

Electroretinogram and Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Dr. Mahmoud Rajab^{*}
Dr. Habib Yousef^{**}
Asmaa Mhd Ali Saadoun^{***}

(Received 3 / 6 / 2020. Accepted 15 / 7 / 2020)

□ ABSTRACT □

Aim: To study pattern electroretinogram (PERG) and pattern reversal visual evoked potentials (PRVEP) in type 2 diabetic patients without retinopathy (DR) or with mild DR to detect changes by comparing with those of healthy controls. And to assess the correlation of parameters with diabetes duration and the level of HbA1c.

Materials and Methods: It was a cross-sectional study, included two groups (diabetic patients and the healthy), Age range was preset at 40-65 years. For all the participants, a detailed clinical history was collected, a comprehensive ophthalmic examination and thorough blood investigations were performed, then {PRVEP(60',15'), PERG} were recorded and (waveform, peak time, amplitude) of tests components were analyzed.

Results: Mean (P100, N135) peak times in PRVEP were statistically significantly delayed in (50) eyes of type 2 diabetic patients without DR when compared to (36) eyes of controls (P-value <0.01), abnormalities in waveforms like (double peaks, broad peak) were also observed in diabetics. There were alterations in other parameters (amplitudes of PRVEP, peak times and amplitudes of PERG) but the changes were not statistically significant. No statistically significant changes were found in (6) eyes of diabetic patients with mild DR. No statistically significant correlation was obtained between diabetes duration or level of HbA1c and delay of peak times or reduce amplitudes in patients.

Conclusions: Electrophysiological tests are sensitive and useful investigations for the early identification of visual dysfunctions before the development of overt retinopathy in type 2 diabetes. PRVEP is more sensitive than PERG to monitor alterations and it may be sufficient to screen the patients in this stage.

keywords: Diabetic retinopathy, pattern reversal visual evoked potentials, pattern electroretinogram, diabetes duration, glycosylated haemoglobinA1c.

* Professor – Ophthalmology Department – Faculty of Medicine – Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Associate Professor – Ophthalmology Department – Faculty of Medicine – Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student (Master) – Ophthalmology Department – Faculty of Medicine – Tishreen University, Lattakia, Syria.

مخطط كهربائية الشبكية والكمونات المحرّضة بصرياً عند مرضى الداء السكري نمط 2

د. محمود رجب*

د. حبيب يوسف**

أسماء محمد علي سعدون***

(تاريخ الإيداع 3 / 6 / 2020. قُبِلَ للنشر في 15 / 7 / 2020)

□ ملخّص □

الهدف: دراسة مخطط كهربائية الشبكية الطرازي PERG والكمونات المحرّضة بصرياً النمط الطرازي الاعتكاسي PRVEP عند مرضى الداء السكري النمط 2 ما قبل اعتلال الشبكية السريري ومع وجود اعتلال خفيف الشدة لكشف التبدلات بالمقارنة مع الأصحاء، ودراسة ارتباط المتغيرات في الاختبارات بمدّة الإصابة بالداء السكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي.

المواد والطرائق: كانت الدراسة مقطعية مستعرضة تضمنت مجموعتين من الأفراد (مرضى الداء السكري والأصحاء)، تراوحت أعمارهم بين 40 و 65 سنة، تم إجراء ما يلي للمجموعتين: أخذ قصة مرضية مفصلة، فحص عيني شامل، تحاليل عامة، ثم تسجيل { PERG، PRVEP(60',15') } وتحليل المتغيرات التالية (الشكل وزمن الذروة والسعة) للموجات في الاختبارات.

النتائج: لوحظ وجود تطاول هام إحصائياً بمتوسط زمن الذروة للموجتين (N135، P100) في PRVEP عند مرضى الداء السكري دون اعتلال شبكية سريري (50 عيناً) نسبة للأصحاء (36 عيناً) ($0.01 > P$ -value)، وكان هناك تبدلات بشكل الموجات عند المرضى (ذروة عريضة، ذروة مضاعفة)، لوحظ وجود تبدلات بباقي المتغيرات (سعة الموجات في PRVEP والأزمنة والسعات في PERG) لكنها لم تكن هامة إحصائياً. لم يلاحظ وجود فارق هام إحصائياً بالمتغيرات بين مرضى الاعتلال خفيف الشدة (6 عيون) والأصحاء. لم تكن العلاقة هامة إحصائياً بين تطاول الأزمنة أو تناقص السعات ومدّة الإصابة بالداء السكري أو قيمة الخضاب الغلوكوزي.

الاستنتاجات: الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية فحوص حساسة ومفيدة في كشف تأثير الوظائف البصرية عند مرضى الداء السكري النمط 2 قبل تطور اعتلال الشبكية السكري سريرياً، اختبار PRVEP حساس أكثر من PERG في كشف التبدلات وقد يكون كافياً لمسح المرضى في هذه المرحلة.

الكلمات المفتاحية: اعتلال الشبكية السكري، الكمونات المحرّضة بصرياً النمط الطرازي الاعتكاسي، مخطط كهربائية الشبكية الطرازي، مدّة الإصابة بالداء السكري، الخضاب الغلوكوزي.

* أستاذ - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب البشري - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** أستاذ مساعد - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب البشري - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب البشري - جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

المقدمة:

يُعتبر الداء السكري DM وباءً عالمياً، يشكل واحداً من أهم تحديات الرعاية الصحية [1]، فارتفاع سكر الدم المزمن يسبب أذية أعضاء متعددة خاصة العين، الكليتان، الأعصاب، القلب والأوعية الدموية. [2] في عام 2017م قُدِّر عدد الأشخاص المصابين بالداء السكري عالمياً بـ 425 مليوناً أو 8.8% من الفئة العمرية (20-79 عاماً) وإذا استمر الانتشار بالمنحى نفسه سيزداد العدد ليصل إلى 629 مليوناً عند الفئة العمرية نفسها عام 2045م [3]، النمط 2 للداء السكري هو الأكثر شيوعاً [سابقاً كان يسمى النمط غير المعتمد على الأنسولين] ويمثل حوالي 90-95% من جميع حالات الداء السكري [4، 5].

يُعد اعتلال الشبكية السكرية DR من الاختلالات الشائعة للداء السكري ولايزال السبب الأساسي للعمى عند الفئة العمرية العاملة [6]. في عام 2010م كان عدد المصابين باعتلال الشبكية السكري أكثر من 100 مليوناً ومن المتوقع أن يصيب أكثر من 190 مليوناً عام 2030م. [7]

تشخيص وعلاج الـ DR في الممارسة السريرية يعتمد على رؤية التبدلات الوعائية (أمهات الدم، النزوف، النتحات، الوذمة...) بتنظير الشبكية والتصوير الوعائي بالفلوريسئين [8] أو التصوير البصري المقطعي المتماثل OCT [8، 9]، فيُصنّف إلى (اعتلال شبكية سكري غير تكاثري NPDR، اعتلال شبكية سكري تكاثري PDR وهو يمثل المرحلة المتقدمة). تبقى القدرة البصرية غير متأثرة عند النسبة العظمى من المرضى في المراحل الباكرة [10]، وإن تأثرت قد لا تتوافق مع شدة الاعتلال الوعائي إلا بالمراحل النهائية عند حدوث نزف زجاجي [11]. المعالجات الحالية للـ DR كالتخثير الضوئي بالليزر أو الحقن داخل المقلة لمثبطات عوامل النمو البطانية الوعائية (anti-VEGF) موجهة للمراحل المتقدمة من الاعتلال [11، 12] وهذه المعالجات تعتبر غازية ومكلفة بالإضافة لتأثيراتها الجانبية [13]. يزداد احتمال فقد النظر خلال 5 سنوات بنسبة 50% تقريباً عند مرضى الداء السكري المشخص لديهم DR وعائي، وهو السبب الذي يستدعي تضافر الجهود لكشف الاعتلال بأبكر المراحل الممكنة. [14]

