



Πρωτόκολλο Διδακτορικής Διατριβής

ΤΙΤΛΟΣ ΔΔ: Μελέτη σχέσης α-Τοκοφερόλης και βλάβης Οπτικού νεύρου (RNFL) σε Γλαυκωματικούς Ασθενείς με χρήση Περιμετρίας και OCT απεικόνιση.

Thesis Title: *Correlation study of α -Tocopherol and Optic Nerve (RNFL) damage in Glaucoma Patients with Perimetry and OCT imaging.*

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Γλαύκωμα και Βιταμίνες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Γλαύκωμα, α- Τοκοφερόλη, Βιταμίνες, Οπτικό νεύρο, Οπτικά πεδία, Οπτική Τομογραφία Συνοχής.

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΔΩΡΟΘΕΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΖΑΜΟΥΡΑΝΗΣ, BSc., MSc.

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δρ. ΑΡΙΣΤΕΙΔΗΣ ΧΑΝΔΡΙΝΟΣ, DO., BSc., MPhil., Ph.D.
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΟΜΕΑ ΟΠΤΙΚΗΣ & ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΓΛΩΣΣΑ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΧΩΡΟΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Β΄ Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «Αττικών»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γλαύκωμα & Παράγοντες Εμφάνισης

Το γλαύκωμα είναι πιο συχνά επίκτητη, πολυπαραγοντική, οπτική νευροπάθεια και η κύρια αιτία μη αναστρέψιμης απώλειας της όρασης με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ), η βλάβη του οπτικού νεύρου και η απώλεια οπτικού πεδίου. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ακόμη και σε προχωρημένο στάδιο [1,2,3,4]. Ο επιπολασμός του γλαυκώματος παγκόσμια για τον πληθυσμό ηλικίας 40-80 ετών είναι 3,54% (95% CI, range 2,09-5,82). Το 2013, ο αριθμός των ανθρώπων (ηλικίας 40-80 ετών) με γλαύκωμα παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι 64,3 εκατομμύρια και υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί σε 76,0 εκατομμύρια το 2020 και 111,8 εκατομμύρια το 2040 [5].

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του γλαυκώματος είναι το κλειδί για την πρόληψη της απώλειας όρασης. Όπως προαναφέρθηκε, ο αριθμός των ατόμων με γλαύκωμα παγκοσμίως σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) προβλέπεται να αυξηθεί σε 111,8 εκατομμύρια το 2040, επηρεάζοντας δυσανάλογα τους ανθρώπους που κατοικούν στην Ασία και την Αφρική [5]. Αυτές οι εκτιμήσεις είναι σημαντικές για την κατάρτιση στρατηγικού σχεδιασμού, ελέγχου και αντιμετώπισης του γλαυκώματος, τη θεραπεία και τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.

Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες, η παθογένεση του γλαυκώματος εξαρτάται από διάφορους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης, συμπεριλαμβανομένων των μηχανικών επιδράσεων, όπως η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, ο ανεφοδιασμός/αναπλήρωση με νευροτροφίνες, η υποξία, η διεγερτο-τοξικότητα, το οξειδωτικό στρες και οι αυτοάνοσες διεργασίες [1,2,3,4,]. Ωστόσο, δεν έχει διασαφηνιστεί αν η εμφάνιση αντισωμάτων είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της νευροπάθειας. Ενώ συνήθως υπάρχει αυξημένη ΕΟΠ, ακόμη και ασθενείς με φυσιολογική ΕΟΠ μπορεί να αναπτύξουν γλαύκωμα.

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ΕΟΠ είναι ο ρυθμός παραγωγής του υδατοειδούς υγρού από το ακτινωτό σώμα, ο ρυθμός παροχέτευσης, η αντοχή στην εκροή του υδατοειδούς υγρού κατά μήκος του καναλιού του Schlemm καθώς και το επίπεδο επισκληρικής φλεβικής πίεσης, ενώ διαταραχή αυτών των παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ΕΟΠ [1,2,4,6,7].

Αν και δεν υπάρχει συγκεκριμένο επίπεδο αυξημένης πίεσης του οφθαλμού που να οδηγεί με βεβαιότητα στο γλαύκωμα, δεν υπάρχει και κάποιο χαμηλότερο επίπεδο ΕΟΠ, που θα εξαλείψει απολύτως τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει γλαύκωμα [7].

Υπάρχουν σημαντικά και αξιόπιστα στατιστικά δεδομένα, όπως η αυξημένη ΕΟΠ, η προχωρημένη ηλικία, η φυλή και η κληρονομικότητα ότι είναι παράγοντες κινδύνου για το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Η υψηλή ΕΟΠ και μόνο δεν είναι βέβαιο ότι προκαλεί γλαύκωμα, αλλά αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Απώλεια όρασης λόγω γλαυκώματος συμβαίνει όταν η πίεση του οφθαλμού είναι πολύ υψηλή με αποτέλεσμα την απώλεια νευροαγγειακών κυττάρων (RGCs) του οπτικού νεύρου [1,4,7,8]. Αρχικά παρατηρείται απώλεια περιφερικής όρασης, ενώ ακολούθως εκτείνεται και στη κεντρική όραση, που τελικά ίσως οδηγήσει σε τύφλωση. Η ιστολογική βλάβη του οπτικού νεύρου εμφανίζεται ως απώλεια των νευροαξόνων και των νευροαγγειακών κυττάρων από την κεφαλή του οπτικού νεύρου.

