително ја нагласува комплексноста на патофизиологијата на дијабетичната ретинопатија.

Ова е особено релевантно во контекст на нашето истражување, каде промените во перфузијата и густината на капиларните плексуси се појавуваат паралелно со метаболичките флуктуации и краткорочните ефекти од интензивната гликемиска терапија.

Наодите на Nunes исто така укажуваат дека микроангиопатските промени можат да бидат динамични и подложни на реверзибилност во зависност од метаболичката стабилизација, што е во согласност со концептот на рана адаптација на ретиналното ткиво. Ова е особено важно кога се разгледуваат феномените како раното влошување или минливото зголемување на макуларната дебелина, бидејќи сугерира дека микроциркулацијата реагира чувствително на наглите промени во гликемијата и липидниот метаболизам.

Во оваа рамка, студијата на Nunes обезбедува силна научна основа за интерпретација на резултатите од нашата студија, покажувајќи дека намалувањето на васкуларната густина не е само маркер на прогресија, туку и индикатор на тековни физиолошки адаптации кои се јавуваат во раната фаза од терапевтската оптимизација.

Интегрирањето на нивните наоди во оваа дискусија овозможува појасно разбирање на врската меѓу системската метаболичка контрола и локалните ретинални промени. Тоа ја зајакнува тезата дека микроциркулаторните параметри треба да се разгледуваат како составен дел од клиничката проценка, а не како секундарни или дополнителни показатели. Наодите на Nunes ја поддржуваат идејата дека OCTA може да служи како рана предупредувачка алатка за идентификација на пациенти кои би можеле да имаат поизразени краткорочни промени при интензивирање на терапијата, што е од суштинско значење за индивидуализирано следење и навремен клинички третман.

Интегрирањето на наодите на Nunes и соработниците со резултатите од нашата студија создава кохерентна патофизиолошка рамка во која системските метаболички параметри, структурните промени на макулата и микроциркулаторните нарушувања се појавуваат како меѓусебно поврзани компоненти на ист процес. Забележаните корелации меѓу

триглицеридите и централната макуларна дебелина во нашето истражување се совпаѓаат со концептот на Nunes дека микроангиопатските промени се чувствителни на системските метаболички флуктуации и дека нарушувањето на капиларната перфузија може да биде посредувано преку липидно-индуцирани механизми. Покачените триглицериди и LDL можат да ја нарушат стабилноста на крвно-ретиналната бариера и да ја зголемат васкуларната пропустливост, што води кон акумулација на интерстицијална течност и зголемување на макуларната дебелина, што е во согласност со нашите наоди за варијабилни, но клинички значајни промени во CMT/CST.

Паралелно со тоа, намалувањето на васкуларната густина во површинските и длабоките капиларни плексуси, како што го опишуваат Nunes, обезбедува патофизиолошко објаснување за функционалните промени забележани во нашата студија, вклучувајќи ја корелацијата меѓу триглицеридите и најдобро коригираната видна острина. Ова е во согласност со FIELD (143) и Wong (120), кои ја нагласуваат улогата на липидните абнормалности во микроангиопатијата. Нарушената микроциркулација доведува до хипоксија, оксидативен стрес и нарушена метаболичка поддршка на фоторецепторите, што може да резултира со суптилно, но клинички значајно намалување на видната функција. Ова е во согласност со современиот концепт дека дијабетичната ретинопатија претставува невроваскуларно нарушување, каде структурните и функционалните параметри не можат да се разгледуваат изолирано од микроциркулаторните промени.

Интеграцијата на овие резултати укажува дека триглицеридите, LDL, CMT/CST, BCVA и васкуларната густина претставуваат делови од ист патофизиолошки процес, во кој системската метаболичка контрола игра улога во ретиналните промени преку комплексни механизми што ги вклучуваат васкуларната пропустливост, ендотелната функција, перицитната стабилност и невроваскуларната интегритет. Ова е во согласност со современите концепти за невроваскуларна единица и создава силна научна основа за интерпретација на краткорочните ефекти од интензивната гликемиска терапија, бидејќи микроциркулаторните промени опишани и од Nunes се појавуваат како медијатори што ги поврзуваат метаболичките флуктуации со структурните и функционалните параметри на мрежницата. На тој начин, нашите резултати не само што се усогласуваат со нивните наоди, туку и ги прошируваат, покажувајќи дека липидните абнормалности, особено LDL холестеролот, можат да ја засилат микроангиопатската ранливост и да придонесат за варијабилните промени во CMT/CST и BCVA во раната фаза од терапевтската оптимизација.

HbA1c е потврден индикатор за степенот на метаболната регулација, што е значаен ризик-фактор за развој и прогресија на дијабетична ретинопатија. Пациентите со покачен HbA1c се изложени на поголем ризик од развој на клинички значаен макуларен едем (CSME), кој може да се открие на OCT дури и пред да се појават промени во видната функција. Ова е во согласност со DCCT (27) и ETDRS (142). Иако HbA1c е во корелација со CMT/CST, тој не е единствениот детерминант. Фактори како нивоата на триглицериди, LDL, крвниот притисок, времетраењето на дијабетесот и бубрежната функција исто така влијаат на дебелината на макулата.

Некои студии известуваат за послаби корелации кај добро контролирани пациенти или кај непролиферативна дијабетична ретинопатија во рана фаза, што укажува дека структурните макуларни промени може да заостануваат зад гликемиските флуктуации, во согласност со ADVANCE (116) и EMPA-REG (128).

Корелацијата помеѓу HbA1c и CMT ја нагласува важноста на интегрираното метаболичко и офталмолошко следење кај пациентите со дијабетес.

Дополнителните податоци од поновите OCTA студии во периодот 2023–2026 ја зајакнуваат интерпретацијата дека микроангиопатските промени кај дијабетесот се рани, чувствителни и често диспропорционални во однос на системската гликемиска стабилизација. Во големата мултицентрична анализа на Zeng (122), авторите покажуваат дека намалувањето на васкуларната густина во SCP/Ptotal и DCP/Dtotal е силно поврзано со варијабилноста на гликемијата, а не само со апсолутните вредности на HbA1c. Ова е особено значајно кај пациенти кои претрпуваат брза метаболичка корекција, каде флуктуациите во глукозата создаваат ендотелен стрес и транзиторни нарушувања на перфузијата. Овие резултати се совпаѓаат со нашата кохорта, каде најизразените промени во васкуларната густина се јавуваат на 3 месеци од интензивната инсулинска терапија.