اعتبر اعتلال الشبكية السكري تقليدياً اضطراباً بالأوعية الدقيقة [15] ولكن الأبحاث والدراسات النامية بينت أن التبدلات العصبية RDN (التموت الخلوي العصبي، فقد الخلايا العقدية، إعادة تفعيل الخلايا الدبقية، نقص ثخانة طبقات الشبكية الداخلية، تغيرات بالنواقل العصبية ووظيفة المشابك) تُرافق التغيرات المرضية في المراحل الباكرة من الاعتلال، حتى أن الدراسات التجريبية أظهرت حدوث الاعتلال بالبنى العصبية قبل ظهور التبدلات الوعائية [16]، [17، 18]، وتحدث تبدلات وظيفية باكرة مثل تأخر التأقلم للظلام، تبدلات بالساحة البصرية، نقص القدرة على تمييز الألوان أو التباين [10، 11، 15].

حديثاً تم التأكيد على مقارنة جديدة لعلاج المراحل الباكرة من اعتلال الشبكية السكري وهي الحاميات العصبية Neuroprotection هذه العوامل (مثل عامل النمو المشتق من الظهارة الصباغية، السوماتوستاتين، كورساتين

والمغذيات العصبية) متوفرة بكثرة في الشبكية بالحالة الفيزيولوجية، لذلك تطبيقها كعلاج بديل قد يفيد مستقبلاً. [19] الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية كتخطيط الشبكية والكمونات المحرّضة بصرياً تعتبر فحوص حديثة نسبياً، تعتمد على تسجيل الاستجابة الكهربائية المُحرّضة بالتنبيه البصري وتُزود بوظائف العديد من الخلايا ضمن الجهاز البصري (من الطبقة الظهارية المصبغة وحتى القشر القذالي)، وهي إجراءات آمنة وموضوعية وغير غازية وقابلة للإعادة. [9، 20، 21] تقترح الدراسات هذه الاختبارات لكشف الإصابة البصرية الباكرة في الداء السكري [9] ولتحديد الإنذار أثناء العلاج. [22]

أهمية البحث وأهدافه:

يكون اعتلال الشبكية السكري غير عرضي حتى يحدث أذية عميقة وغير عكوسة للمسالك البصرية، وإن استخدام طرق موضوعية كالفحص الكهربائي لكشف التغيرات ما قبل السريرية يفيد في الكشف المبكر لدرء الاختلالات المحتملة والمحافظة على الوظائف البصرية.

نظراً لوجود عدة أنماط للاختبارات ولأن استخداماتها وأهميتها لاتزال محدودة وغير مقيمة جيداً، نهدف من خلال هذا البحث إلى دراسة دور نوعين من الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية (تخطيط كهربائية الشبكية الطرازي PERG والكمونات المحرّضة بصرياً النمط الطرازي الاعكاسي PRVEP) في كشف المراحل الباكرة من اعتلال الشبكية والعصب البصري عند مرضى الداء السكري النمط 2 وذلك بالمقارنة مع مخططات الشواهد من الأصحاء، ودراسة ارتباط المتغيرات في (PRVEP، PERG) بمدى الإصابة بالداء السكري وقيمة الخضاب الجلوكوزي.

طرائق البحث ومواده:

هذه الدراسة المقطعية المستعرضة شملت مجموعتين من مراجعي العيادة العينية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية: مجموعة المرضى (البالغين المصابين بالداء السكري النمط 2) ومجموعة الشاهد (المراجعين الأصحاء)، وذلك بعد الحصول على موافقة مستتيرة خطية من جميع المشاركين في البحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين).

معايير الإدخال في الدراسة: مرضى الداء السكري النمط 2 من الفئة العمرية (40-65 سنة) دون علامات سريرية للـ DR ومن لديهم اعتلال شبكية سكري غير تكاثري خفيف الشدة (أمهات دم فقط)، والأصحاء (غير مصابين بالداء السكري وغيره من الأمراض الجهازية أو العينية) من الفئة العمرية نفسها.

معايير الاستبعاد من الدراسة: القدرة البصرية المُصححة أقل من 10/10، أسوء الإنكسار $\leq 3 \pm$ كسيرات، ارتفاع ضغط العين < 21 ملم زئبقي، كثافات بالأوساط الشفافة، وجود تبدلات بتظير قعر العين باستثناء أمهات الدم المجهرية والإستحالات المحيطية، وجود تبدلات بالـ OCT، تداخل جراحي عيني سابق أو معالجة سابقة بالليزر أو

الحقن، قصة وجود مرض عيني أو جهازي (وعائي أو عصبي أو غدي....) باستثناء فرط ضغط الدم غير المحدث لتبدلات بتخطيط كهربائية القلب أو بالفحص السريري، الكحولية المزمنة، تناول أدوية منومة أو مهدئة، عدم القدرة على التركيز والتعاون عند اجراء الاختبارات (عدم تعاون المريض).

تم اجراء ما يلي للمجموعتين: أخذ قصة مرضية مفصلة (العمر، العادات الاجتماعية، السوابق المرضية والجراحية والدوائية والتحسسية، مدة الإصابة بالداء السكري عند المرضى والأدوية المستخدمة في علاجه...)، فحص عيني شامل (القدرة البصرية، أسوء الانكسار وقطر الحدقة، القدرة البصرية المصححة، الفحص على المصباح الشقي، تنظير قعر العين بعد توسيع الحدقة بالعدسة +90 وبالمنظار غير المباشر، إجراء OCT للعصب البصري واللطخة، قياس ضغط العين)، معايرة سكر الدم الصيامي والكوليسترول والدهون والكرياتينين والبروتين المتفاعل C (CRP) والتعداد العام والخضاب الغلوكوزي (عند المرضى)، فحص عام (ضغط الدم، الأكسجة، النبض). ثم تسجيل الكمونات المحرصة بصرياً PRVEP وتخطيط كهربائية الشبكية PERG بواسطة جهاز (CSO، RETIMAX، إيطاليا) وفقاً للمعايير الموحدة التي نشرتها الجمعية العالمية للاختبارات السريرية الفيزيولوجية الكهربائية البصرية (ISCEV) [20، 21].