Η σχέση του φύλου, της φυλής και διαφόρων συστηματικών παραγόντων, όπως η αρτηριακή υπέρταση και οι αθηροσκληρωτικές και ισχαιμικές αγγειακές παθήσεις, στον κίνδυνο εμφάνισης γλαυκώματος έχουν συζητηθεί ευρέως και τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν ασαφή.

Με αυστηρά κριτήρια, ένας παράγοντας μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου μόνο αν προηγείται της εμφάνισης της νόσου. Κλινικά, είναι συχνά δύσκολο να διαφοροποιηθεί η πολύ πρόωμη ασθένεια από την κανονική. Επειδή οι εξελισσόμενες τεχνολογίες στοχεύουν στην ανίχνευση του γλαυκώματος σε όλο και πιο πρώιμα στάδια, ο ορισμός του πρώιμου γλαυκώματος έχει εξαρτηθεί από την ευαισθησία των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της λειτουργίας του οπτικού νεύρου και της δομής του [1,7,8].

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ

Περιμετρία & Οπτικά Πεδία

Αν και η ύπαρξη του οπτικού πεδίου ήταν γνωστή από τους αρχαίους χρόνους, μόλις το 1939, ο Traquair περιέγραψε ένα κανονικό οπτικό πεδίο ως «ένα νησί της όρασης, που περιβάλλεται από μια θάλασσα τύφλωσης». Η «κορυφή του νησιού» αντιστοιχεί στην ωχρά κηλίδα με την υψηλότερη ευαισθησία στο φως (σημείο προσήλωσης), μειώνεται προς την περιφέρεια και οι πρόποδες στη βάση της νήσου, αντιστοιχούν στο περιφερειακό οπτικό πεδίο με τη χαμηλότερη ευαισθησία στο φως. Το κανονικό οπτικό πεδίο έχει ωοειδές σχήμα: το κροταφικό πεδίο εκτείνεται σε 100-110 °, ζυγωματικά 70-75 °, άνω και ρινικά έως 60 °. Μια περιοχή απώλειας της όρασης μέσα στο οπτικό πεδίο ονομάζεται σκότωμα. Εάν η απώλεια της όρασης είναι ολική, το σκότωμα είναι απόλυτο, αν είναι μερική, το σκότωμα είναι σχετικό. Ένα τυφλό σημείο που είναι ένα απόλυτο σκότωμα, είναι το φυσιολογικό τυφλό σημείο κάθε οφθαλμού, που αντιστοιχεί στην κεφαλή του οπτικού νεύρου και βρίσκεται ~ 15 ° κροταφικά από την ωχρά κηλίδα [9].

Ο έλεγχος του οπτικού πεδίου παραμένει ένα σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση και παρακολούθηση του γλαυκώματος. Η ανάγκη για περισσότερο ευαίσθητες, ακριβείς και αναπαραγωγίμες μεθόδους αξιολόγησης οδήγησε στην ανάπτυξη εξελιγμένων τεχνολογιών. Και οι χειροκίνητες και οι αυτοματοποιημένες περιμετρικές μέθοδοι είναι ικανές να διαγνώσουν με αξιοπιστία το γλαύκωμα. Οι πρώτες τείνουν να είναι κουραστικές και απαιτούν έναν άρτια καταρτισμένο επαγγελματία υγείας για να τις διαχειριστεί. Ακόμη και υπό ιδανικές συνθήκες, η μεταβλητότητα του εξεταστή μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην αξιοπιστία των δοκιμασιών και στην επαναληψιμότητα [9,10].

Απεικόνιση της Κεφαλής του Οπτικού Νεύρου

Ο Helmholtz κατέγραψε για πρώτη φορά την απεικόνιση της κεφαλής του οπτικού νεύρου (ΚΟΝ) το 1851 το άμεσο οφθαλμοσκόπιο [9]. Τέσσερα χρόνια αργότερα, ο Von Graefe περιέγραψε την οπτική ατροφία που παρατήρησε στο γλαύκωμα ως «αμαύρωση με αλλοίωση του οπτικού νεύρου». Η πρώτη παθολογική περιγραφή των γλαυκωματικών μεταβολών της ΚΟΝ πιστώνεται στον Schnabel, ο οποίος σημείωσε ότι οι κατεστραμμένες νευρικές ίνες συνοδεύουν αυτόν τον τύπο βλάβης. Οι Fuchs και Elliot παρείχαν μια λεπτομερή περιγραφή των γλαυκωματικών αλλαγών στη δεκαετία του 1920. Ο Fuchs περιέγραψε τη διαδοχική απώλεια των εμπρόσθιων και στη συνέχεια βαθύτερων γλοιακών ινών με τη σχετική κλίση προς τα πίσω και την λέπτυνση του ηθμοειδούς πετάλου, λόγω της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης. Ο Fuchs πίστευε ότι αυτές οι αλλαγές ήταν σημαντικές και προηγήθηκαν της απώλειας του οπτικού πεδίου [8,9,10].

ΟΠΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΝΟΧΗΣ (OCT)

Η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) , επιτρέπει την απεικόνιση διατομής του αμφιβληστροειδούς σε πραγματικό χρόνο. Το OCT καταγράφει εικόνες μετρώντας τον χρόνο καθυστέρησης και την ένταση του ανακλώμενου φωτός από τους ιστούς του αμφιβληστροειδούς βασιζόμενη στο συμβολόμετρο του Michelson. Οι διαφορές στις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς μπορούν να απεικονιστούν λόγω της μοναδικής χρονικής καθυστέρησης των ανακλάσεων από τα διάφορα συστατικά του ιστού. Η φωτεινή πηγή είναι χαμηλής συνοχής υπέρυθρης ακτινοβολίας με μήκος κύματος, στα 810 nm. Μία δέσμη φωτός αποστέλλεται ταυτόχρονα στον οφθαλμό και σε ένα κάτοπτρο αναφοράς. Το ανακλώμενο φως που διέρχεται των στοιβάδων συγκρίνεται με το ανακλώμενο φως του κατόπτρου αναφοράς και αυτό επιτρέπει στο λογισμικό να ανασυνθέσει μια δισδιάστατη έγχρωμη κωδικοποίηση των υποκείμενων ιστών του αμφιβληστροειδούς.

Η σάρωση retinal nerve fiberlayer (RNFL) περιλαμβάνει ένα κυκλικό μοτίβο σάρωσης με διάμετρο 3,4 mm στο κέντρο της ΚΟΝ, το οποίο στη συνέχεια εμφανίζεται ως επίπεδη εικόνα διατομής [9]. Χαρακτηριστικές αλλαγές στην ανακλαστικότητα που παρατηρούνται στα εσωτερικά και εξωτερικά όρια του αμφιβληστροειδούς μετατρέπονται αυτομάτως σε ποσοτικά δεδομένα πάχους NFL από έναν αλγόριθμο στο λογισμικό του υπολογιστή. Στη συνέχεια, τα δεδομένα χωρίζονται και εμφανίζονται σε τέσσερα τεταρτημόρια: άνω, κάτω, ρινικά και κροταφικά, καθώς και σε 12 τμήματα ωρολογίου (πλάτους 30 ° για κάθε τμήμα). Επίσης είναι διαθέσιμο ένα πρόγραμμα για την ανάλυση της δομής της ΚΟΝ.

Το OCT είναι μοναδικό μεταξύ των οργάνων ανάλυσης νευρικών ινών, καθώς μπορεί να παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για την ωχρά κηλίδα. Η συσκευή είναι σε θέση να ανιχνεύει την ωχρά κηλίδα χρησιμοποιώντας έξι ίσες αποστάσεις γραμμικής σάρωσης των 6 mm σε ακτινωτή διάταξη τύπου ακτινωτών τομέων. Έπειτα δημιουργείται ένας χρωματικά κωδικοποιημένος χάρτης, ο οποίος απεικονίζει το πάχος του αμφιβληστροειδούς για συγκεκριμένες περιοχές της ωχράς κηλίδας. Εικόνες που παράγονται σε υπολογιστή σε πραγματικό χρόνο και αντιπροσωπεύουν δεδομένα που λαμβάνονται από ανάκλαση, παρέχουν επίσης πληροφορίες σχετικά με δομές ιστού και διόγκωση σε όλες τις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς έως και τον χοριοειδή ιστό [3,9,10].

ΟΙ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Οι βιταμίνες είναι οργανικές ενώσεις απαραίτητες σε πολύ μικρές ποσότητες από ένα οργανισμό και χωρίς θερμιδική αξία (στις αναφερόμενες ποσότητες). Οι βιταμίνες είτε λείπουν από τους οργανισμούς ή δεν μπορούν να συντεθούν από αυτόν στις απαραίτητες ποσότητες και πρέπει να προσληφθούν μέσω της διατροφής [11,12].

Η έννοια της βιταμίνης διατυπώθηκε πρώτη φορά από τον Ολλανδό γιατρό Christiaan Eijkman¹ (1858-1930), ο οποίος τιμήθηκε με Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 1929. Εργάστηκε ως ιατρός στην Μπατάβια (σήμερα Τζακάρτα) των Ανατολικών Ινδιών (Ινδονησία). Εκείνη την εποχή υπήρχε επιδημία της ασθένειας μπέρι-μπέρι (συμπτώματα παράλυσης, καρδιακές ανωμαλίες, οίδημα και θάνατο). Η νόσος αυτή (πολυ-νευρίτιδα) διαπιστώθηκε ότι οφειλόταν στο ότι κατά την εποχή αυτή άρχισαν οι πληθυσμοί της περιοχής να καταναλώνουν αποφλοιωμένο ρύζι.

