

Η επίδραση της σιμβαστατίνης στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια δυσλιπιδαιμικών ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

Θ. Τζώτζας

Δ. Αποστολοπούλου

Σ. Βούτας

Θ. Καλτσάς

Α. Καπρόρα

Η. Ευθυμίου

Γ. Κρασσάς

Περίληψη

Η δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) μπορεί να επιδεινώσει την αμφιβληστροειδοπάθεια. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της χορήγησης σιμβαστατίνης (ΣΜΒ) στην εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) σε ασθενείς με ΣΔτ2 και δυσλιπιδαιμία. Δεκατέσσερις ασθενείς (6Α, 8Γ), ηλικίας $61,3 \pm 8,9$ χρ., διάρκειας διαβήτη $13,4 \pm 4,6$ χρ., σε αντιδιαβητικά δισκία ή/και ινσουλίνη, έλαβαν ΣΜΒ 20-40 mg/24ωρο για μέσο διάστημα 8 μηνών (εύρος 6-12 μ.). Εκτιμήθηκαν η γλυκόζη νηστείας, η HbA1C και τα βασικά λιπίδια ορού. Ο οφθαλμολογικός έλεγχος περιλάμβανε φωτογραφία βυθού και ψηφιακή φλουροαγγειογραφία. Έγινε σταδιοποίηση της ΔΑ στους 28 οφθαλμούς και εκτιμήθηκε η παρουσία μικροαγγειομακρών (ΜΑν) και μικροαιμορραγιών (ΜΑιμ). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης ενώ η γλυκόζη νηστείας και η HbA1C δεν μεταβλήθηκαν. Εννέα οφθαλμοί παρουσίασαν αύξηση των ΜΑν, 9 μείωση και 10 καμία μεταβολή. Σε κανένα οφθαλμό δεν μεταβλήθηκε το στάδιο της ΔΑ. Συνολικά, ο αριθμός των ΜΑν πριν τη θεραπεία ήταν 412 και μετά 396 ($p=NS$). Οχτώ οφθαλμοί είχαν αύξηση ΜΑιμ, 4 μείωση ενώ 16 καμία μεταβολή. Συνολικά, ο αριθμός των ΜΑιμ πριν τη θεραπεία ήταν 39 και μετά 54 ($p=NS$). Συμπερασματικά, η χορήγηση σιμβαστατίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2 συνοδεύθηκε από σταθεροποίηση των στοιχειωδών βλαβών και του σταδίου της ΔΑ.

Εισαγωγή

Η δυσλιπιδαιμία επηρεάζει δυσμενώς τον οφθαλμό και ειδικότερα την αμφιβληστροειδική κυκλοφορία είτε από μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που συνδέουν τη δυσλιπιδαιμία με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ)^{1,2}. Δεδομένα αυτών των μελετών έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης διαβητικού οιδήματος της ωχράς (ΔΟΩ) και επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα ΔΑ. Σύμφωνα με τη

μελέτη Early Treatment Retinopathy (ETDRS)², διαβητικοί ασθενείς με υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων εμφανίζουν σκληρά εξιδρώματα έως και 50% συχνότερα απ' ό,τι ασθενείς με ΣΔτ2 και φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων. Τα σκληρά εξιδρώματα είναι το αποτέλεσμα της διαταραγμένης αμφιβλ/κής μικροκυκλοφορίας και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας λόγω των υψηλών επιπέδων γλυκόζης και της παρουσίας των οξειδωμένων LDL.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η δυσλιπιδαιμία προκαλεί επιδείνωση της ΔΑ δεν έχει αποσαφηνισθεί. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί θεωρούνται: α) η φλεγμονή και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [αύξηση δεικτών όπως της CRP, του Vascular endothelial growth factor (VEGF) κ.ά.], β) η διέγερση της αλληλοεπίδρασης λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου στη μικροκυκλοφορία του αμφιβλ/δούς και η επακόλουθη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και περικυττάρων, γ) η αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) λόγω έκλυσης κυτταροκινών όπως IL-6 και TNF-α και δ) γενετικοί παράγοντες³.