طريقة إجراء الاختبارات:

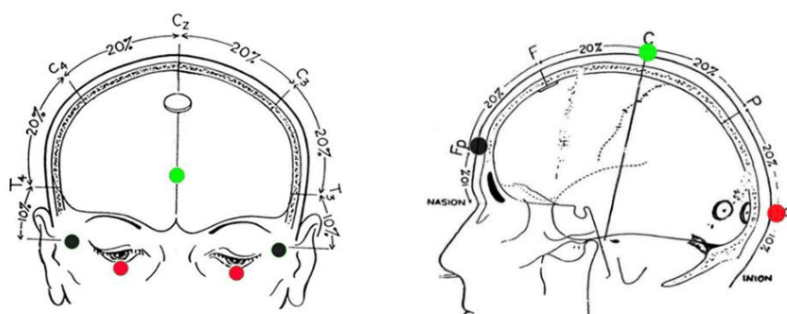
قبل تسجيل الفحوصات تم توصية المريض بما يلي: النوم ساعات كافية، عدم تطبيق الكريمات أو العطور على الشعر، تجنب المأكولات والمشروبات التي تحتوي على الكافين، تجنب المهدئات والمنومات.

عند الإجراء: سُرحت طريقة الفحص للمريض، وُضعت مساري الفضة الجلدية بل PRVEP على الفروة وفقاً لقاعدة 20/10 العالمية (المسرى الفعال على المنطقة القذالية والمرجعي على الجبهة والتأريضي على قمة الفروة) بعد تحضير الجلد ووضع الجل واللاصق لتأمين التماس الأفضل [23، 24] (الشكلين 1، 2)، وبـ PERG تم تغيير موقع المساري الجلدية (المسريين المرجعيين على المآقين الوحشيين والتأريضي على الجبهة) ووضع المسرى الفعال (عروة H-K) (الشكل 1) بتماس الملتحمة البصلية بالعينين [20، 25] بعد تقطير مخدر موضعي لتخفيف الانزعاج وبالتالي القدرة على فتح العينين جيداً. (الشكلين 1، 2)



شاشة المنبهات الرقعية مساري عروة H-K مساري الفضة الجلدية الجل اللاصق

الشكل رقم (1): معدات جهاز Retimax في العيادة العينية



الشكل رقم (2): طريقة وضع المساري عند اجراء الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية (VEP على اليمين، ERG على اليسار) بجهاز Retimax [24]

وُضعت النظارات المُصححة المناسبة حسب مسافة الفحص (100سم) وأعطيت التعليمات للتثبيت على الهدف المركزي (إشارة +) على الشاشة لتجنب التشويش الناتج عن حركة العين، تم التأكد من قيم المعاوقة (التي تدل على التماس بين المريض والمسرى) قبل كل فحص وكانت الفروق بالمعاوقة بين المساري أقل من 5 كيلو أوم، فُحصت كل عين على حدا بال PRVEP مع تغطية العين غير المفحوصة وفُحصت العينان سوياً بال PERG مع مراقبة المريض للتأكد من التثبيت الجيد وعدم حدوث حول كامل، كانت الغرفة هادئة والإضاءة خافتة وكانت وضعية المريض مريحة لتقليل الأخطاء الناجمة عن تشنج العضلات، تم تسجيل 100 استجابة مع إعادة كل الاختبارات بالجلسة نفسها بعد استراحة مدتها (3-5) دقائق لكشف التغيرات بين الفحوصات.

كان التنبهات من نمط الرقعة المتبدلة (بيضاء - سوداء)، قياس الرقعة {17، 68} دقيقة قوسية لا PRVEP وستُرمز بـ (PRVEP15'، PRVEP60') على الترتيب و25.50 دقيقة قوسية للـ PERG، معدل التبدل 2 هرتز، التباين 99%.

تظهر الاستجابة بشكل انعطافات متتالية ولكنها متعاكسة بالقطبية، السلبية ترمز بـ N والإيجابية بـ P، PRVEP تتألف بشكل نموذجي من موجة سلبية N75 يليها موجة إيجابية P100 ثم N135 [23] و PERG النموذجي يتألف من N35 تُتبع بـ P50 ثم N95 [25]، المتغيرات الهامة لكل موجة هي: زمن الذروة Peak time وهو الزمن الفاصل بين بدء المنبه وقمة الاستجابة يُعبّر عنه بالميلي ثانية (ms)، السعة (الارتفاع أو الانخفاض) Amplitude وتقاس من الخط القاعدي إلى أخفض نقطة من الموجة الأولى، ومن أخفض نقطة من الموجة الأولى إلى ذروة الموجة الثانية وهكذا.... و تُقَدَّر بالمكروفولط (μV). [23، 25]

تم تسجيل وتحليل المتغيرات التالية عند المرضى والأصحاء: الشكل وزمن الذروة وسعة الموجات بالمخططات (PRVEP15'، PRVEP60'، PERG).

الدراسة الإحصائية:

الإحصاء الوصفي: المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت، المتغيرات

النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية. الإحصاء الاستدلالي بالاعتماد على قوانين الإحصاء: اختبار (Chi-square) لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية، اختبار (One Way Anova) لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين، اختبار (Independent T student) لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين، معامل الارتباط (Pearson Correlation) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية، تعتبر النتائج هامة إحصائياً مع $P\text{-value} > 5\%$. اعتمد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة:

شملت عينة الدراسة 92 عيناً لـ 50 فرداً من البالغين المراجعين للعيادة العينية خلال الفترة الزمنية التي امتدت من كانون الأول 2018 ولغاية كانون الثاني 2020، توزعت العينة على الشكل التالي: 56 عيناً لـ 32 مريضاً مصاباً بالداء السكري النمط 2 (17 ذكراً و 15 أنثى) و 36 عيناً لـ 18 شاهداً من الأصحاء (8 ذكور و 10 إناث). تم تقسيم عينة المرضى إلى مجموعتين: الأولى دون اعتلال شبكية سكري سريراً no-DR (50 عيناً) والثانية لديهم اعتلال شبكية سكري غير تكاثري خفيف الشدة mNPDR (6 عيون)، تراوحت أعمار أفراد عينة البحث بين 40 الى 63 سنة وبلغ وسيط أعمارهم 49 سنة، كانت المجموعات الثلاثة متقاربة بالعمر والجنس، ومجموعتا المرضى بمدة الإصابة وقيم السكر الصيامي والخضاب الغلوكوزي. (الجدول 1)