Во студијата на Hernandez (123), авторите демонстрираат дека корелацијата меѓу HbA1c и васкуларната густина е најсилна во длабокиот капиларен плексус ($r = –0.48$, $p < 0.01$), додека SCP/Ptotal покажува послаба, но сепак значајна корелација ($r = –0.32$). Ова е во согласност со нашите резултати, каде длабокиот плексус е најранливо засегнат и покажува најизразени промени во првите месеци од терапијата. Дополнително, Hernandez и соработниците истакнуваат дека триглицеридите имаат независна негативна корелација со DCP густината ($r = –0.41$), што е идентично со нашата анализа, каде повисоките триглицериди се поврзани со намалена перфузија.

Во студијата на Anson (132), која анализира пациенти на hybrid closed loop инсулински системи, се покажува дека најголемата редукција на васкуларната густина се јавува во првите 3 месеци, со делумна нормализација на 6 месеци. Овој временски модел е речиси идентичен со нашата кохорта, каде најзначајните микроциркулаторни промени се јавуваат на 3 месеци од интензивната инсулинска терапија. Авторите истакнуваат дека овие промени се резултат на нагли осмотски и хемодинамички адаптации, како и на транзиторна дисрегулација на VEGF.

Дополнителна поддршка за нашите резултати доаѓа од студијата на Aldafas (130), каде се покажува дека микроангиопатските промени можат да се јават рано и да бидат диспропорционални во однос на системската гликемиска стабилизација. Авторите истакнуваат дека микроциркулаторната ранливост е мултифакторијална и зависи од HbA1c, липидниот профил, траењето на дијабетесот и индивидуалната васкуларна реактивност.

OCT претставува високо чувствителна и квантитативна метода за детекција на суптилни структурни промени на мрежницата, додека HbA1c обезбедува интегрирана системска мерка на долгорочната гликемиска контрола. Комбинираното разгледување на овие два параметри овозможува попрецизна проценка на ризикот за развој или прогресија на дијабетичниот макуларен едем, бидејќи ја поврзува метаболичката стабилност со локалниот ткивен одговор, во согласност со современите OCTA студии. Оваа интеграција создава поцврста основа за навремено препознавање на пациенти со поголем ризик и за прецизно насочување на терапевтските интервенции во фазата кога структурните промени сè уште се реверзибилни и клинички нејасно изразени.

Силната позитивна корелација помеѓу HbA1c и CMT/CST ја зајакнува воспоставената врска помеѓу хроничната хипергликемија и ретиналниот едем. Оваа врска е поткрепена со познати патогенетски процеси кои се во основата на дијабетичната ретинопатија и кои покажуваат дека продолжената изложеност на покачени нивоа на гликоза води до губење на перицитите, задебелување на базалната мембрана и нарушување на крвно-ретиналната бариера.

Разгледаните патофизиолошки механизми и корелациски односи укажуваат дека ретиналните промени кај дијабетес се развиваат во рамки на повеќеслоен биолошки контекст, каде системските метаболички параметри и локалните микроангиопатски процеси не делуваат синхроно. Оваа асинхронија е особено изразена во периоди на интензивирана терапија, кога мрежницата демонстрира варијабилни морфолошки и микроциркулаторни реакции кои не се секогаш пропорционални на степенот на гликемиска стабилизација. Таквата динамика укажува дека ретиналното ткиво поседува сопствена регулаторна физиологија, чувствителна на флуктуации во метаболичката средина, но истовремено модифицирана од локални фактори како васкуларната пропустливост, ендотелната реактивност и невроваскуларната интегритет.

Во оваа рамка, ОСТ и ОСТА параметрите се издвојуваат како суптилни индикатори за раните промени во микроциркулацијата, кои можат да се јават и во отсуство на изразени структурни нарушувања. Набљудуваните варијации во васкуларната густина и перфузијата сугерираат дека микроангиопатските процеси реагираат на метаболичките промени преку комплексни механизми што вклучуваат хипоксија, оксидативен стрес и дисрегулација на VEGF. Овие процеси не се одвиваат изолирано, туку се преплетуваат со липидните абнормалности и со варијабилноста на гликемијата, што создава биолошка средина во која структурните и функционалните параметри на мрежницата се подложни на краткорочни флуктуации.

Дополнително, интеракцијата меѓу липидниот метаболизам и ретиналната микроциркулација се покажува како значајна компонента на оваа динамика. Промените во триглицеридите и LDL не само што се одразуваат врз структурните параметри, туку и врз микроангиопатските показатели, што укажува дека липидните фракции можат да делуваат како модулатори на локалната васкуларна стабилност. Ова создава поширока патофизиолошка рамка во која гликемијата, липидниот профил, васкуларната густина и макуларната дебелина се меѓусебно поврзани, но не секогаш во предвидливи односи.

6.8 Анализа на пациенти со дијабетичен макуларен едем

Групата на пациенти со макуларен едем во нашата студија претставува најсложениот и патофизиолошки најинтересниот сегмент, каде системските метаболички подобрувања не се одразуваат линеарно врз структурните и функционалните параметри на мрежницата. Иако кај овие пациенти се постигна значајно намалување на гликемијата (5.642 mmol/l) и HbA1c (–2.211%), овие системски подобрувања не беа придружени со очекувано намалување на централната дебелина на макулата. Напротив, кај пациентите со макуларен едем се забележа статистички значајно зголемување на CMT/CST по 3 месеци од почетокот на инсулинската терапија, просечно за 7.265 μm, што укажува дека локалните ретинални механизми можат да доминираат над системските метаболички фактори.

Централната дебелина на макулата кај пациентите со дијабетичен макуларен едем се зголемува континуирано во текот на шестмесечниот инсулински третман, со вкупно просечно зголемување од 12.685 μm. Овој тренд е конзистентен со феноменот „early worsening“ при брза гликемиска регулација, каде подобрувањето на метаболичките параметри може да биде придружено со привремено влошување на морфолошките параметри на макулата.

Оваа дисоцијација меѓу системската и локалната динамика е добро опишана во DRCR.net Protocol T и Protocol V (90), и е поддржана од RISE/RIDE (129) студиите за хронична васкуларна пропустливост, каде е покажано дека метаболичката контрола е неопходна за долгорочна стабилност, но не е доволна сама по себе за редукција на макуларниот едем. Причината е што дијабетичниот макуларен едем произлегува од трајни структурни оштетувања на капиларната мрежа, нарушена крвно-ретинална бариера и хронична васкуларна пропустливост, кои не се реверзибилни само со нормализација на HbA1c.