¹ <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1929/eijkman/biographical/>

Ο Eijkman απέδειξε ότι μπορούσε να προκαλέσει τη νόσο σε κοτόπουλα θρέφοντάς τα αποκλειστικά με αποφλοιωμένο ρύζι και ότι το εκχύλισμα πλήρους ρυζιού καταπολεμούσε τη νόσο. Η υπόθεση που ανέπτυξε και αποδείχθηκε σωστή, ήταν ότι στο φλοιό του ρυζιού υπήρχε μια σημαντική χημική ουσία (αποδείχθηκε αργότερα ότι ήταν η θειαμίνη, η βιταμίνη Β1).

Αργότερα (1912), ο Πολωνό-Αμερικανός χημικός Casimir Funk (1884-1967) πρότεινε τον όρο βιταμίνη, ο οποίος υιοθετήθηκε (από το vital: ζωτικός + αμίνη) θεωρώντας ότι όλες οι βιταμίνες είναι αζωτούχες ενώσεις. Ωστόσο, αργότερα αποδείχθηκε ότι δεν περιέχουν όλες οι βιταμίνες άζωτο, αλλά αποτελούν μια αρκετά μεγάλη ποικιλία και τελείως διαφορετικών (από χημική άποψη) ενώσεων, από τις οποίες άλλες είναι λιποδιαλυτές και άλλες υδατοδιαλυτές [13].

Ο σημαντικότερος ρόλος των βιταμινών είναι να ρυθμίζουν τις διάφορες αντιδράσεις του μεταβολισμού. Πολλές από αυτές είναι ισχυρές αντιοξειδωτικές ουσίες και ρυθμίζουν την οξειδωτική/αναγωγική ομοιοστασία των αερόβιων οργανισμών. Έλλειψη μιας βιταμίνης διακόπτει τις ειδικές μεταβολικές διεργασίες και μπορεί να αλλάξει τη μεταβολική ισορροπία στον οργανισμό.

Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες συμμετέχουν στη μεταφορά ενέργειας και στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων (σάκχαρα) και των λιπαρών οξέων, που βρίσκονται κυρίως στις κυτταρικές μεμβράνες. Οι λιποδιαλυτές βιταμίνες αποτελούν βασικό τμήμα των βιολογικών μεμβρανών και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας τους και στην προστασία τους από οξειδωτικές βλάβες ή λιπιδικές υπεροξειδώσεις. Ορισμένες βιταμίνες έχουν δράση στο γενετικό υλικό του οργανισμού και ελέγχουν τη σύνθεση ορισμένων ενζύμων [13].

Μερική ή ολική στέρηση μίας ή περισσότερων βιταμινών από τον οργανισμό του ανθρώπου ή των ζώων προκαλεί διάφορες παθολογικές καταστάσεις (υποβιταμίνωση ή αβιταμίνωση). Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται διαταραχές του οργανισμού, εξαιτίας πολύ μεγάλων δόσεων βιταμινών (υπερβιταμίνωσεις), που είναι αντίστοιχες με αυτές της παντελούς έλλειψης [12].

Η ανακάλυψη της Βιταμίνης Ε (Τοκοφερόλες)

Οι τοκοφερόλες (tocopherols) είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών χημικών ενώσεων παρόμοιας χημικής δομής (ομόλογες ενώσεις) με έντονες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Παρουσιάζουν πολλαπλές φυσιολογικές δράσεις και η πρόσληψη από τον ανθρώπινο οργανισμό σε μικρές ποσότητες μέσω της τροφής είναι απαραίτητη. Συλλογικά οι τοκοφερόλες είναι γνωστές ως βιταμίνη Ε και συναντώνται σε φυτικά έλαια και γενικά σε φυτικής προέλευσης τροφές. Η ονομασία τους προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις "τόκος" (γέννα, δημιουργία) και "φέρω", επειδή η απουσία τους από νωρίς είχε συσχετισθεί με προβλήματα στην αναπαραγωγική λειτουργία, όπως αποβολές εμβρύων [13,14].

Η ανεπάρκεια της διατροφής σε βιταμίνη Ε προκαλεί στειρώση, τόσο στον άνδρα όσο και στη γυναίκα, καθώς και βλάβες των ιστών, ιδιαίτερα του νευρικού και του μυϊκού συστήματος. Στον άνθρωπο πραγματική αβιταμίνωση Ε είναι πολύ σπάνια λόγω της ευρύτατης διάδοσης της βιταμίνης Ε στα φυτικά έλαια, αλλά και γενικότερα στις περισσότερες φυτικές τροφές.