الجدول رقم (1) : فروقات التوزيع الديموغرافية في عينة البحث

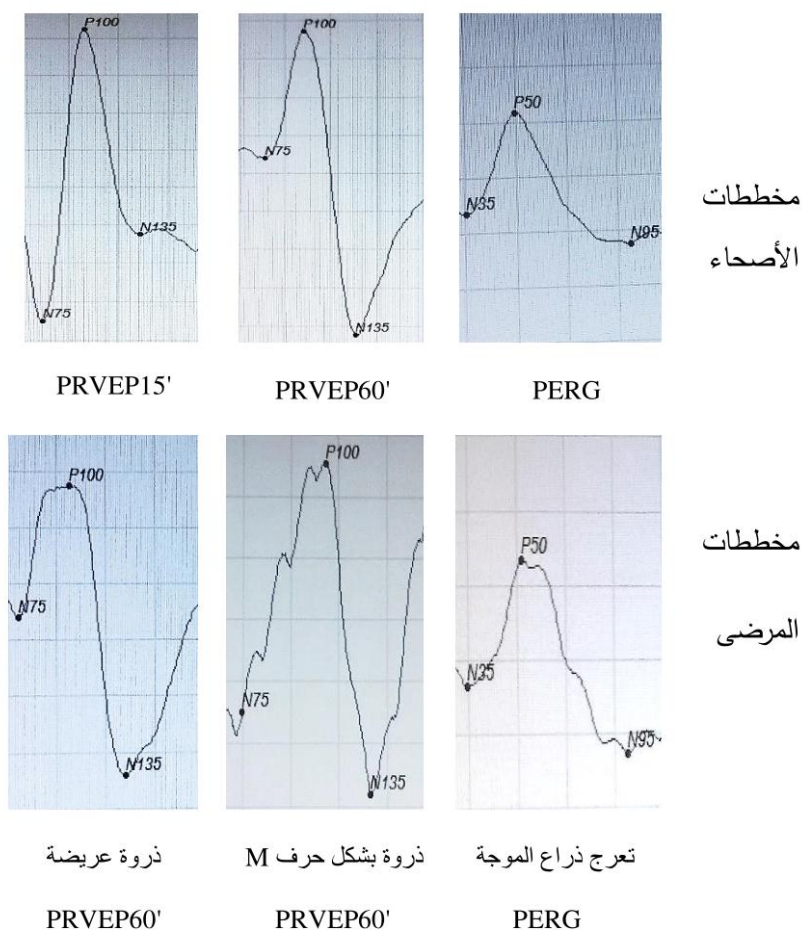
P-value	مع اعتلال خفيف (6 عيون)	دون اعتلال (50 عيناً)	الشاهد (36 عيناً)	عينة البحث (92 عيناً)
0.2	5/1	25/25	16/20	الجنس (أنثى/ ذكر)
0.05	3.8 ± 48.1	5.7 ± 50.2	4.9 ± 47.8	العمر
0.2	4.1 ± 6.3	3.4 ± 4.1	—	مدة الإصابة
0.6	36.4 ± 147.1	46.6 ± 155.7	—	السكر الصيامي
0.6	2.1 ± 7.5	1.5 ± 7.09	—	الخضاب الغلوكوزي

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين الشاهد ومجموعتي المرضى فيما يتعلق بكافة

المتغيرات الديموغرافية ($P\text{-value} \geq 0.05$).

لوحظ وجود تبدلات بشكل المخططات عند المرضى بشكل أشيع من الأصحاء: تخرج أذرع الموجات عند 12 عيناً، P100 مشطورة الذروة عند 9 عيون، انزياح الرموز الممثلة للموجات السلبية عن أخفض نقطة بالشكل خاصة رمز

الموجة N75. وكان هناك تبدلات بلا P100 عند المرضى فقط: ذروة عريضة عند 2 عيناً، بشكل حرف M عند 2 عيناً. (الشكل 3)



الشكل رقم (3): نماذج من مخططات الأصحاء والمرضى

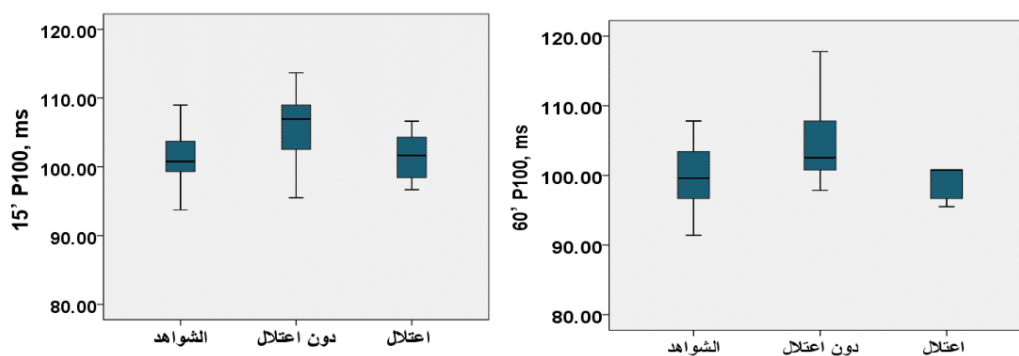
لم يتبين وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المرضى ومجموعة الشاهد فيما يتعلق بسعة الموجات (N75، P100، N135) ولكن كانت الفروقات سريرية حيث تناقصت السعات (N75، P100، N135)، عند مجموعتي المرضى نسبة للشاهد، كان الفارق هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة للموجتين (P100-N135) في (PRVEP15'، PRVEP60') عند المرضى دون DR نسبة للأصحاء. (الجدول 2)

تراوحت قيم زمن الذروة لـ P100 في PRVEP60' عند المجموعات الثلاثة على الشكل التالي (الشكل 4): الشواهد: 91.41 - 107.81، دون اعتلال: 97.85 - 117.77، مع اعتلال خفيف: 95.51 - 100.78. لوحظ وجود فروقات حسب الجنس عند المجموعات الثلاثة ولكنها لم تكن هامة إحصائياً: الشواهد (الذكور 100.34 ± 4.7، الإناث 99.40 ± 4.1)، دون اعتلال (الذكور 105.8 ± 5.1، الإناث 103.9 ± 4.9)، مع اعتلال خفيف (الذكور 98.9 ± 2.5، الإناث 100.78 ± 4.1).

الجدول رقم (2) : مقارنة زمن الذروة وسعة الموجات (N135، P100، N75) في (PRVEP15'،PRVEP60') عند أفراد العينة

P-value	مع اعتلال خفيف (6 عيون)	دون اعتلال (50 عيناً)	الشاهد (36 عيناً)	المتغيرات
0.4	4.2 ± 63.5	6.3 ± 65.5	5.6 ± 66.7	(ms)N75 60'
0.2	4.2 ± 75.6	7.2 ± 77.1	5.8 ± 74.5	(ms)N75 15'
0.0001	2.4 ± 99.2	5.1 ± 104.9	4.3 ± 99.8	(ms)P100 60'
0.0001	3.6 ± 101.5	4.1 ± 105.9	3.4 ± 101.1	(ms)P100 15'
0.002	7.1 ± 140.8	6.6 ± 143.2	10.1 ± 138.2	(ms)N135 60'
0.0001	5.8 ± 138.3	6.2 ± 140.8	7.6 ± 133.2	(ms)N135 15'
0.4	0.8 ± 1.4	1.3 ± 1.8	1.5 ± 2.08	(μV)N75 60'
0.08	1.3 ± 1.9	2.6 ± 3.7	3.3 ± 4.6	(μV)N75 15'
0.7	3.2 ± 10.9	3.2 ± 11.6	3.6 ± 12.06	(μV)P100–N75 60'
0.1	2.1 ± 10.5	4.2 ± 13.7	4.9 ± 14.7	(μV)P100 –N75 15'
0.9	7.3 ± 14.9	6.1 ± 15.8	6.7 ± 15.8	(μV)N135 –P100 60'
0.4	6.2 ± 15.4	6.3 ± 18.4	4.4 ± 17.8	(μV)N135 – P100 15'

وتراوحت قيم زمن الذروة لـ P100 في PRVEP15' عند المجموعات الثلاثة على الشكل التالي (الشكل 4) :
 الشواهد: 93.75 – 108.98، دون اعتلال : 95.51 – 113.67، مع اعتلال خفيف: 96.6 – 106.64.
 أيضاً لوحظ وجود فروقات حسب الجنس عند المجموعات الثلاثة ولم تكن هامة إحصائياً: الشواهد (الذكور ±102.06
 3.8، الإناث ± 100.34)، دون اعتلال (الذكور ± 106.8، 3.6، الإناث ± 104.9، 4.5)، مع اعتلال
 خفيف (الذكور ± 101.01، 3.8، الإناث ± 104.3).