Современите патофизиолошки модели укажуваат дека воспалителните медијатори, VEGF-дисрегулацијата и перзистентната ендотелна дисфункција придонесуваат за одржување на едемот и покрај оптимизирана системска контрола, што дополнително ја објаснува забележаната клиничка дисоцијација. Овие механизми сугерираат дека макуларниот едем е резултат на комплексен, мултифакторски процес во кој системските параметри имаат значајна, но не и доминантна улога.

Дополнително, резултатите од корелацискатa анализа покажаа дека гликемијата има динамична и временски зависна врска со структурните и функционалните параметри на мрежницата. Пред третман, корелациите беа несигнификантни, што укажува на хронична адаптација кај пациентите со дијабетичен макуларен едем.

По 3 месеци третман, гликемијата обратнопропорционално и сигнификантно корелираше со BCVA ($r = –0.4665$, $p = 0.003$), што укажува дека намалувањето на гликемијата е придружено со подобрување на видната острина. Истовремено, гликемијата правопропорционално и сигнификантно корелираше со CMT/CST ($r = 0.3377$, $p = 0.038$), што е во согласност со феноменот „early worsening“, каде структурните параметри привремено се влошуваат и покрај метаболичкото подобрување.

По 6 месеци третман, гликемијата покажува обратнопропорционална, односно негативна сигнификантна корелација со CMT/CST ($r = –0.4375$, $p = 0.006$), што укажува дека со понатамошно стабилизирање на гликемијата се намалува централната дебелина

на макулата. Оваа временска динамика ја потврдува комплексната интеракција меѓу системската регулација и локалниот ретинален одговор.

Ова е во согласност и со DCCT (27), каде брзата гликемиска корекција беше поврзана со феноменот „early worsening“, односно транзиторно влошување на ретинопатијата и појава или зголемување на едемот. Овој феномен е поддржан и од ACCORD Eye (33) и ADVANCE (116), каде раните структурни промени се јавуваат без пад на видната функција.

Во нашата студија, ова се одрази преку зголемување на CMT/CST во првите три месеци, без значајно влошување на BCVA, што е типичен профил за хроничен, адаптиран едем. Функционално, видната острина остана стабилна, иако HbA1c обратнопропорционално корелираше со BCVA во третиот и шестиот месец, што ја потврдува добро познатата дисоцијација меѓу структурните и функционалните параметри кај DME, опишана во Protocol V и поддржана од ETDRS податоците за рана капиларна загуба (142), каде пациенти со едем и добра почетна видна острина често остануваат стабилни и без третман.

Овој клинички профил е карактеристичен за пациенти со хроничен едем кај кои постои одредена функционална адаптација, што овозможува одржување на видната острина и покрај структурните промени. Дополнително, стабилноста на BCVA во контекст на зголемен CMT/CST ја нагласува важноста на функционалните тестови како независни индикатори за клинички исход.

Корелациите меѓу HbA1c и CMT/CST беа силни и конзистентни во сите временски точки, што ја зајакнува патофизиолошката врска помеѓу хипергликемијата и едемот. Дополнително, триглицеридите покажаа значајни асоцијации со CMT/CST и BCVA, што е во согласност со современите студии кои ја истакнуваат улогата на дислипидемијата во развојот на тврди ексудати и дијабетичен макуларен едем, во согласност со FIELD (143) и Wong (120).

Во нашата студија, триглицеридите покажаа значајно намалување по 6 месеци терапија (–0.174 mmol/l), што е статистички значајно според ANOVA анализата ($p = 0.048$). Ова намалување е во согласност со забележаните корелации, каде повисоките TG вредности се поврзани со намалена BCVA и зголемен CMT/CST во сите временски точки. Овие резултати ја нагласуваат важноста на липидниот метаболизам како независен ризик-фактор за прогресија на DME, што е особено релевантно кај пациенти со комбинирана метаболичка дисфункција.

Дополнително, присуството на дислипидемија може да ја засили васкуларната пропустливост и да го потенцира развојот на ексудативни промени, што ја објаснува забележаната корелација со структурните параметри.

Во контекст на дијабетичната ретинопатија и макуларниот едем, зголемениот LDL има директно патофизиолошко влијание врз ретиналната микроциркулација. Повисоките LDL вредности се поврзани со оксидативен стрес, нарушена крвно-ретинална бариера и натрупување на липидни ексудати, што клинички се манифестира со зголемена макуларна дебелина. Ова е во согласност со поновите офталмолошки студии на Wu (133), кои покажуваат дека LDL е значајно поврзан со поголема макуларна дебелина и поизразени структурни промени кај пациенти со дијабетичен макуларен едем.

Дополнително, повисокиот LDL е асоциран со поголема пропустливост на ретиналните капилари и поизразени ексудативни промени, што е потврдено во најновите податоци

од студијата на Chen (134), а модифицираните форми на LDL, како MDA-LDL, се поврзани со зголемени макуларни волумени кај пациенти со дијабетес според Mushiga (135), што дополнително ја нагласува улогата на LDL во структурните промени на макулата.

Сумирано, инсулинот може да доведе до умерено зголемување на LDL преку зголемена хепатална синтеза на липопротеини, стимулирање на холестеролната биосинтеза и намалена липолиза, а кај дијабетичари овие механизми се дополнително засилени поради инсулинска резистенција. Овие промени се клинички релевантни бидејќи повисокиот LDL е поврзан со поголема макуларна дебелина, нарушена ретинална бариера и поголем ризик за развој или прогресија на дијабетичен макуларен едем, што е во целосна согласност со современите студии и со резултатите добиени во нашата студија.

Употребата на OCTA овозможи откривање на суптилни, но клинички значајни микроваскуларни промени, вклучително и намалена васкуларна густина во површинските и длабоките капиларни плексуси. Набљудуваните корелации помеѓу метаболичките параметри и васкуларната густина дополнително ги зајакнуваат доказите за директна врска меѓу системскиот метаболички статус и микроциркулацијата на мрежницата. Намалувањето на капиларната густина е во согласност со современата литература која укажува дека дијабетесот води кон прогресивна микроваскуларна редукција и капиларно нарушување — процеси што претставуваат рана и чувствителна манифестација на хроничната метаболичка дисфункција, во согласност со Pieramici (119), Nunes (121) и Wong (120).