Μερικές μελέτες με υπολιπιδαιμικά φάρμακα έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα στην εξέλιξη της ΔΑ⁴. Στη μεγάλη παρεμβατική μελέτη FIELD⁵, η χορήγηση φαινοφιμπράτης περιόρισε την εξέλιξη του σταδίου της ΔΑ και μείωσε την ανάγκη για εφαρμογή φωτοπηξίας. Ελάχιστες είναι οι προοπτικές κλινικές μελέτες που εξέτασαν την επίδραση των στατινών στη ΔΑ και στο διαβητικό οίδημα της ωχράς^{6,7}.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της χορήγησης σιμβαστατίνης (ΣΜΒ) στην εξέλιξη της ΔΑ σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με ΣΔτ2.

Μέθοδοι

Ασθενείς

Στη μελέτη εντάχθηκαν αρχικά 23 ασθενείς με ΣΔτ2 και δυσλιπιδαιμία οι οποίοι ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία ή/και ινσουλίνη με τουλάχιστον μετρίου βαθμού ρύθμιση του ΣΔ (επίπεδα HbA1c <8%) και είχαν επίπεδα LDL >130 mg/dl. Κανένας ασθενής δεν ελάμβανε οποιαδήποτε υπολιπιδαιμική αγωγή τουλάχιστον από 6μήνου. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: ΣΔτ1, ΧΝΑ (επίπεδα κρεατινίνης >1,5 mg/dl), ενεργό λοίμωξη ή φλεγμονή, νεοπλάσματα και ενδοκρινολογικές με επίδραση στα λιπίδια.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σιμβαστατίνη 20-40 mg/24ωρο για μέσο διάστημα 8 μηνών (εύρος 6-12), με σκοπό την επίτευξη του λιπιδαιμικού στόχου (LDL <100 mg/d). Τη μελέτη ολοκλήρωσαν τελικά 14 (6Α, 8Γ) από τους 23 ενταχθέντες ασθενείς και είχαν ηλικία 61,3±8,9 χρ. και διάρκεια διαβήτη 13,4±4,6 χρ. Στη διάρκεια της μελέτης δεν μεταβλήθηκε η αντιδιαβητική αγωγή ούτε η ρύθμιση του διαβήτη.

Μετρήσεις

Μεταβολική εκτίμηση: Πριν και μετά την υπολιπιδαιμική αγωγή μετρήθηκαν το σωματικό βάρος, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η περιμέτρος μέσης, η γλυκόζη νηστείας (μέσος όρος 3 μετρήσεων), η HbA_{1c} και τα βασικά λιπίδια ορού (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL).

Οφθαλμολογικός έλεγχος: Στους ασθενείς πριν από τη θεραπεία ελήφθησαν έγχρωμες φωτογραφίες 10×15 και ανέρυθρες φωτογραφίες του βυθού με οπτική γωνία 30° στα πεδία 1 και 2. Επίσης έγινε ψηφιακή φλουοροαγγειογραφία με το σύστημα Imagnet της TOPCON. Η ίδια διαδικασία επαναλήφθηκε και στη δεύτερη επίσκεψη, που έγινε τουλάχιστον 6 μήνες μετά.

Για την αρχική κατάταξη της βαρύτητας (σταδιοποίηση) της ΔΑ χρησιμοποιήθηκαν οι έγχρωμες φωτογραφίες 10×15 και ανέρυθρες φωτογραφίες του πεδίου 2. Ανάλογα με τις στοιχειώδεις βλάβες του βυθού, η σύγκριση έγινε με τις αντίστοιχες φωτογραφίες της ETDRS-Modified Airlie House classification of diabetic retinopathy⁸. Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν και οι έγχρωμες φωτογραφίες του πεδίου 1 καθώς και οι ανέρυθρες φωτογραφίες από τα αντίστοιχα πεδία.

Από το σύνολο των 28 οφθαλμών που εξετάστηκαν, 22 οφθαλμοί παρουσίαζαν ΔΑ υποστρώματος (7 ήπια, 8 μέτρια, 5 σοβαρή και 2 πολύ σοβαρή), 2 οφθαλμοί είχαν παραγωγική ΔΑ και 4 οφθαλμοί δεν παρουσίαζαν τυπικές βλάβες ΔΑ αλλά είχαν πολλαπλά drusen της ωχράς.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της βαρύτητας της ΔΑ και για να μπορέσουμε να μετρήσουμε πιθανές μεταβολές της ΔΑ χρησιμοποιήθηκαν οι διαβαθμίσεις δύο στοιχειωδών βλαβών σε εικόνες αρχικών χρόνων φλουοροαγγειογραφίας, α) των μικροαγγειοματιών (ΜΑν) και β) των μικροαγγειοματιών (ΜΑμ). Στις εικόνες της φλουοροαγγειογραφίας η διάκριση αυτή είναι πιο εύκολη και πιο σαφής. Σύμφωνα με αυτές τις εικόνες εντοπίστηκαν συνολικά πριν τη θεραπεία 412 ΜΑν και 35 ΜΑμ.