Ο αντιοξειδωτικός χαρακτήρας των τοκοφερολών οφείλεται στο φαινολικό υδροξύλιο του χρωμανίου, ενώ ο έντονα λιπόφιλος χαρακτήρας τους και η ουσιαστική μηδενική διαλυτότητά τους στο νερό οφείλεται στην ουρά φυτυλίου. Η ομάδα αυτή προέρχεται από την άκυκληδιτερπενική αλκοόλη φυτόλη (phytol), η οποία εστεροποιημένη αποτελεί το "λιπόφιλο" τμήμα του μορίου της

χλωροφύλλης. Λόγω αυτού του λιπόφιλου τμήματος, η χλωροφύλλη είναι ουσιαστικά αδιάλυτη στο νερό και παραμένει στους χλωροπλάστες των φυτών [15].

Υπάρχουν μελέτες, που απέδειξαν ότι η βιταμίνη E μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση πολλών καταστάσεων επιβλαβών για την υγεία, αφού επιβραδύνει την καταστροφή των βιολογικών μεμβρανών και άλλων βιομορίων από τις ελεύθερες ρίζες, όπως και καταστάσεις που επάγονται γενικά από το ονομαζόμενο οξειδωτικό stress [7,16,17]. Οι ελεύθερες ρίζες είναι υπεύθυνες για τη διαδικασία γήρανσης και μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιοπάθειες και φλεγμονώδεις ασθένειες. Εκτός από την αντιοξειδωτική της δράση η βιταμίνη E συμμετέχει σε πολλές ενζυμικές διεργασίες. Οι ημερήσιες ανάγκες για τον ενήλικα άνθρωπο εκτιμώνται περίπου στα 15 mg [13,15].

Βιταμίνη E & Διατροφή

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος E δεν βιοσυντίθενται από τον άνθρωπο και τα άλλα θηλαστικά και προσλαμβάνονται αποκλειστικά μέσω της διατροφής.

Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) βρίσκεται άφθονη σε τρόφιμα όπως τα πράσινα λαχανικά, τα δημητριακά, τα αυγά, τα έλαια, το συκώτι, το κοτόπουλο και τα ψάρια. Εμποδίζει την οξείδωση της βιταμίνης A, του δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) και των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, της ανάπτυξης και της αύξησης των μυών και της αντίστασης των μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος στην αιμόλυση.

Πλούσιοι σε τοκοφερόλες είναι διάφοροι καρποί και σπόροι, πολλοί από τους οποίους καταναλώνονται ως "ξηροί καρποί". Οι περιεκτικότητες ορισμένων από αυτούς στις δύο κύριες τοκοφερόλες δίνονται στον παρακάτω πίνακα (οι περιεκτικότητες στις άλλες δύο τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες είναι κατά κανόνα μικρότερες από 1 mg/ 100 g).

Καρπός / Σπόρος	mg / 100 g		Καρπός / Σπόρος	mg / 100 g	
	α-τοκοφερόλη	γ-τοκοφερόλη		α-τοκοφερόλη	γ-τοκοφερόλη
Αμύγδαλα	25,9 ± 1,4	0,89 ± 0,08	Μακαντάμια	0,57 ± 0,11	0,00
Βραζιλιάνακα καρύδια	5,7 ± 1,5	7,9 ± 2,2	Παπαρουνόσπορος	2,2	8,8
Ηλιόσπορος	34,5	0,00	Πασατέμπος	0,00	19,1
Καρύδια	0,70 ± 0,32	20,8 ± 2,6	Πεκάν	1,40 ± 0,4	24,4 ± 1,5
Κάσιους	0,92 ± 0,24	1,01 ± 0,07	Σουσάμι	1,2	28,1
Κουκουναρόσπορος	9,33 ± 0,29	11,15 ± 0,20	Φιστίκια (ψημένα)	1,93 ± 0,10	22,45 ± 0,28
Λιναρόσπορος	0,31 ± 0,01	20,0 ± 5,1	Φουντούκια	15,0 ± 0,4	0,00

Πηγή: http://195.134.76.37/chemicals/chem_tocopherol.htm#03

Η μέτρηση της βιταμίνης E

Η μέτρηση της βιταμίνης E χρησιμεύει στην αξιολόγηση ασθενών με κινητικές και αισθητηριακές νευροπάθειες, στον έλεγχο της υποβιταμίνωσης και της τοξικής υπερβιταμίνωσης, για την παρακολούθηση της θεραπείας με συμπληρώματα καθώς και για την αξιολόγηση των ασθενών με εντερική δυσαπορρόφηση λιπών. Ανεπάρκεια της βιταμίνης E προκαλεί αιμολυτική αναιμία και νευρολογικές ανωμαλίες. Πιθανές ερμηνείες παθολογικών τιμών, αύξηση: Υπερβολική πρόσληψη συμπληρωμάτων που περιέχουν βιταμίνη E, μείωση: Χρόνιος αλκοολισμός, ορισμένες νευρολογικές εκφυλιστικές ασθένειες, δυσαπορρόφηση προκαλούμενη από ανεπάρκεια χολής στο έντερο (ατρησία χοληφόρων, κυστική ίνωση).