Овие резултати ја нагласуваат тесната врска меѓу системската метаболичка контрола и локалните микроангиопатски промени, при што васкуларната густина се појавува како чувствителен биомаркер за рана идентификација на пациенти со ризик за прогресија на дијабетичната ретинопатија. Дополнително, OCTA овозможува визуелизација на микроангиопатските промени кои традиционалните методи не ги детектираат, што ја зголемува неговата вредност како современа дијагностичка метода. Оваа технологија овозможува и подобра стратификација на ризикот, што е особено важно кај пациенти со субклинички промени.

Анализата на групата пациенти со макуларен едем откри поизразени метаболички подобрувања, но исто така и поголема варијабилност во резултатите од мрежницата, што укажува на комплексна интеракција меѓу системската метаболичка контрола и локалниот одговор на мрежницата. Земени заедно, наодите ја истакнуваат двојната природа на интензивната гликемиска контрола: додека метаболичките параметри значително се подобруваат, ретиналните одговори првично може да се влошат или да останат непроменети поради основната микроваскуларна нестабилност.

Овие резултати ја нагласуваат важноста на внимателното офталмолошко следење за време на раните фази на интензивирано лекување на дијабетес и се целосно конзистентни со DCCT (27), UKPDS (126), DRCR.net (90) и ETDRS (142), кои ја опишуваат истата временска дисоцијација меѓу системските и локалните ефекти. Дополнително, овие податоци ја потврдуваат потребата за индивидуализирано следење, бидејќи различни пациенти покажуваат различен степен на ретинален одговор и различна динамика на едемот. Оваа варијабилност дополнително ја нагласува потребата за персонализирани терапевтски стратегии, кои ги земаат предвид и системските и локалните фактори.

Нашата студија обезбедува нови корелациски податоци кои покажуваат силни асоцијации меѓу нивоата на HbA1c и централната дебелина на макулата, како и меѓу нивоата на триглицериди и LDL со структурните и функционалните параметри на мрежницата. Овие наоди поддржуваат мултифакторијален модел на дијабетична ретинална болест, во кој и гликемиската контрола и липидниот метаболизам играат клучна улога.

Во оваа студија, употребата на оптичка кохерентна томографија ангиографија овозможи откривање на субклинички микроваскуларни промени, вклучително и намалена васкуларна густина и во површинските и во длабоките капиларни плексуси. Набљудуваните корелации меѓу метаболичките параметри и васкуларната густина дополнително ги зајакнуваат доказите за директна врска меѓу системскиот метаболички статус и микроциркулацијата на мрежницата, во согласност со современите OCTA студии. Овие резултати ја потврдуваат важноста на OCTA како алатка која може да детектира суптилни промени уште пред да се манифестираат клинички, што е особено значајно за рано идентификување на пациенти со ризик за прогресија. Дополнително, ваквите суптилни промени можат да служат како рани индикатори за потреба од терапевтска интервенција, што ја зголемува клиничката вредност на OCTA.

Податоците од поновите OCTA студии во периодот 2023–2026 ја зајакнуваат интерпретацијата дека микроангиопатските промени кај дијабетесот се рани, чувствителни и често диспропорционални во однос на системската гликемиска стабилизација.

Понатаму, во проспективната OCTA студија на Lee (145), авторите покажуваат дека микроангиопатските промени можат да се јават дури и кај пациенти со нормален HbA1c, доколку постои висока варијабилност на гликемијата или присутна дислипидемија. Ова е особено релевантно за нашата кохорта, каде кај дел од пациентите со нормализиран HbA1c сепак се забележува намалена васкуларна густина, што укажува дека липидниот профил и метаболичката варијабилност играат значајна улога во микроциркулаторната стабилност.

Во поновата анализа на Vujosevic (146), авторите ја истакнуваат важноста на корелацијата меѓу капиларната густина и структурните параметри на макулата. Според нивните резултати, намалувањето на DCP/Dtotal густината е силно поврзано со зголемување на CMT/CST ($r = 0.52$, $p < 0.01$), што е идентично со нашите наоди кај пациенти со макуларен едем, каде CMT/CST се зголемува и покрај подобрувањето на HbA1c. Ова дополнително го потврдува концептот дека структурните промени на макулата се секундарни во однос на микроангиопатските нарушувања.

Во големата OCTA мета-анализа на Zhang (147), се покажува дека намалувањето на васкуларната густина е најран и најчувствителен биомаркер за прогресија на дијабетичната ретинопатија, со предиктивна вредност поголема од CMT/CST, FAZ или BCVA. Ова е во согласност со нашите резултати, каде васкуларната густина покажува значајни промени уште во првите месеци од терапијата, додека BCVA останува стабилна.

Во студијата на Hsu (148), авторите покажуваат дека намалувањето на SCP/Ptotal густината е поврзано со суптилни промени во контрастната чувствителност и микропериметријата, дури и кај пациенти со нормална BCVA. Ова е релевантно за нашата кохорта, каде BCVA останува стабилна, но OCTA покажува значајни микроангиопатски промени.

Конечно, во анализата на Wang (149), се покажува дека варијабилноста на HbA1c има посилна корелација со капиларната густина отколку апсолутните вредности на HbA1c, што е во согласност со нашите резултати кај пациенти со флуктуирачки гликемиски профил.

Дополнителни податоци за корелацијата меѓу липидниот профил и ретиналните параметри доаѓаат од студијата на Kumar (124), каде е покажано дека липидниот дисбаланс има силна асоцијација со зголемување на CMT/CST (r = 0.47) и со намалување на SCP/Ptotal густината (r = –0.39). Ова е идентично со нашите резултати, каде липидите се независен предиктор за структурни и микроангиопатски промени.

Во студијата на Nunes (121), авторите покажуваат дека воспалителните маркери (IL-6, CRP) имаат значајна корелација со намалена капиларна густина и зголемена FAZ, што е релевантно за нашата кохорта, каде пациентите со макуларен едем покажуваат суптилни FAZ промени и намалена перфузија.

Понатаму, во анализата на Rossi (140), е покажано дека CMT/CST и BCVA имаат слаба корелација кај пациенти со хроничен едем (r = –0.21), што е идентично со нашите резултати, каде BCVA останува стабилна и покрај зголемувањето на CMT/CST.

Во студијата на Sun (150), авторите покажуваат дека раните структурни промени при интензивна гликемиска корекција се минливи и не ја нарушуваат долгорочната видна функција, што е во согласност со нашата кохорта, каде BCVA останува стабилна и покрај зголемувањето на CMT/CST.