Πίνακας 1. Μεταβολικές και οφθαλμολογικές παράμετροι πριν και μετά τη χορήγηση σιμβαστατίνης

	Πριν	Μετά	P
Σωματικό Βάρος (kg)	85.0 ± 14.7	80.6 ± 1.6	NS
ΔΜΣ (kg/m ²)	31.5 ± 6.4	30.4 ± 14.4	NS
Περίμετρος μέσης (cm)	105.1 ± 12.8	101.2 ± 8.5	NS
Γλυκόζη (mg/dl)	163.8 ± 21.3	161.0 ± 24.4	NS
HbA1c (%)	7.73 ± 0.79	7.67 ± 0.86	NS
Χοληστερόλη (mg/dl)	240.6 ± 24.5	172.5 ± 30.5	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	130.2 ± 52.2	121.5 ± 44.2	NS
HDL (mg/dl)	56.3 ± 14.2	52.9 ± 13.5	NS
LDL (mg/dl)	158.4 ± 15.4	94 ± 17.2	<0,001
Αριθμός μικροανευρυσμάτων	412	396	NS
Αριθμός μικροαιμορραγιών	39	54	NS

Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι μεταβολές των παραμέτρων που μελετήθηκαν, πριν και μετά τη χορήγηση σιμβαστατίνης.

Η μέση χορηγηθείσα δόση του φαρμάκου ήταν 34,6 mg το 24ωρο και μ' αυτή τη δόση 12/14 ασθενείς πέτυχαν τον προβλεπόμενο στόχο (LDL <100 mg/dl).

Συγκρίνοντας τις στοιχειώδεις βλάβες διαπιστώθηκε ότι 13 οφθαλμοί δεν παρουσίασαν καμία μεταβολή, 9 οφθαλμοί μικρή βελτίωση ενώ 6 παρουσίασαν αύξηση των στοιχειωδών βλαβών της ΔΑ. Ως μεταβολή θεωρήθηκε η παρουσία ή η εξαφάνιση 3 τουλάχιστον μικροανευρυσμάτων, η μείωση ή η αύξηση της έκτασης των αιμορραγιών, η μείωση ή η αύξηση της έκτασης του οιδήματος ή των ξηδρωμάτων. Μετά τη δεύτερη επίσκεψη δεν παρατηρήθηκε σε κανένα οφθαλμό μεταβολή του σταδίου της ΔΑ σύμφωνα με την κατάταξη της ETDRS.

Σε ό,τι αφορά στα ΜΑν, 9 οφθαλμοί παρουσίασαν αύξηση του αριθμού τους, 9 οφθαλμοί είχαν μείωση, ενώ σε 10 δεν παρατηρήθηκε μεταβολή. Συνολικά παρατηρήθηκε μία μη στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των ΜΑν από 412 σε 396 (p=0,16). Αναφορικά με τις ΜΑιμ, 8 οφθαλμοί παρουσίασαν αύξηση του αριθμού τους, 4 μείωση ενώ σε 16 δεν παρατηρήθηκε μεταβολή. Συνολικά, διαπιστώθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του αριθμού των ΜΑιμ από 39 σε 54 (p=0,09). Επίσης δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των λιπιδαιμικών παραμέτρων και των οφθαλμικών βλαβών πριν και μετά την υπολιπιδαιμική αγωγή. Στις εικόνες 1, 2 και 3 απεικονίζονται σε φλουροαγγειογραφία οι μεταβολές των ΜΑν και των ΜΑιμ σε 3 ενδεικτικούς ασθενείς.