الشكل رقم (4): توزع قيم زمن الذروة للـ P100 عند المجموعات الثلاثة في PRVEP (60' على اليمين و15' على اليسار)

بالنسبة للـ PERG كان زمن الذروة للموجات (N95 ، P50 ، N35) متطاولاً عند مرضى الداء السكري دون DR نسبة للشاهد وسعة الموجات كانت متناقصة لدى المرضى ولكن هذه الفروقات لم تكن هامة إحصائياً. (الجدول 3)

جدول رقم (3) : مقارنة زمن الذروة وسعة الموجات (N95 ، P50 ، N35) في PERG عند أفراد العينة

P-value	مع اعتلال خفيف (6 عيون)	دون اعتلال (50 عيناً)	الشاهد (36 عيناً)	المتغيرات
0.8	2.1 ± 26.4	4.1 ± 26.3	2.1 ± 26.4	(ms)N35
0.9	2.1 ± 51.9	4.8 ± 51.7	2.1 ± 51.9	(ms)P50
0.2	7.3 ± 100.8	8.6 ± 103.8	7.3 ± 100.8	(ms)N95
0.9	0.3 ± 0.92	0.8 ± 0.97	0.8 ± 1	(μV)N35
0.1	1.6 ± 5.8	2.1 ± 5.7	1.4 ± 6.5	(μV) P50 – N35
0.1	2.5 ± 8.4	2.4 ± 8.2	1.9 ± 9.2	(μV) N95– P50
0.5	0.1 ± 1.47	0.2 ± 1.48	0.1 ± 1.43	PERG Ratio (μV P50 : μV N95)

لم يُلاحظ ارتباطاً إيجابياً هاماً إحصائياً بين مدة الإصابة بالداء السكري أو قيمة الخضاب الغلوكوزي والأزمنة في (PRVEP15',PRVEP60') أو ارتباطاً سلبياً هاماً إحصائياً بين مدة الإصابة أو قيمة الخضاب الغلوكوزي والساعات في (PRVEP15',PRVEP60') باستثناء سعة الموجة P100 في PRVEP15' (الجدول 4).

جدول رقم (4): علاقة المتغيرات في (PRVEP15',PRVEP60') مع مدة الإصابة بالداء السكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي:

الارتباط مع قيمة الخضاب الغلوكوزي		الارتباط مع مدة الإصابة بالداء السكري		المتغيرات
P-value	r	P-value	r	
0.1	0.2	0.9	0.009	(ms)N75 60'
0.2	- 0.1	0.5	0.08	(ms) N75 15'
0.3	- 0.1	0.03	- 0.28	(ms)P100 60'
0.2	- 0.1	0.3	- 0.1	(ms) P100 15'
0.8	0.03	0.4	0.09	(ms)N135 60'
0.5	0.09	0.2	- 0.1	(ms) N135 15'
0.1	- 0.2	0.02	0.3	(μV) N75 60'
0.07	- 0.2	0.7	0.04	(μV) N75 15'
0.5	0.08	0.6	0.05	(μV)P100 – N75 60'
0.03	- 0.3	0.2	0.1	(μV)P100 – N75 15'
0.9	- 0.01	0.5	- 0.08	(μV)N135–P100 60'
0.5	- 0.09	0.6	- 0.06	(μV)N135–P100 15'

لم تكن العلاقة هامة إحصائياً بين المتغيرات في PERG ومدة الإصابة بالداء السكري أو قيمة الخضاب الغلوكوزي. (الجدول 5)

جدول رقم (5) علاقة المتغيرات في PERG مع مدة الإصابة بالداء السكري وقيمة الخضاب الغلوكوزي:

الارتباط مع قيمة الخضاب الغلوكوزي		الارتباط مع مدة الإصابة بالداء السكري		المتغيرات
P-value	r	P-value	r	
0.2	0.17	0.3	- 0.1	(ms) N35
0.2	0.16	0.8	- 0.02	(ms)P50
0.7	0.04	0.9	0.03	(ms) N95
0.5	- 0.08	0.3	0.1	(μ V) N35
0.1	0.2	0.5	0.07	(μ V) P50 – N35
0.1	0.2	0.9	0.004	(μ V) N95– P50
0.3	- 0.1	0.1	- 0.19	PERG Ratio (μ V P50 ; μ V N95)

الكومات المحرصة بصرياً VEP تُفيد في تقييم سلامة الطريق البصري من الشبكية (المنطقة المركزية) وحتى القشر القذالي. P100 هي الذروة البارزة التي تظهر تنوعاً أقل بين الأفراد، بين العينين، واختلافاً ضئيلاً بإعادة القياسات مع الزمن [21، 23]. تم تحليل بيانات الموجتين N75، N135 مع التركيز على P100 للبحث عن موجودات قد تكون هامة عند مرضى الداء السكري.

لاحظت الدراسة الحالية فارقاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة للموجتين (P100، N135) في (PRVEP60'، PRVEP15' بين مجموعة المرضى دون DR (50 عيناً) ومجموعة الأصحاء (36 عيناً) حيث كان الزمن متطوياً لديهم نسبة للأصحاء ($P > 0.01$) ولم تجد فارقاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة للـ N75 بين المجموعات الثلاثة.

دراسة Gupta S وآخرين [26] لاحظت أيضاً تطاولاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة لا P100 (± 113.28) (6.44) عند 50 مريضاً مصاباً بالداء السكري النمط 2 دون DR سريرياً نسبة لـ 50 شاهداً من الأصحاء (100.13) (± 5.44) كما لاحظت ازدياد زمن الذروة للموجتين (N145، N75) ولكن دون أهمية إحصائية.

دراسات أخرى مثل (Kothari R، [22] و زملائهم لاحظوا أيضاً تطاولاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة لا P100 عند مرضى الداء السكري النمط 2 دون DR نسبة للأصحاء، لم تركز [28] Khatoon F و [29] Daniel R و [30] Gowri V على الموجتين (N135، N75)، Kothari R و زملائها [22] لاحظوا أيضاً تطاولاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة لا N155 عند مرضى الداء السكري النمط 2 نسبة للأصحاء ولم يجدوا فرقاً هاماً إحصائياً بين المرضى والأصحاء بمتوسط زمن الذروة للموجة N70 بعين واحدة فقط، Heravian J و زملائه [27] أيضاً لم يلاحظوا فرقاً هاماً إحصائياً بمتوسط زمن الذروة للموجة N75 بين المرضى والأصحاء. كان الاختلاف بين جميع الدراسات مع الدراسة الحالية هو متوسط قيم الزمن، وهذا قد يعزى لتتبع معايير الإدخال والاستبعاد، تباير حجم العينة، وتتنوع ظروف التسجيل [23، 25].