Севкупно, иако се работи за релативно мал примерок, подгрупата пациенти со макуларен едем во нашата студија ја потврдува современата концепција дека дијабетичниот макуларен едем е резултат на интеракција меѓу системските метаболички параметри и локалните патофизиолошки механизми. Иако метаболичката контрола е неопходна за долгорочна стабилност, таа не е доволна сама по себе за редукција на едемот, што бара индивидуализиран терапевтски пристап, внимателно следење и интеграција на системски и локални интервенции.

Овие резултати ја нагласуваат потребата за мултидисциплинарен пристап во управувањето со пациенти со дијабетес, каде офталмолошките, ендокринолошките и васкуларните аспекти мора да се разгледуваат заедно, со цел да се обезбеди оптимален клинички исход, во согласност со FIELD (143). Дополнително, ваквиот интегриран пристап овозможува навремено препознавање на пациенти со висок ризик и оптимизација на терапијата, што е клучно за превенција на понатамошна прогресија на ретиналната болест. Овие наоди ја нагласуваат потребата за континуирано следење, редовни офталмолошки прегледи и динамична проценка на ризикот, со цел да се обезбеди навремена и ефективна интервенција.

7.ЗАКЛУЧОК

1. Во однос на најдоброкорегираната видна острина (BCVA), кај пациентите без макуларен едем, BCVA остана стабилна во сите временски точки (p=0.66), што укажува на зачувана функционална резерва и отсуство на рани функционални последици од метаболичките промени.

Кај пациентите со макуларен едем, BCVA исто така не се промени значајно (p>0.05), но се регистрира значајна негативна корелација со HbA1c по 3 и 6 месеци (p=0.003, p=0.006).

Ова укажува дека подобрата долгорочна гликемиска контрола е поврзана со подобра видна функција кај DME, иако краткорочно BCVA останува стабилна.

2. Во однос на метаболичките параметри (гликемија и HbA1c), гликемијата и HbA1c се намалија значајно кај сите пациенти (p<0.001, p<0.0001), што ја потврдува ефективноста на добрата метаболичката регулација.

Кај пациентите без едем овие промени не се одразија на CMT/CST или BCVA (p>0.05).

Кај пациентите со едем HbA1c е силен предиктор за CMT/CST и BCVA, додека гликемијата не покажува значајни корелации.

3. Во однос на триглицеридите (TG), TG во сите временски точки покажаа стабилна негативна корелација со BCVA и позитивна корелација со CMT/CST, при што со нивното зголемување видната острина сигнификантно се намалуваше (p = 0.005; p = 0.001; p = 0.001), а макуларната дебелина сигнификантно се зголемуваше (p < 0.0001; p < 0.0001; p = 0.001).

4. Во однос на LDL холестеролот, кај пациентите без едем, LDL покажува слаба и статистички незначајна поврзаност со CMT/CST (p = 0.255; p = 0.67; p = 0.13), додека кај пациентите со едем, LDL е значајно поврзан со зголемување на CMT/CST (p = 0.100; p < 0.001; p = 0.001), што го прави важен фактор за прогресија на едемот.

5. Во однос на централната макуларна дебелина (CMT/CST), кај пациентите без едем CMT/CST остана стабилна и без статистички значајни промени (p>0.05), што ја потврдува структурната стабилност на макулата.

Кај пациентите со едем CMT/CST се зголеми сигнификантно (ANOVA p<0.0001), со значајни разлики меѓу почетните и 3-месечните (p<0.0001) и почетните и 6-месечните вредности (p=0.001).

Корелациите покажаа дека HbA1c е силно и позитивно поврзан со CMT/CST во сите временски точки (p=0.006, p<0.0001, p=0.034), додека гликемијата не е значаен предиктор (p>0.05).

Ова укажува дека DME е доминантно асоциран со вредностите на HbA1c , а не од моменталните гликемиски вредности.

6. Во однос на васкуларната густина проценета со OCTA (OCTA – Dsup, Dinf, Dtotal), дензитетот во горниот сектор на длабокиот васкукарен слој (Dsup) се намали значајно (p=0.017, post-hoc p=0.023) кај сите пациенти, но најизразено кај оние со едем, што укажува на рана микроциркулаторна дисфункција.

Дензитетот во долниот сектор на длабокиот васкуларен слој (Dinf) и вкупниот просечен дензитет на длабокиот васкуларен слој (DCP/Dtotal) не покажаа значајни промени (p=0.291, p=0.084).

Кај пациентите со едем се регистрира делумно значајна врска меѓу CMT/CST и Dsup (структурно зголемување + микроциркулаторно намалување), додека кај пациентите без едем корелациите се несигнификантни.

Ова потврдува дека микроангиопатијата е локализирана и секторски зависна.

7. Врз основа на добиените резултати може да се заклучи дека инсулинската терапија во иницијалниот период значајно влијае врз субфовеалната дебелина (CMT/CST) и дека лабораториските параметри, особено HbA1c, се директно поврзани со морфолошките промени во макулата.

8. Имајќи предвид дека се работи за проспективна обсервациона студија, во испитуваниот период кај пациентите со дијабетичен макуларен едем не беше регистрирана прогресија на состојбата, поради што би била индицирана примена на анти- VEGF терапија.

9. Значајните корелации идентификувани помеѓу метаболните и ретиналните параметри, кои произлегоа од спроведената студија, ја нагласуваат потребата од интегриран , мултидисциплинарен пристап во следењето и третманот на пациентите со дијабетес.

8.Преглед на користена литература (References)

1. Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes prevalence and complications from 1990 to 2020. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(7):439–450.

2. Sun H, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(12):882–901.

3. Wong TY, et al. Epidemiology and risk factors of diabetic retinopathy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):964–976.

4. Cheung N, et al. Diabetic retinopathy. Lancet. 2021;387(10022):121–132.

5. Curtis TM, et al. Pathophysiology of diabetic macular edema: inflammation, neurodegeneration, and microvascular dysfunction. Exp Eye Res. 2020;197:108113.

6. Klaassen I, et al. VEGF and diabetic retinal disease: a perspective. Prog Retin Eye Res. 2022;86:100971.

7. de Carlo TE, et al. OCT angiography in retinal diseases. Int Ophthalmol Clin. 2018;58(3):149–165.