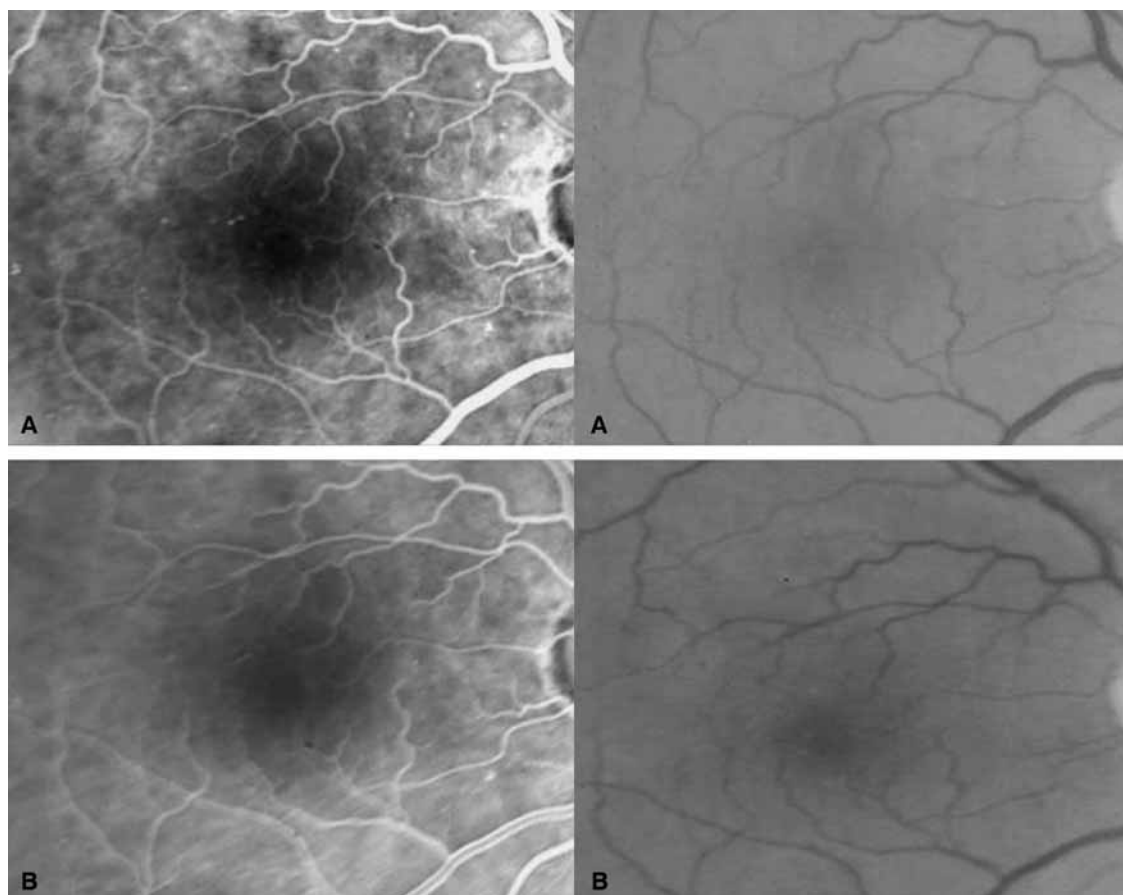
Συζήτηση

Στην παρούσα προοπτική μελέτη διαπιστώσαμε ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με ΣΔτ2 για μέσο διάστημα 8 μηνών συνοδεύθηκε από σταθεροποίηση των μικροαιμορραγιών και των μικροανευρυσμάτων αλλά και του σταδίου της ΔΑ.

Τα δεδομένα από τη θεραπευτική χρήση στατινών στη ΔΑ είναι ελάχιστα.

Σε μεγάλη βρετανική πληθυσμιακή μελέτη 6.441 διαβητικών ασθενών δεν διαπιστώθηκε καμία σχέση μεταξύ λήψης στατίνης και ΔΑ⁹. Η πρώτη ουσιαστικά μελέτη παρέμβασης έγινε με σιμβαστατίνη σε μόλις 6 ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς το 1991 και έδειξε βελτίωση των σκληρών ξηδρωμάτων και των ΜΑν¹⁰. Πολύ αργότερα, σε μία διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση ΣΜΒ σε δόση 20 mg/24ωρο για 6 μήνες ελάττωσε την εξέλιξη της ΔΑ σε 50 δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2⁶. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής είναι αντίστοιχα με τα δικά μας όπου επίσης παρατηρήσαμε σταθεροποίηση των μικροβλαβών αλλά και του σταδίου της ΔΑ.