Η μέτρηση της βιταμίνης E πραγματοποιείται με τη λήψη δείγματος αίματος (σταγόνες αίματος δακτύλου) αφού έχει προηγηθεί νηστεία 8-10 ωρών. Οι φυσιολογικές τιμές τοκοφερόλης στο αίμα κυμαίνονται μεταξύ 1,0 και 3,0 $\mu\text{g/L}$ ανά 100 μL ορού αίματος. Ακόμη, μπορεί να μετρηθεί η κρεατίνη ούρων. Αυτή η ουσία απουσιάζει από τα ούρα αλλά σε ανεπάρκεια βιταμίνης E απεκκρίνεται κρεατίνη στα ούρα η οποία απεκκρίνεται σαν κρεατινίνη και προέρχεται από τους μυς και το υπερβολικό ποσοστό στα ούρα είναι ενδεικτικό μυϊκής κατάρρευσης από ανεπάρκεια βιταμίνης E.

Τέλος ο έλεγχος της βιταμίνης E μπορεί να γίνει με μέτρηση της ευθραυστότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρουσίας υπεροξειδίου του υδρογόνου. Τα κανονικά κύτταρα των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ανθεκτικά στο υπεροξείδιο του υδρογόνου, όταν όμως υπάρχει έλλειψη της βιταμίνης E, θραύονται εύκολα με την παρουσία υπεροξειδίου και η εξέταση γίνεται στο απομονωμένο αίμα.

Έρευνα

Εισαγωγή

Η ανάγκη μελέτης της σχέσης γλαυκώματος και βιταμινών προέρχεται από το γεγονός ότι το γλαύκωμα είναι η κύρια αιτία μη αναστρέψιμης τύφλωσης, σχεδόν το ήμισυ των περιπτώσεων γλαυκώματος είναι αδιάγνωστα και ο επιπολασμός αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου [18,19]. Αυτό καθιστά αναγκαίο να διερευνηθεί κατά πόσον οι βιταμίνες έχουν προληπτική δράση στην εμφάνιση γλαυκώματος ή και επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Αρκετές μελέτες πρότειναν ότι η διατροφή μπορεί να έχει επίδραση στην ΕΟΠ, τον μόνο παράγοντα κινδύνου του γλαυκώματος, που μπορεί να θεραπευτεί, ή στο γλαύκωμα, που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν σχηματίζονται πιο δραστικά είδη οξυγόνου και στη συνέχεια μπορεί να χειριστεί η αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου. Αυτό οδηγεί σε βλάβη του συστήματος εκροής υδατικού υγρού του οφθαλμού, του διηθητικού ηθμού (trabeculum), με αποτέλεσμα την αύξηση της ΕΟΠ και τελικά απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς [19,20]. Επιπλέον, μια χαμηλή οφθαλμική (στο υδατοειδές υγρό) ή συστηματική αντιοξειδωτική ικανότητα σχετίζεται με πιο σοβαρή απώλεια οπτικού πεδίου στο γλαύκωμα [21,22,23]. Παρόλο που έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τη σύνδεση των βιταμινών με το γλαύκωμα, παρατηρείται συχνά ότι τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με επαγγελματίες υγείας και ασθενείς συχνά να αμφιβάλλουν για την επίδραση των βιταμινών στο γλαύκωμα.

Το 2018 πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, ώστε να προσδιοριστεί η συσχέτιση των βιταμινών με το γλαύκωμα. Σε αυτήν την ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, υπολογίστηκε το συγκεντρωτικό μέγεθος αποτελέσματος και ερμηνεύτηκε η ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Εντοπίστηκαν συνολικά 629 άρθρα από τα οποία τα 36 συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε πέντε άρθρα από αυτά (940 περιστατικά ανοιχτής γωνίας γλαύκωμα (OAG) και 123.697 ασθενείς συνολικά) [24].

Η βιταμίνη Ε θεωρείται σημαντική για την αντιοξειδωτική της δράση. Έξι συνολικά έως σήμερα μελέτες αναφέρουν τη συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης Ε και γλαυκώματος στο αίμα. Μια μελέτη ανέφερε χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος της βιταμίνης Ε στην ομάδα POAG [25]. Μία ακόμη μελέτη δεν εντόπισε καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση [26] και δύο άλλες μελέτες διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα βιταμίνης Ε στον ορό σε ασθενείς με γλαύκωμα [27,28]. Για το φυσιολογικής πίεσης γλαύκωμα (NTG), μία μελέτη έδειξε χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος της βιταμίνης Ε σε ασθενείς με NTG [29], ενώ άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν διαφορά στα επίπεδα πλάσματος της βιταμίνης Ε μεταξύ των ασθενών με NTG [30,31,32]. Όσον αφορά το υδατοειδές υγρό, έχουν αναφερθεί χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης Ε σε ασθενείς με γλαύκωμα και ανοιχτής και κλειστής γωνίας [34]. Μελέτες σχετικά με τη πρόσληψη βιταμίνης Ε μέσω της διατροφής και τη σύνδεσή της με το γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας δεν αποκάλυψαν σημαντικές συσχετίσεις [34,27,32].