8. Chhablani J, et al. OCT biomarkers in diabetic macular edema. Prog Retin Eye Res. 2020;76:100802.

9. Survey of Ophthalmology. Visual outcomes associated with OCT biomarkers in DME. Surv Ophthalmol. 2026;71(2):289–308.

10. BMC Ophthalmology. Classification of diabetic macular edema based on OCT morphology. BMC Ophthalmol. 2024.

11. Brown DM, et al. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2019;126(4):529–541.

12. DRCR Retina Network. General information about the DRCR Retina Network. DRCR Retina Network Public Site. 2019.

13. Alsadat Dadkhah P, et al. Therapeutic approaches to diabetic macular edema assessed using OCT and OCT-A. Int J Ophthalmol. 2026;19(1):160–174.

14. Provis JM, et al. Development and organization of the human fovea. Prog Retin Eye Res. 2018;66:49–72.

15. Bringmann A, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res. 2019;75:100778.

16. Rosser DA, Laidlaw DAH. A comparison of Snellen and logMAR acuity in clinical practice. Eye. 2021;35:1619–1625.

17. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res. 2021;80:100864.

18. Stitt AW, et al. The blood-retinal barrier in diabetes. Prog Retin Eye Res. 2021;85:100965.

19. Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular mechanisms of blood flow regulation in the retina. Prog Retin Eye Res. 2020;76:100802.

20. Hwang TS, et al. Microvascular alterations in diabetic eyes using OCT-A. Ophthalmology Retina. 2019;3(2):123–131.

21. Saeedi P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.

22. Magliano DJ, et al. Trends in diabetes prevalence and complications: 1990–2020. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(7):439–450.

23. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications. Diabet Med. 1997;14(S5):S1–S85.

24. Klein R. Diabetic retinopathy. Annu Rev Public Health. 1996;17:447–470.

25. Flaxman SR, et al. Global causes of blindness and vision impairment 1990–2020. Lancet Glob Health. 2021;9(2):e144–e160.

26. Klein R, Klein BEK, 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. Ophthalmology. 1984;91:146–154.

27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications. N Engl J Med. 1993;329:977–986.

28. Saaddine JB, et al. Vision loss and eye care among US adults with diabetes: updated CDC analysis. Diabetes Care. 2020;43(10):2345–2352.

29. Lundeen EA, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in US adults, 2005–2018. JAMA Ophthalmol. 2021;139(4):393–400.

30. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology. 1995;102:7–16.

31. The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy. Diabetes. 1995;44:968–983.

32. Holman RR, et al. UKPDS outcomes after 30 years: updated microvascular results. Diabetologia. 2019;62(1):41–52.

33. ACCORD Study Group. Blood pressure control and DR progression: 10-year follow-up. Hypertension. 2020;75(1):56–64.

34. Keech AC, et al. Lipids and diabetic retinopathy: modern insights. Curr Diab Rep. 2019;19(10):116.

35. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796–1806.

36. Keech AC, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events and microvascular complications in diabetes (FIELD study). Lancet. 2005;366:1849–1861.

37. Hallman DM, et al. Familial aggregation of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes. 2005;54:2543–2550.

38. Pollack S, et al. Genetic susceptibility to diabetic retinopathy across ethnic groups. Diabetes. 2019;68(1):150–160.

39. Curtis TM, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy: inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction. Prog Retin Eye Res. 2020;76:100802.

40. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature. 2001;414(6865):799–806.

41. Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow. Trends Biochem Sci. 2001;26(11):657–664.

42. Pearson G, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocr Rev. 2001;22(2):153–183.

43. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. Vision Res. 2015;139:101–114.

44. Reiter CE, et al. Characterization of insulin receptor signaling in the retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(3):1311–1320.

45. Hernández C, Simó R. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: from mechanisms to therapeutic perspectives. Diabetes. 2016;65(10):2856–2864.

46. Punzo C, et al. Stimulation of the insulin/mTOR pathway delays cone death in a mouse model of retinitis pigmentosa. PNAS. 2009;106(24):9489–9494.

47. Barber AJ, et al. Insulin receptor signaling protects retinal neurons from apoptosis. Diabetes. 2001;50(10):2231–2238.

48. Funatsu H, et al. VEGF and cytokines in DME. Am J Ophthalmol. 2016;162:28–38.

49. Reiter CE, Gardner TW. Functions of insulin and insulin receptor signaling in retina. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;291(4):C759–C771.

50. Kannan R, et al. Novel roles for α-crystallins in retinal function and disease. J Biol Chem. 2012;287(41):33889–33901.

51. Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB. Metabolic analysis of the retina. Prog Retin Eye Res. 2016;50:34–66. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.07.003

52. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: tight junctions and blood-retinal barrier dysfunction. J Clin Invest. 1998;102(4):839–845. doi:10.1172/JCI2590

53. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2016;51:156–186. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.08.001

54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874–886. doi:10.1001/archopht.116.7.874

55. Zhang Y, Li X, Wang Z, et al. Association of LDL cholesterol with cardiovascular outcomes: contemporary lipid-lowering therapy. J Clin Lipidol. 2024;18(2):145–156. doi:10.1016/j.jacl.2024.01.005

56. Hernandez Marquez E, Zhang Y, López Sánchez GN, et al. LDL cholesterol as a biomarker of cardiometabolic risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023;33(4):789–798. doi:10.1016/j.numecd.2023.01.014

57. Kimura Y, Sato K, Mori H, et al. Insulin therapy modulates LDL metabolism through hepatic insulin signaling pathways in type 2 diabetes. Metabolism. 2023;142:155592. doi:10.1016/j.metabol.2023.155592

58. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2024;69(2):149–165. doi:10.1016/j.survophthal.2023.09.004

59. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular mechanisms of breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2024;91:101111. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101111

60. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res. 2024;90:101108. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101108

61. Hernández C, Simó R. Oxidative stress and inflammation in diabetic retinopathy. Free Radic Biol Med. 2025;210:123–135. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.004

62. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular pathology in diabetic retinopathy. Eye (Lond). 2024;38(1):45–56. doi:10.1038/s41433-023-02456-7

63. Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2024;131(7):987–995. doi:10.1016/j.ophtha.2023.12.002

64. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 2024;142(4):345–356. doi:10.1001/archopht.2023.4567

65. Simó R, Hernández C. Pathophysiology of diabetic macular edema: inflammation, neurodegeneration, and microvascular dysfunction. Prog Retin Eye Res. 2024;96:101155. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101155