Πρόσφατα πειραματικά in-vivo δεδομένα κατέδειξαν τη σημασία των πλειοτροπικών δράσεων της ΣΜΒ στη βελτίωση της ΔΑ¹¹. Χορήγηση του φαρμάκου σε χαμηλή δοσολογία βρέθηκε ότι επάγει την αγγειακή αποκατάσταση, ελαττώνει την ισχαιμία και προλαμβάνει την παθολογική νεοαγγείωση μέσω μηχανισμών όπως διέγερση του παράγοντα VEGF, φωσφορυλίωση της Akt και παραγωγή NO. Όταν όμως το φάρμακο χορηγήθηκε σε μεγάλη δόση παρατηρήθηκαν αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή αναστολή επανορθωτικής αποκατάστασης, πρόωμος θάνατος του αμφιβλ/κού αγ-



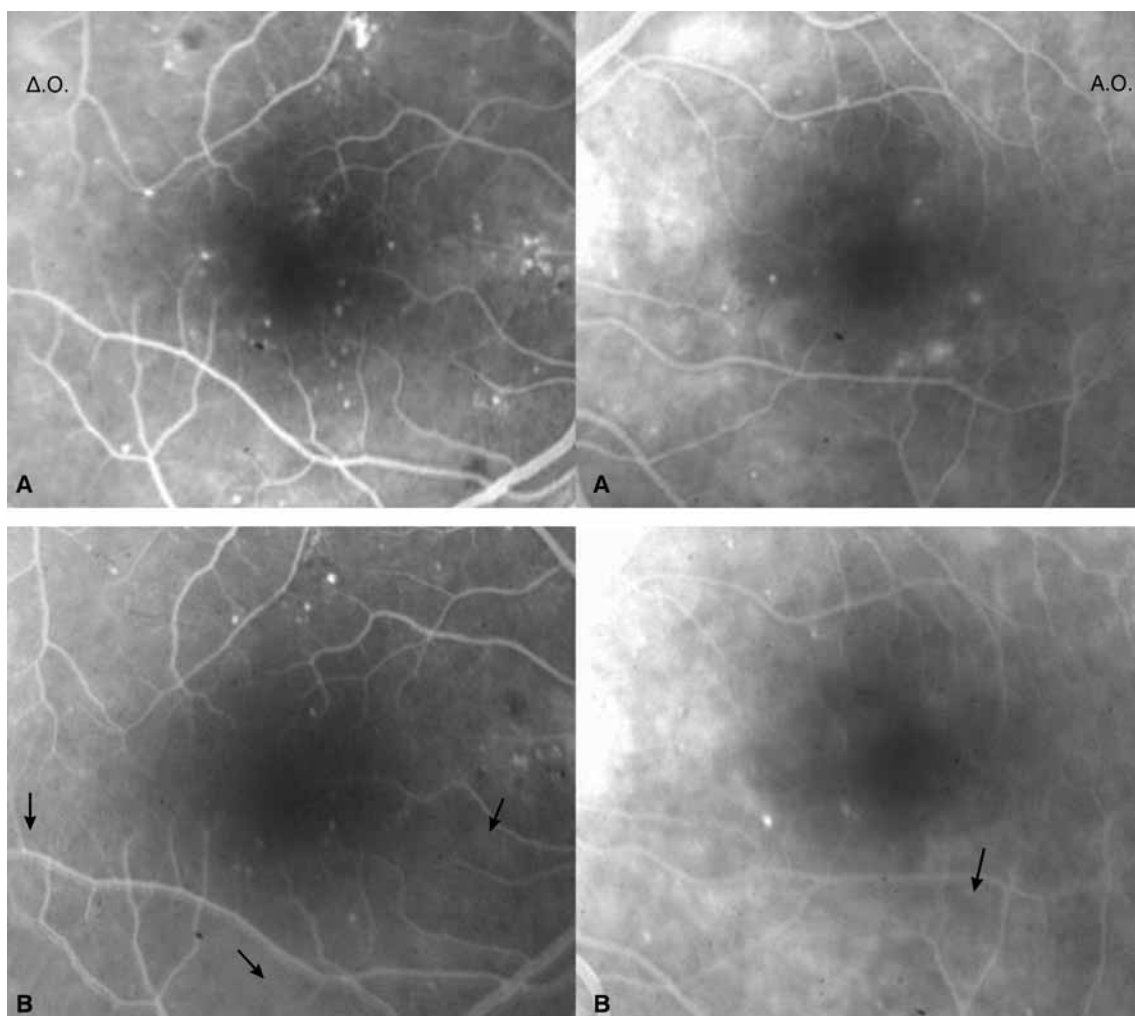
Εικ. 1. Ήπια διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος. Μείωση μικροαγγειοσυστήματος.