التبدلات الملاحظة بشكل الموجات بال PRVEP في هذه الدراسة عند مرضى الداء السكري (تعرج، ذروة مضاعفة، ذروة عريضة) لم تذكر في الدراسات السابقة [22، 26، 27، 28، 29، 30] ونكرتها Deák K و زملائها [14] فلاحظوا التبدلات التالية بشكل الموجة P100 (ذروة مضاعفة عند 6 عيون وموجة عريضة عند 8 عيون) في دراستهم لل PRVEP عند 63 مريضاً مصاباً بالداء السكري النمط 1 (126 عيناً).

الدراسة الحالية لاحظت وجود تطاول بمتوسط كمن الموجات (N75، P100، N135) في مخطط PRVEP15' عند المرضى مع mNPDR (6 عيون) نسبة للأصحاء ولكن هذا الفارق لم يكن هاماً إحصائياً، بينما Daniel R [30] و Kothari R [22] و زملائهم لاحظوا تطاولاً هاماً إحصائياً بكمون الموجة P100 عند مرضى الداء السكري مع DR نسبة للأصحاء، قد يعزى السبب إلى الاختلاف بحجم العينة (فكان في دراسة Daniel R و زملائها 37 عيناً) ونمط الاعتلال حيث كان في الدراسة الحالية من النمط غير تكاثري خفيف الشدة بينما باقي الدراسات لم تركز على ذكر التصنيف بدقة واكتفت بذكر وجود اعتلال من عدمه أو كونه قبل تكاثري أو تكاثري، وقد يكون سبب عدم ملاحظة فروق هامة إحصائياً في هذه الدراسة هو وجود نسبة من المرضى تكون نمط الإصابة لديهم وعائية دقيقة بدئية وهذا ما فسرتة EUROCONDOR في دراستها عن كشف التبدلات الوظيفية للتعكس العصبي بالمرحل الباكرا من اعتلال الشبكية السكري عن طريق مخطط كهربائية الشبكية متعدد البؤر عند (449) مريضاً مصاباً بالداء السكري النمط 2 عندما لاحظت وجود نسبة هامة من المرضى لديهم تبدلات وعائية دقيقة دون تبدلات بمخطط كهربائية الشبكية متعدد البؤر. [31]

لاحظت الدراسة الحالية أن الساعات (N75، P100 – N75، P100 – N135) في ('PRVEP15'، 'PRVEP60') كانت أخفض عند مجموعتي مرضى السكري (خاصة مجموعة الاعتلال خفيف الشدة) نسبة للأصحاء ولكن هذه الفروقات لم تكن هامة إحصائياً، كان هناك اختلافاً بين الدراسات بخصوص السعة فالبعض لاحظ تناقص السعة عند المرضى نسبة للأصحاء دون فارق هام إحصائياً [28] والبعض وجد تناقصاً بالسعة عند المرضى مع فارق هام إحصائياً [22، 26] وآخرون لم يجدوا اختلافاً بين المرضى والأصحاء [29]، قد يعود السبب إلى وجود اختلافات كبيرة بالسعة بين الأفراد حيث تتأثر بالانتباه والتركيز، شكل الجمجمة، توزع الاثلام وحجم الدماغ [28].

تخطيط كهربائية الشبكية الطرازي PERG يفيد في تسجيل استجابة المنطقة المركزية من الشبكية (اللخطة) للنباتين، N95 تُظهر استجابة الخلايا العقدية المركزية و P50 تُمثل استجابة المستقبلات بمنطقة اللخطة، على الرغم من أن 70% منها ناتجة عن الخلايا العقدية. [20]

لم تجد الدراسة الحالية فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المرضى (56 عيناً) ومجموعة الشاهد (36 عيناً) فيما يتعلق بمتوسط زمن الذروة أو سعة الموجات (N95، P50، N35) في PERG، أيضاً Jenkins T وزميله [32] لم يلاحظوا فارقاً هاماً إحصائياً بين المرضى والأصحاء بالـ PERG، فكان متوسط زمن الذروة عند المرضى لا P50 (3.84 ± 54.50) ولا N95 (8.55 ± 99.65)، ومتوسط زمن الذروة عند الأصحاء لا P50 (55.02 ± 3.59) ولا N95 (9.97 ± 99.28)، وكان متوسط السعة للـ N95 عند المرضى (1.85 ± 5.40) وعند الأصحاء (3.59 ± 5.25)، وتشابهت الدراسة الحالية مع دراستهما بمعايير الاشتغال والاستبعاد وحجم العينة فكانت أيضاً عند مرضى الداء السكري (غير المعتمد على الأنسولين أي ما يوافق نمط 2 وفقاً للتصنيف المعتمد حالياً) دون اعتلال شبكية أو مع وجود أمهات دم فقط، وكان عدد المرضى في دراستهما 40 مريضاً تراوحت أعمارهم أيضاً بين 40-65 سنة والمتوسط (6.8 ± 54.3 سنة) ومتوسط مدة إصابتهم بالداء 9.9 سنة، والأصحاء 20 فرداً ومتوسط أعمارهم (6.1 ± 52.6 سنة).

بينما Mermeklieva E [33] درست PERG عند 84 مريضاً مصاباً بالداء السكري النمط 2 بمراحل مختلفة من الـ DR بالمقارنة مع 47 شاهداً من الأصحاء، ولاحظت تبديلاً هاماً إحصائياً بمعظم موجات PERG عند مرضى الداء السكري نسبة للأصحاء وكانت شدة التبدل بـ PERG (تطاول الأزمنة وتناقص السعات) تزداد كلما زادت شدة الـ DR.

لاحظت الدراسة الحالية نتائج مختلفة بين الدراسات بـ PERG وذكرت Mermeklieva E أنها وجدت نتائج متناقضة "البعض لاحظ حدوث تبدلات بمخطط PERG عند مرضى الداء السكري دون DR سريرياً، خاصة تناقص سعة الموجة P50 أو الموجة N95. وبالنسبة لآخرين فالتبدلات بـ PERG تحدث فقط عند وجود علامات اعتلال شبكية سكري واضحة بسبب النتحات الطرية". [33]

نظراً لتشابه المرضى والأصحاء بكل المعايير باستثناء وجود الداء السكري عند المرضى وبالتالي فإن التبدلات الملاحظة (تطاول الأزمنة وتناقص السعات) السريرية والهامة إحصائياً في الدراسة الحالية يمكن أن تُعزى للداء السكري.