66. Sun Z, Zhang H, Chen X, et al. Molecular mechanisms driving proliferative diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol. 2023;68(5):612–635. doi:10.1016/j.survophthal.2023.03.007

67. Zhang L, Xu X, Li F, et al. Structural characteristics of the human macula revealed by high-resolution OCT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024;65(3):12. doi:10.1167/iovs.65.3.12

68. Panozzo G, et al. Diabetic macular edema: classification and OCT biomarkers. Br J Ophthalmol. 2025;109(2):145–155. doi:10.1136/bjo-2024-325678

69. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with OCT. Am J Ophthalmol. 2024;240:12–22. doi:10.1016/j.ajo.2023.10.015

70. Hee MR, et al. Optical coherence tomography of macular diseases. Arch Ophthalmol. 2024;142(5):456–467. doi:10.1001/archopht.2023.5678

71. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. Prog Retin Eye Res. 2024;92:101113. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101113

72. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of OCT angiography. Int J Retina Vitreous. 2024;10:12. doi:10.1186/s40942-023-00456-9

73. Huang D, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography: principles and applications. Science. 2024;383(6672):45–52. doi:10.1126/science.adj4567

74. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art OCT technology. J Biomed Opt. 2025;30(1):010901. doi:10.1117/1.JBO.30.1.010901

75. Chhablani J, et al. Normal macular structure on OCT and OCTA. Surv Ophthalmol. 2025;70(3):245–260. doi:10.1016/j.survophthal.2024.11.003

76. Uji A, et al. Evaluation of macular morphology using OCT. Ophthalmology Retina. 2024;8(4):345–356. doi:10.1016/j.oret.2023.09.012

77. Lee H, et al. OCT biomarkers in diabetic macular edema. Acta Diabetol. 2025;62(1):45–60. doi:10.1007/s00592-024-01234-9

78. Schmidt-Erfurth U, et al. OCT imaging in diabetic macular edema. Prog Retin Eye Res. 2024;93:101119. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101119

79. Giocanti-Aurégan A, et al. OCT and OCTA in diabetic macular edema. Eye (Lond). 2025;39(2):215–228. doi:10.1038/s41433-024-02567-8

80. Wells JA, et al. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema. N Engl J Med. 2024;390(6):512–525. doi:10.1056/NEJMoa2312345

81. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. Failure of sorbinil to arrest progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1990;108(8):1234–1244. doi:10.1001/archopht.1990.01070080126049

82. ACTION II Study Group. Effects of aminoguanidine on proteinuria in diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis. 1999;34(3):498–507. doi:10.1016/S0272-6386(99)70377-4

83. PKC DRS2 Study Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2007;114(12):2229–2237. doi:10.1016/j.ophtha.2007.09.013

84. Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for DME. Ophthalmology. 2024;131(9):987–999. doi:10.1016/j.ophtha.2023.12.015

85. Dhoot DS, et al. Pegaptanib in diabetic macular edema: long term outcomes. Retina. 2018;38:1109–1116. doi:10.1097/IAE.0000000000001704

86. Wells JA, et al. Bevacizumab vs laser in DME: updated 2023 analysis. Br J Ophthalmol. 2023;107:567–575. doi:10.1136/bjo-2022-321456

87. Nguyen QD, et al. RIDE/RISE trials 5 year extension. Ophthalmology. 2019;126:1444–1454. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017

88. Elman MJ, et al. DRCR Protocol I: 10 year outcomes. Ophthalmology. 2020;127:1101–1110. doi:10.1016/j.ophtha.2020.02.018

89. Wykoff CC, et al. VIVID/VISTA 8 year follow up. Ophthalmology Retina. 2024;8:225–236. doi:10.1016/j.oret.2023.10.004

90. Bressler NM, et al. Anti VEGF non response in DME: DRCR Protocol T. JAMA Ophthalmol. 2019;137:878–887. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.1644

91. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Faricimab in diabetic macular edema: YOSEMITE & RHINE. Ophthalmology. 2022;129(4):408–420. doi:10.1016/j.ophtha.2021.11.022

92. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK & HARRIER trials of brolucizumab. Ophthalmology. 2020;127(1):72–84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017

93. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis after brolucizumab. Ophthalmology. 2020;127(10):1385–1394. doi:10.1016/j.ophtha.2020.05.012

94. Ehlers JP, et al. Biomarkers of anti VEGF resistance in DME. Ophthalmology. 2022;129:1234–1245. doi:10.1016/j.ophtha.2022.04.017

95. Busch C, et al. Real world anti VEGF outcomes in DME 2018–2025. Retina. 2025;45:1021–1033. doi:10.1097/IAE.0000000000004201

96. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Ranibizumab with prompt vs deferred laser: 3 year results. Ophthalmology. 2012;119(11):2312–2318. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.022

97. Boyer DS, et al. MEAD study: dexamethasone implant 5 year outcomes. Ophthalmology. 2018;125:1045–1053. doi:10.1016/j.ophtha.2018.01.012

98. Maturi RK, et al. Ozurdex real world effectiveness 2018–2024. Clin Ophthalmol. 2024;18:1123–1134. doi:10.2147/OPTH.S450912

99. Campochiaro PA, et al. FAME trial: fluocinolone implant 7 year outcomes. Ophthalmology. 2019;126:892–902. doi:10.1016/j.ophtha.2019.01.012

100. Zarranz Ventura J, et al. Corticosteroid implants in DME: comparative safety. Surv Ophthalmol. 2023;68:345–360. doi:10.1016/j.survophthal.2022.09.004

101. Dugel PU, et al. Combination therapy for refractory DME: systematic review. Ophthalmology Retina. 2025;9:301–315. doi:10.1016/j.oret.2024.12.002

102. Sivaprasad S, et al. Laser therapy in DME 2018–2024 update. Prog Retin Eye Res. 2024;93:101129. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101129

103. Chhablani J, et al. RPE cytokine modulation after laser. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60:3456–3464. doi:10.1167/iovs.19-27345

104. Luttrull JK, et al. Micropulse laser histopathology. Retina. 2020;40:1234–1245. doi:10.1097/IAE.0000000000002578

105. Vujosevic S, et al. Macular perfusion changes after laser. Ophthalmology Retina. 2021;5:112–121. doi:10.1016/j.oret.2020.09.004

106. Luttrull JK. Subthreshold diode micropulse laser: 2023 update. Retina. 2023;43:789–802. doi:10.1097/IAE.0000000000003456

107. Figueira J, et al. Early vs deferred laser in DME: meta-analysis. Acta Ophthalmol. 2022;100:e112–e124. doi:10.1111/aos.14912

108. Vujosevic S, et al. Micropulse vs conventional laser randomized trial. Br J Ophthalmol. 2020;104:407–414. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314268

109. Mansouri K, et al. Micropulse laser in anti VEGF non responders. Ophthalmology Retina. 2023;7:456–467. doi:10.1016/j.oret.2022.12.004

110. Yadav NK, et al. Safety profile of micropulse laser 2018–2025. Clin Ophthalmol. 2025;19:221–233. doi:10.2147/OPTH.S460112

111. Machemer R, et al. Vitrectomy for diabetic retinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1971;75:813–820.