γειακού ενδοθηλίου και επαγωγή της νεοαγγείωσης¹¹. Στη δική μας μελέτη δεν διαπιστώσαμε καμία συσχέτιση μεταξύ δόσης ΣΜΒ και θετικών ή αρνητικών μεταβολών των βλαβών. Σε άλλη πειραματική μελέτη *in-vitro*, η χορήγηση σεριβαστατίνης μείωσε την νεοαγγείωση αναστέλλοντας τη μεταβολική οδό που οδηγεί στην παραγωγή των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs)¹². Τα προϊόντα AGEs αποτελούν κυρίαρχο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη και εξέλιξη των ενδοθηλιακών μικροαγγειακών διαταραχών της ΔΑ και, σύμφωνα με μία υπόθεση, η αναστολή τους από τις στατίνες αποτελεί κομβικό σημείο της ευνοϊκής δράσης αυτών των τελευταίων¹³.

Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση στατινών προστατεύει εκλεκτικά τον αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό μειώνοντας τους φλεγμονώδεις (ICAM1, TNFα), αυξητικούς (VEGF) και τους παράγοντες του οξειδωτικού stress^{14,15}.

Κλινικές μελέτες με άλλες στατίνες, πλην της

ΣΜΒ, επίσης έδειξαν θετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση ατορβαστατίνης (ΑΤΒ) σε 30 ασθενείς με ΣΔτ2 και σε δόση τουλάχιστον 10 mg/24ωρο προκάλεσε μείωση των σκληρών ξιδρωμάτων και υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς⁷. Η ευνοϊκή αυτή επίδραση παρατηρήθηκε ήδη από τις πρώτες 6 εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου, γεγονός που συνηγορεί περισσότερο υπέρ του ρόλου των πλειοτροπικών δράσεων της ατορβαστατίνης και λιγότερο υπέρ της υπολιπιδαιμικής επίδρασης *per se*. Προς αυτό το συμπέρασμα συνηγορούν και τα δικά μας ευρήματα, μια και δεν διαπιστώσαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των λιπιδαιμικών παραμέτρων και των οφθαλμικών βλαβών πριν και μετά την υπολιπιδαιμική αγωγή. Σε άλλη αιμοδυναμική μελέτη 45 ασθενών με ΣΔτ2 διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ΑΤΒ 10 mg/24ωρο βελτίωσε την αντίσταση των αγγείων του αμφιβλ/δούς και ελάττωσε τη μέγιστη συστολική ταχύτητα ροής (peak systolic flow velocity) της οφθαλμικής αρτηρίας και των κεντρικών αμφιβληστροειδικών αρτηριών¹⁶. Αντίθετα, η μεγάλη μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin



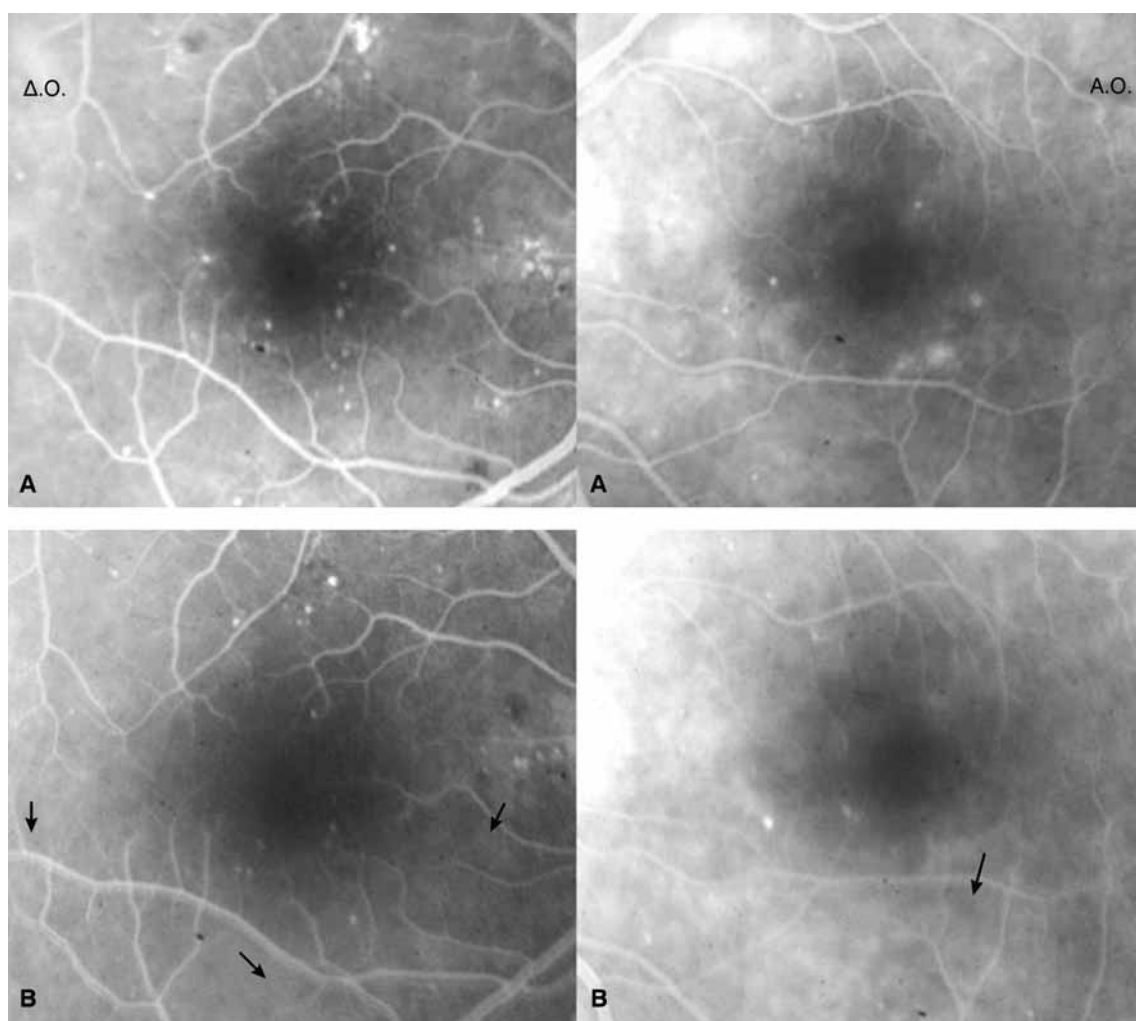
Εικ. 2. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος. Μείωση αριθμού μικροαγγειοσυστημάτων

Diabetes Study) δεν έδειξε σημαντική επίδραση της ATB στην εξέλιξη της ΔΑ¹⁷. Όμως, η αξιοπιστία της μελέτης αυτής για το σκέλος της ΔΑ ελέγχεται, λόγω ελλειπόν δεδομένων καταγραφής και απουσίας φωτογραφικής ταξινόμησης των βλαβών.

Στη δική μας μελέτη η χορήγηση ΣΜΒ στους διαβητικούς ασθενείς προκάλεσε μεταβολές μικρού βαθμού που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν στο διάστημα της μελέτης. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή του σταδίου της ΔΑ, όμως ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των στοιχειωδών βλαβών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν πρωιμότερες βλάβες του βυθού αλλά δεν διέφεραν ως προς την ηλικία αυτών που δεν βελτιώθηκαν. Είναι πιθανό ότι ομάδες ασθενών με βλάβες αρχικών σταδίων ωφελούνται περισσότερο από την υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη. Αντίστοιχη σημαντικού βαθμού βελτίωση σε πρώιμα στάδια είναι γνωστό ότι παρατηρείται και στη μακροαγγει-

οπάθεια ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΔτ2 οι οποίοι λαμβάνουν στατίνη¹⁸. Επίσης, η σταθεροποίηση των βλαβών σε μεγάλο αριθμό διαβητικών ασθενών για το μέσο διάστημα των 8 μηνών της μελέτης μας μπορεί να θεωρηθεί θετικό αποτέλεσμα δεδομένης της εξελικτικής πορείας της ΔΑ. Η ύπαρξη ομάδας ελέγχου θα βοηθούσε στην εξαγωγή συμπερασμάτων προς αυτή την κατεύθυνση και η απουσία τέτοιας ομάδας είναι από τα μειονεκτήματα της μελέτης. Άλλο μειονέκτημα είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών που τελικά ολοκλήρωσε τη μελέτη. Σε κάθε περίπτωση η διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών κρίνεται επιτακτική ώστε να προσδιορισθεί ο ακριβής ρόλος των στατινών στη ΔΑ και να ταυτοποιηθούν υποομάδες των ασθενών με ΔΑ που ενδεχομένως θα ωφεληθούν από τη θεραπεία αυτή¹⁹.