Μεθοδολογία

Σκοπός της έρευνας: Καθώς σε προηγούμενες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα Βιταμίνης Ε βοηθά στην αντιοξειδωτική θωράκιση του νεύρινου ιστού, ενώ παράλληλα περιορίζει την ΕΟΠ, σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογήσουμε την επίδραση της α-τοκοφερόλης σε ασθενείς σε πρώιμο και μέσο στάδιο πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοικτής γωνίας, καθώς και στην εξέλιξη της νόσου.

Μέσα Απεικόνισης και διάγνωσης: Humphrey 745 I Οπτικά πεδία, Nidek OCT Lite, Πάχος οπτικών ινών (RNFL) .

Είδος Μελέτης: Ασθενών-μαρτύρων (case-control).

Δείγμα της έρευνας: Ασθενείς με Γλαύκωμα* ηλικίας 40 ετών και άνω, άνευ πρόσθετων οφθαλμολογικών παθήσεων πιθανόν να επιδράσουν στην ομαλή διεξαγωγή της έρευνας.

Χορήγηση α-τοκοφερόλης σε δισκία για διάστημα 3 , 6 και 9 μηνών.

Επανεξέταση ασθενών ανά τρίμηνο.

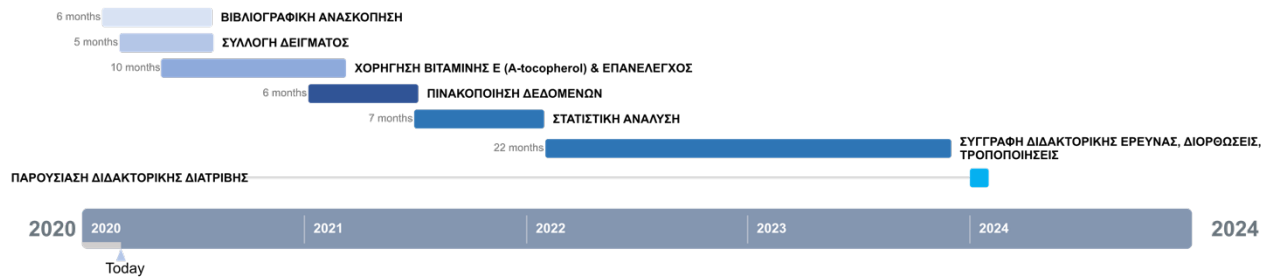
Κριτήρια Επιλογής: Το σύνολο των συμμετεχόντων ασθενών θα υποβληθεί σε οφθαλμολογικές, οπτομετρικές και αιματολογικές εξετάσεις.

Κριτήρια αποκλεισμού: Καταρράκτης, θολώσεις διαφανών μέσων, παθολογικές καταστάσεις, όπως AMD, διαβήτης, παθήσεις του νεύρου, κάθε είδους τραυματισμοί έσω ή έξω οφθαλμού, διαθλαστικά σφάλματα, όπως υψηλή μυωπία, υπερμετρωπία ή αστιγματισμός, ελάχιστη συνταγή +/-2.00SPH/+/-2.00CYL, στραβισμοί, ανισομετρωπίες και ανισοεικονίες, κ.λ.π.- Εκτέλεση Καταγραφής Οπτικών πεδίων αναφοράς, κάθε παθολογική ασθένεια του αίματος , αναιμίες και λευκοπενίες, προβλήματα συγκολλησεως και ότι μπορεί να επηρεάσει την συγκέντρωση βιταμίνης Ε στο αίμα).

**Σε όλους τους ασθενείς που θα δεχθούν να συμμετάσχουν στην έρευνα, πριν οποιαδήποτε άλλη ενέργεια, θα δοθεί προς ανάγνωση επεξηγηματικό φυλλάδιο για τον σκοπό και τους όρους της έρευνας, για την προστασία του ιατρικού απορρήτου και των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων καθώς και μια φόρμα/δήλωση ότι έχουν λάβει γνώση του επεξηγηματικού φυλλαδίου και συναινούν χωρίς καμία επιφύλαξη για την συμμετοχή τους στην εν λόγω έρευνα, σύμφωνα με την Δήλωση του Ελσίνκι και την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.*



ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ



ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ: ΔΩΡΟΘΕΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΖΑΜΟΥΡΑΝΗΣ BSc., MSc.