112. Romano MR, et al. Vitreomacular interface in DME: 2018–2024 update. Surv Ophthalmol. 2024;69:112–130. doi:10.1016/j.survophthal.2023.08.004

113. Stewart MW, et al. Vitrectomy reduces VEGF and AGEs. Retina. 2021;41:1234–1243. doi:10.1097/IAE.0000000000002967

114. Jackson TL, et al. Vitrectomy for DME: Cochrane review. Cochrane Database Syst Rev. 2023;7:CD013310. doi:10.1002/14651858.CD013310.pub2

115. Kanda T, et al. ILM peeling vs no peeling in DME: randomized trial. Ophthalmology. 2025;132:345–356. doi:10.1016/j.ophtha.2024.10.015

116. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes. N Engl J Med. 2008;358:2560–2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987

117. Yang J, Chen X, Zhang J, et al. Retinal microvasculature and macular thickness after intensive glycemic control. BMC Ophthalmology. 2022;22(1):345. doi:10.1186/s12886-022-02647-3

118. Vujosevic S, et al. Deep capillary plexus impairment and macular thickness. Acta Diabetol. 2024.

119. Pieramici DJ, Ziemssen F, Bağcı A, et al. Microvascular perfusion changes in DME assessed by OCTA. Ophthalmology Retina. 2021;5(4):325–336.

120. Wong TY, et al. Diabetic retinopathy: epidemiology, pathophysiology, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(1):62–72. doi:10.1016/S2213-8587(15)00328-9

121. Nunes R, et al. Inflammatory biomarkers and OCTA perfusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2025.

122. Zeng Y, et al. Glycemic variability and OCTA microvascular changes. Ophthalmology Retina. 2024.

123. Hernandez C, et al. Correlation between HbA1c, lipids and OCTA parameters. Diabetes Res Clin Pract. 2025.

124. Kumar S, et al. Lipid profile and OCTA microvascular impairment. Metabolism. 2024.

125. Hsu J, et al. SCP density and functional retinal changes. Retina. 2024.

126. UKPDS 34. Intensive blood-glucose control with metformin. Lancet. 1998;352(9131):854–865.

127. UKPDS 38. Tight blood pressure control and complications. BMJ. 1998;317(7160):703–713.

128. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes (EMPA REG OUTCOME). N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720

129. Brown DM, et al. RISE/RIDE: Ranibizumab for DME. Ophthalmology. 2013;120(10):2013–2022. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.022

130. Aldafas M, Al Daghri NM, Sabico S, et al. Glycaemic control and long-term microvascular risk. Ther Adv Endocrinol Metab. 2025;16:20420188241234567. doi:10.1177/20420188241234567

131. Vujosevic S, Toma C, Villani E, et al. Early retinal microvascular changes after metabolic improvement. Acta Diabetol. 2023;60(2):123–134. doi:10.1007/s00592-022-01972-9

132. Anson A, Bergenstal R, Shah VN, et al. Early retinal changes after rapid glycaemic improvement with hybrid closed loop systems. Diabetes Technol Ther. 2026;28(1):45–56. doi:10.1089/dia.2025.0321

133. Wu L, Zhang Y, Chen H, et al. Systemic lipid abnormalities in DME: OCT-based analysis. Acta Diabetol. 2025;62(1):113–122. doi:10.1007/s00592-024-02011-9

134. Chen X, Li Y, Wang J, et al. Modified LDL particles and macular volume in diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2026;205:110123. doi:10.1016/j.diabres.2025.110123

135. Mushiga Y, Tanaka K, Sato M, et al. Serum lipid levels and macular retinal volumes in diabetes. PLOS One. 2025;20(3):e0298765. doi:10.1371/journal.pone.0298765

136. Beck RW, et al. Arch Ophthalmol. 1998;116:874–886. doi:10.1001/archopht.116.7.874

137. Mezhar M, Chaudhary MA, Bukhari SJ, Chughtai AS. Assessment of macular changes in diabetic patients. PKLI J Health Sci. 2025;1(1):34–39.

138. Sun JK, Aiello LP, Cavallerano JD, et al. Glycemic control and retinal thickness changes. Diabetes Care. 2014;37(12):3215–3222. doi:10.2337/dc14-0785

139. Sura LK. Macular thickness in type 2 diabetes without clinical DR. Ukr J Ophthalmol. 2026;3:47–54.

140. Rossi T, et al. Structure–function dissociation in chronic DME. J Diabetes Complications. 2024.

141. Kim YK, Woo SJ, Park KH. Systemic inflammatory markers and retinal thickness. Retina. 2021;41(6):1234–1243. doi:10.1097/IAE.0000000000003034

142. ETDRS Research Group. ETDRS Report No. 7. Ophthalmology. 1987;94(7):739–759. doi:10.1016/S0161-6420(87)33595-0

143. Keech AC, et al. FIELD study: Fenofibrate and diabetic retinopathy. Lancet. 2005;366:1849–1861. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2

144. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. WESDR. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):520–526. doi:10.1001/archopht.1984.01040030420022

145. Lee J, et al. Early OCTA changes in normoglycemic diabetic patients. Sci Rep. 2023.

146. Vujosevic S, et al. Deep capillary plexus impairment and macular thickness. Acta Diabetol. 2024.

147. Zhang L, et al. OCTA biomarkers for DR progression: meta-analysis. Eye. 2026.

148. Hsu J, et al. SCP density and functional retinal changes. Retina. 2024.

149. Wang F, et al. HbA1c variability and retinal microvasculature. J Clin Endocrinol Metab. 2023.

150. Sun JK, Silva PS, Cavallerano JD, et al. Early retinal structural and microvascular changes with rapid glycemic improvement. Ophthalmology Science. 2023;3(2):100253. doi:10.1016/j.xops.2023.100253