Συμπερασματικά, η χορήγηση συμβαστατίνης σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με ΣΔτ2 και ΔΑ για



Εικ. 3. Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια: αύξηση μικροαιμορραγιών και μικροανευρυσμάτων.

μέσο διάστημα 8 μηνών συνοδεύθηκε από σταθεροποίηση των μικροαιμορραγιών, των μικροανευρυσμάτων αλλά και του σταδίου της ΔΑ, αποτέλεσμα το οποίο κρίνεται ως θετικό λαμβάνοντας υπόψη την προοδευτική και σταδιακή επιδείνωση της επιπλοκής αυτής.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες στη φαρμακευτική εταιρεία ΕΛΠΕΝ Α.Ε. για την οικονομική υποστήριξη της μελέτης.

Abstract

Tzotzas Th, Apostolopoulou D, Boutas S, Kaltsas Th, Kampara A, Efstathiou H, Krassas G. The effect of simvastatin in diabetic retinopathy of dyslipidemic patients with type 2 diabetes mellitus (T₂DM). Hellen Diabetol Chron 2010; 2: 170-176.

The aim of this study was to evaluate the effect of simvastatin (SMV) in the progression of diabetic retinopathy (DR) in dyslipidemic patients with T₂DM. Fourteen patients (6M, 8F), aged 61.3 ± 8.9 y, of duration of diabetes 13.4 ± 4.6 y, on antidiabetic drugs and/or insulin took SMV: 20-40 mg/d for 8 months (range 6-12 m). Anthropometry, fasting blood glucose, HbA_{1c} and basic lipids were measured before and after treatment. Ophthalmologic assessment consisted of fundus photography and digital fluoroangiography. The presence of microaneurysms (Manr) and spots, as well as the stage of DR was evaluated in 28 eyes. A significant reduction of total and LDL cholesterol was found after treatment while blood glucose and HbA_{1c} did not change significantly. Nine eyes presented an increase in Manr, 9 a reduction and 10 no changes at all. The stage of DR was also unchanged. The number of Manr before SMV was 412 and after SMV 396 ($p = NS$). An increase in spots was observed in 8 eyes, a reduction in 4, while in 16 eyes there was no change. The number of

spots was 39 before treatment and 54 after treatment ($p=NS$). In conclusion, administration of SMV in dyslipidemic patients with T₂DM was associated with stabilisation of basic lesions and stage of DR.

Βιβλιογραφία

1. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
2. Chew EY, Klein ML, Ferris FL. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18: 963-83.
4. Chowdhury TA, Hopkins D, Dodson PM, Vafidis GC. The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? *Eye* 2002; 16: 689-93.
5. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
6. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 1-11.
7. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 675-82.
8. Anonymous. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology* 1991; 98 (Suppl. 5): 786-806.
9. Zhang J, McGwin G Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1096-9.
10. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 385-91.
11. Medina RJ, O'Neill CL, Devine AB, Gardiner TA, Stitt AW. The pleiotropic effects of simvastatin on retinal microvascular endothelium has important implications for ischaemic retinopathies. *PLoS ONE* 2008; 3: e2584.
12. Okamoto T, Yamagishi S, Inagaki Y, et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. *FASEB J* 2002; 16: 1928-30.
13. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Sato T, Takeuchi M. Potential utility of statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1019-21.
14. Li J, Wang JJ, Chen D, et al. Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes. *Exp Eye Res* 2009; 89: 71-8.
15. Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy AB, et al. Role of NADPH oxidase and Stat3 in statin-mediated protection against diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3231-8.
16. Ozkiris A, Erkilic K, Koc A, Mistik S. Effect of atorvastatin on ocular blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 69-73.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
18. Miller M. An emerging paradigm in atherosclerosis: focus on subclinical disease. *Postgrad Med* 2009; 121: 49-59.
19. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 902-16.

Λέξεις-κλειδιά:

Δυσλιπιδαιμία
Στατίνες
Σιμβαστατίνη

Key-words:

Dyslipidemia
Statins
Simvastatin