يعتمد زمن الذروة أو الكمون بال VEP على سلامة ألياف العصب البصري المغمدة حيث يعتبر النخاعين والنقل القفزي أساسيان للنقل السريع لكمون العمل عند الأشخاص الطبيعيين، وتعتمد السعة على عدد الألياف الوظيفية ضمن العصب، البطء بالنقل أو تطاول الكمون يدل عادة على أذية مزيلة للنخاعين، بينما نقص السعة يترافق عادة مع فقد بالألياف أو وظيفتها. [30]

في محاولة للبحث عن الآليات الإراضية المسؤولة عن التغييرات بالاستجابة للاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية عند مرضى الداء السكري فإن الدراسات السابقة استخلصت ما يلي :

التبدلات الملاحظة بال VEP قد تكون تعبيراً عن أذية بنيوية على مستوى ألياف العصب البصري المغمدة بالنخاعين أو أذية طبقة الخلايا العقدية قبل تطور اعتلال شبكية سريري واضح. [26]

الآليات المقترحة تتضمن عوامل استقلابية ووعائية بشكل مشابه لما يحدث بالإصابة العصبية المحيطية [22، 26، 30]. الوسط مفرط الجلوكوز بالداء السكري يحول هذه الكمية الفائضة من الجلوكوز إلى سبيل البولول ويُسقلب إلى سوربيتول وفركتوز، السوربيتول والفركتوز يميلان للتراكم ضمن الأعصاب بسبب نفوذية غشاء الخلية العصبية الضعيفة نسبياً لهما، التأثير الحلولي الفعال للسوربيتول والفركتوز يزيد محتوى الماء ضمن الأعصاب. وأُقترح وجود نفاذ مرافق بالإينوزيتول العضلي myo-inositol. التغييرات السابقة تنقص نشاط مضخة الصوديوم - بوتاسيوم ATP-ase (Na+K+ATP-ase) والتي يعتقد أنها متوضعة بدئياً في المناطق العقدية وحول العقدية paranodal للألياف العصبية الكبيرة المغمدة بالنخاعين وينتج عنها زيادة تركيز شاردة الصوديوم داخل الخلية، نقص نفوذية شاردة الصوديوم العقدية يسبب نقص في سرعة النقل. [26]

الأذية الإقفارية للعصبونات وغيرها من مكونات الشبكية المسببة بالتبدلات الوعائية الدقيقة متهمّة أيضاً في الداء السكري، فاعتلال الاعصاب السكري عند النماذج الحيوانية يترافق بنقص الجريان الدموي العصبي الداخلي وزيادة المقاومة الوعائية العصبية الداخلية ونقص الضغط الأوكسجينيني. الإقفار قد يتسبب بفقد الألياف في الأعصاب المحيطية، لذلك أُقترح أن ألياف العصب البصري قد تخضع لتبدلات إقفارية مشابهة في الداء السكري. [26]

السيوتوكينات Neuropoietic العصبية المتضمنة: الانترلوكين-1 (IL-1)، انترلوكين-6 (IL-6)، العامل المثبط للوكيميا (LIF)، العامل المغذي العصبي الهديبي (CNTF)، العامل المنخر للورم ألفا (TNFAlpha)، عامل النمو المُحوّل - بيتا (TGF-beta)، تبدي تأثيرات متعددة في استتباب الخلايا الدبقية والعصبونات في الجملة العصبية

المركزية، المحيطة و الذاتية. هذه السيوتوكينات تُنتج موضعياً من البالعات، الخلايا للمفاوية، الخلايا البدينة، مصورات الليف والعصبونات الحسية، تراكم هذه الوسائط يؤخر النقل في الطريق البصري، [30] وقد تتأزر هذه السيوتوكينات في تفعيل الشلال الالتهابي وتفاقم موت خلايا الشبكية [12].

أذية الخلايا العقدية في الداء السكري قد تكون نتيجة تراكم الغلوتامات خارج الخلايا والتي تسبب تبدلات وظيفية وتشريحية حتى قبل تطور الأذيات الوعائية. الشدة التأكسدية بالإضافة للتبدلات الوعائية الدقيقة ونواتج استقلاب الجلوكوز تلعب دوراً هاماً في تطور إمرضية اعتلال الشبكية السكري، إما بسبب زيادة الجذور الحرة أو نقص نشاط الآليات المضادة للأكسدة. [28]

لم تكن العلاقة هامة إحصائياً عند مرضى الداء السكري بين تطاول الأزمنة أو تناقص السعات في ('PRVEP15، 'PERG، 'PRVEP60) ومدة الإصابة بالداء السكري أو قيمة الخضاب الجلوكوزي، باستثناء السعة (P100 - N75) في 'PRVEP15 كانت تتناقص كلما زادت قيمة الخضاب الجلوكوزي.

اختلفت النتائج بين الدراسات (Khatoun F [28]، Gowri V [30]، Kothari R [22]) حول علاقة المتغيرات في PRVEP مع مدة الإصابة أو ضبط سكر الدم عند المرضى، ولم تُدرس علاقة المتغيرات في PERG مع قيم الخضاب الجلوكوزي أو مدة الإصابة بالداء السكري عند [14] Deák K، [32] Jenkins T، [33] Mermeklieva E.

الدراسة المشابهة كانت EUROCONDOR [31]، لم تلاحظ ارتباطاً هاماً بين التبدلات على مخطط كهربائية الشبكية متعدد البؤر وبين قيم الخضاب الجلوكوزي، وفسرت ذلك بأن الخضاب الجلوكوزي يمثل ضبط مستوى السكر خلال فترة من الزمن ولكنه لا يعطي معلومات عن قصة الضبط الاستقلابي السابق للمريض.

الاستنتاجات والتوصيات:

- لاحظت الدراسة الحالية تبدل استجابة مرضى الداء السكري النمط 2 للاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية البصرية ('PRVEP، 'PERG) بالمقارنة مع الأصحاء، وبالتالي تعتبر هذه الاختبارات فحوصاً مفيدة في كشف تأثير الوظائف البصرية قبل تطور العلامات السريرية عند مرضى الداء السكري، وكانت سهلة وسريعة (زمن الفحص لكل اختبار يقارب دقيقة واحدة بعد توصيل المساري).
- كان الفارق هاماً إحصائياً بزمن الذروة للـ (P100، N135) عند إجراء الكمونات المحرصة بصرياً و بالتالي تعد VEP اختباراً حساساً أكثر من PERG في كشف التبدلات.
- الدلائل الفيزيولوجية الكهربائية لخلل الوظيفة البصرية في الداء السكري قد تكون بسبب أذية السبيل البصري بعد الشبكية و/أو أذية الشبكية قبل تطور العلامات السريرية للاعتلال السكري بالفحص.

- هناك افتراق بالتبدلات الوعائية والعصبية وليس من المحتم أن تكون بنفس المرحلة من الاعتلال.
- ننصح بإجراء الكمونات المحرّضة بصرياً مرة سنوياً على الأقل لكل مريضى الداء السكري بالمرحلة قبل السريرية، لتحديد العيوب البصرية باكراً وتوعيتهم بضرورة التدبير المناسب للداء.
- لا داعي لإجراء تخطيط كهربائية الشبكية الطرازي كإجراء روتيني عند المرضى السكريين ما قبل اعتلال الشبكية السريري.
- اجراء دراسة طولانية لمعرفة التغيرات بال VEP عند المريض نفسه وفقاً لضبط السكر ومدة الإصابة ولمعرفة الفترة الزمنية اللازمة لظهور أبكر العلامات العصبية والوقت الفاصل بينها وبين ظهور العلامات السريرية.