Βιβλιογραφία

1. Leonard A. Levin, S. F. (2011). *ADLER'S PHYSIOLOGY OF THE EYE*. Elsevier.
2. American Academy of Ophthalmology (2012). *Glaucoma*.
3. Rumelt, S. (2012). *ADVANCES IN OPHTHALMOLOGY*. Intech.
4. Gupta, N. (2015). *Guidelines for Glaucoma Eye Care*. International Council of Ophthalmology.
5. Tham Y.-C., L. X.-Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2081–2090.
6. Izzotti, A. B. (2006). The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutation Research*, 105–114.
7. Samuel Crish, D. J. (2010). Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent.
8. Leonard A. Levin, d. m. (2010). *Ocular Disease: Mechanisms and Management*. Elsevier.
9. Miller, D. M. (2008). *Alberts Principles and Practice of Ophthalmology - Volume II*. Elsevier.
10. Sandip Doshi, W. H. (2005). *Assesment & Investigative Techniques*. Elsevier.
11. Creig S. Hout III. (1979). Therapeutic Review: Vitamin Metabolism and Therapy in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, 177-90.
12. Vitamin. (2020, February 21). Retrieved from <https://en.vitamin.org/Vitamin>
13. Tocopherol. (2011, July). Retrieved from http://195.134.76.37/chemicals/chem_tocopherol.htm#05
14. Vitamin E, Chapter 9 (February 2020). Retrieved from <http://www.fao.org/3/Y2809E/y2809e0f.htm#TopOfPage>
15. Engin KN, Engin. G. (2007). Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *European Journal of Ophthalmology*, 528-533.
16. Wishal D. Ramdas, J. S. (2018). The Effect of Vitamins on Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *nutrients*, 1-14.
17. Wolfs, R.C.; Borger, P.H.; Ramrattan, R.S.; Klaver, C.C.; Hulsman, C.A.; Hofman, A.; Vingerling, J.R.; Hitchings, R.A.; de Jong, P.T. Changing views on open-angle glaucoma: Definitions and prevalences—The Rotterdam Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2000**, *41*, 3309–3321.
18. Tham, Y.-C.; Li, X.; Wong, T.Y.; Quigley, H.A.; Aung, T.; Cheng, C.-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **2014**, *121*, 2081–2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Izzotti, A.; Saccà, S.C.; Cartiglia, C.; De Flora, S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am. J. Med.* **2003**, *114*, 638–646. [[CrossRef](#)]
20. Izzotti, A.; Bagnis, A.; Saccà, S.C. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutat. Res.* **2006**, *612*, 105–114. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
21. Saccà, S.C.; Pascotto, A.; Camicione, P.; Capris, P.; Izzotti, A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: Clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **2005**, *123*, 458–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Nucci, C.; Russo, R.; Martucci, A.; Giannini, C.; Garaci, F.; Floris, R.; Bagetta, G.; Morrone, L.A. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *787*, 119–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tanito, M.; Kaidzu, S.; Takai, Y.; Ohira, A. Association between systemic oxidative stress and visual field damage in open-angle glaucoma. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Ramdas WD, Schouten JSAG, Webers CAB. The Effect of Vitamins on Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 16;10(3):359. doi: 10.3390/nu10030359. PMID: 29547516; PMCID: PMC5872777.
25. Zanon-Moreno, V.; Asensio-Marquez, E.M.; Ciancotti-Oliver, L.; Garcia-Medina, J.J.; Sanz, P.; Ortega-Azorin, C.; Pinazo-Duran, M.D.; Ordovás, J.M.; Corella, D. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol. Vis.* **2013**, *19*, 231–242. [PubMed]
26. Wang, S.Y.; Singh, K.; Lin, S.C. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye* **2013**, *27*, 487–494. [CrossRef] [PubMed]
27. Belmonte, A.; Tormo, C.; Lopez, N.; Villalba, C.; Fernandez, C.; Hernandez, F. Vitamins A, E, B12 and folate levels in different types of glaucoma. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2011**, *49*, S816.
28. Engin, K.N.; Yemisçi, B.; Yiğit, U.; Ağaçhan, A.; Coşkun, C. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. *Mol. Vis.* **2010**, *16*, 1260–1271. [PubMed]
29. Lopez-Riquelme, N.; Villalba, C.; Tormo, C.; Belmonte, A.; Fernandez, C.; Torralba, G.; Hernandez, F. Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int. Ophthalmol.* **2014**, *35*, 527–532. [CrossRef] [PubMed]
30. Yuki, K.; Murat, D.; Kimura, I.; Ohtake, Y.; Tsubota, K. Reduced-serum vitamin C and increased uric acid levels in normal-tension glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2010**, *248*, 243–248. [CrossRef] [PubMed]
31. Wang, S.Y.; Singh, K.; Lin, S.C. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye* **2013**, *27*, 487–494. [CrossRef] [PubMed]
32. Ren, H.; Magulike, N.; Ghebremeskel, K.; Crawford, M. Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* **2006**, *74*, 157–163. [CrossRef] [PubMed]
33. Belmonte, A.; Tormo, C.; Lopez, N.; Villalba, C.; Fernandez, C.; Hernandez, F. Vitamins A, E, B12 and folate levels in different types of glaucoma. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2011**, *49*, S816.
34. Kang, J.H.; Pasquale, L.R.; Willett, W.; Rosner, B.; Egan, K.M.; Faberowski, N.; Hankinson, S.E. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: A prospective study. *Am. J. Epidemiol.* **2003**, *158*, 337–346. [CrossRef] [PubMed]