المراجع :

1. Vanajarani, A.C. *Evaluation of Retinal Ganglion Cell Activity by Pattern Visual Evoked Potential In Type2 Diabetic Patients*. Chengalpattu Medical College, The Tamilnadu Dr. M.G.R. Medical University, 2017.
2. Aparna, A. *Role of VEPs in Early Diagnosis of Central Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus*. Indian Journal of Public Health Research & Development, Vol.7, No. 4, 2016, 160-165.
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th Edition. Brussels, 2017,150.
4. World Health Organization. "classification of diabetes mellitus." Geneva, 2019.
5. American Diabetes Association. "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetesd-2019." *Diabetes Care* 42. (2019)(Suppl. 1): S13–S28.
6. Yau, J.W; Rogers, S.L; Kawasaki, R; Lamoureux, E.L; Kowalski, J.W; Bek, T; Chen, Sh. J;Dekker, J.M; Fletcher, A; Grauslund, J; Haffner, S; Hamman, R.F; Ikram, M.K; Kayama, T; Klein, B.E; Klein, R; Krishnaiah, S;Mayurasakorn, K; O'Hare, J.P; Orchard,T.J; Porta, M; Rema, M;Roy, M.S; Sharma, T; Shaw, J; Taylor, H; Tielsch, J.M; Varma, R; Wang, J.J; Wang, N. West, Sh; Xu, L; Yasuda, M; Zhang, X; Mitchell, P; Wong, T.Y. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. *Diabetes Care*, Vol.35, 2012, 556-564.
7. Zheng, Y; He, M; Congdon, N. *The worldwide epidemic of diabetic retinopathy*. Indian Journal of Ophthalmology, Vol.60, No.5, 2012, 428–431.

8. Abcouwer, S.F; Gardner, T.W. "Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment". *Ann N Y Acad Sci* 1311. (2014): 174–190.
9. Pescosolido, N; Barbato, A; Stefanucci, A; Buomprisco, G. "Role of Electrophysiology in the Early Diagnosis and Follow-Up of Diabetic Retinopathy". *Journal of Diabetes Research*. 2015.
10. Umashankar; Gunasundarib, R. "A Review on Electrophysiology based Detection of Diabetic Retinopathy". *Procedia Computer Science* 48. (2015): 630 – 637.
11. Cohen, S.R; Gardner, T.W. "Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema." *Dev Ophthalmol* 55. (2016):137-146.
12. Lechner, J; O'Leary, O.E; Stitt, A.W." The pathology associated with diabetic retinopathy". *Vision Research* 139. (2017): 7–14.
13. Powers, M; Greven, M; Kleinman, R; Nguyen, Q.D; Do, D. " Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy." *F1000Research* 6.(2017): 2063.
14. Deák,K; Fejes, I; Janáky, M; Várkonyi, T; Benedek, G; Braunitzer, G. *Further Evidence for the Utility of Electrophysiological Methods for the Detection of Subclinical Stage Retinal and Optic Nerve Involvement in Diabetes*. Medical Principles and Practice, Vol.25, 2016, 282–285.
15. Simó, R; Hernández, C; Porta, M; Bandello, F; Grauslund, J; Harding, S.P; Aldington, S.J; Egan, C; Frydkjaer-Olsen, U; García-Arumí, J; Gibson, J; Lang, G.E; Lattanzio, R; Massin, P; Midena, E; Ponsati, B; Ribeiro, L; Scanlon, P; Lobo, C; Costa, M. Â; Cunha-Vaz,J. *Effects of Topically Administered Neuroprotective Drugs in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Results of the EUROCONDOR Clinical Trial*. Diabetes, Vol.68, 2019,457–463.
16. Barber, A.J; Baccouche, B . "Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies". *Vision research*139.(2017):82-92.
17. Lynch, S.K; Abràmoff, M.D. "Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder." *Vision Research* 139. (2017) :101–107
- 18 . Sohn, E.H; van Dijk, H.W; Jiao, C; Kok, P.H; Jeong, W; Demirkaya, N; Garmager, A; Wit, F; Kucukevcilioglu, M; van Velthoven, M.E; DeVries, J.H; Mullins, R.F; Kuehn, M.H; Schlingemann, R.O; Sonka, M; Verbraak, F.D; Abràmoff, M.D. *Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus*. PNAS, 2016, 2655–2664.
19. Yu, Y; Chen, H; Su, B.S. "Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy". *Journal of Neuroinflammation* 12. (2015):141.

20. American Academy of Ophthalmology. *Retina and Vitreous, Basic and Clinical Science Courses Series (BCSC)*, San Francisco 12, 2018-2019, 303.
21. Robson, A.G; Nilsson, J; Li, Sh; Jalali, S; Fulton, A.B; Tormene, A.P; Holder, G.E; Brodie, S.E. " ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures". *Doc Ophthalmol* 136. (2018): 1–26.
22. Kothari, R; Bokariya, P; Singh, S; Hemavaishnave, T. S. *Evaluation Of The Role Of Visual Evoked Potentials In Detecting Visual Impairment In Type II Diabetes Mellitus*. Delhi Journal of Ophthalmology, Vol. 28, No.4, 2018, 29-35.
23. Odom, J. V; Bach, M; Brigell, M; Holder, G. E; McCulloch, D. L; Meigen ,T; Mizota, A ;Tormene, A. P. " ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update) ". *Doc Ophthalmol* 133 (2016) :1–9.
24. Instructions for Use and Maintenance - SISTEMA RETIMAX.retimographOPHT-06_User Manual & Service Maual.
25. Bach, M; Brigell, M. G; Hawlina, M; Holder,G.E; Johnson, M. A; McCulloch,D.L; Meigen ,T; Viswanathan,S. " ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update ". *Doc Ophthalmol* 126 (2013) :1–7.
26. Gupta, S; Khan, T; Gupta, G; Agrawal, B. K; Khan, Z. *Electrophysiological evaluation in patients with type 2 diabetes mellitus by pattern reversal visual evoked potentials*. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, Vol.7, No.5, 2017.
27. Heravian, J; Ehyaei, A; Shoeibi, N; Azimi, A; Ostadi-Moghaddam, H; Yekta, A; Khoshshima, M. J; Esmaily, H. *Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus*. Journal of Ophthalmic and Vision Research, Vol.7, No.3, 2012, 225-230.
28. Khatoon, F; Bahmed, F; Katoon. N. *Visual evoked potential as an early marker of diabetic retinopathy*. Indian Journal of Clinical Anatomy and Physiology, Vol.3, No.2, 2016, 200-204.
29. Daniel, R; Ayyavoo, S; Dass, B. *Study of visual evoked potentials in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy*. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, Vol.7, No.2, 2017, 159-164.
30. Gowri. *Pattern Visual Evoked Potentials as a tool to assess the prognosis in Type 2 Diabetes Mellitus subjects attending a tertiary care hospital*. University Journal of Pre and Para Clinical Sciences, Vol. 3, No.2, 2017, 2455 – 2879.
31. Santos, A.R; Ribeiro, L; Bandello, F; Lattanzio, R; Egan, C; Frydkjaer-Olsen, U; García-Arumí, J; Gibson, J; Grauslund, J; Harding, S.P; Lang, G.E; Massin, P; Midena,

E; Scanlon, P; Aldington, S.J; Simão, S; Schwartz, Ch; Ponsati, B; Porta, M; Costa, M. Â; Hernández, C; Cunha-Vaz, J; Simó, R. *Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy. Cross-sectional analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR project.* Diabetes, 2017.

32. Jenkins, T.C.A; Cartwright, J.P. *The electroretinogram in minimal diabetic retinopathy.* British Journal of Ophthalmology, Vol.74, 1990, 681-684.

33. Mermeklieva, E. A. *Pattern electroretinography and retinal changes in patients with diabetes mellitus type2.* Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, Vol.49, 2019, 209—215.