

### Εισαγωγή

Η δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων (MGD) μπορεί κάλλιστα να είναι παγκοσμίως η βασική αιτία που προκαλεί την ξηροφθαλμία. Παρότι η πάθηση αυτή επηρεάζει την υγεία και την ευημερία εκατομμυρίων ανθρώπων, δεν υπάρχει συναίνεση παγκοσμίως ως προς τον ορισμό, την ταξινόμηση, τη διάγνωση και τη θεραπεία της MGD. Με στόχο την επίτευξη μιας τέτοιας συναίνεσης, η Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS, <http://www.Tear-Film.org>), μία μη κερδοσκοπική οργάνωση διεξήγαγε το Διεθνές Σεμινάριο σχετικά με τη Δυσλειτουργία των Μείβομιανών Αδένων ([www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html](http://www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html)). Στόχοι του Σεμιναρίου MGD ήταν:

- να γίνει μία αξιολόγηση βάσει δεδομένων της δομής των μείβομιανών αδένων και της λειτουργίας τους σε υγιείς καθεστώδες ή σε καθεστώδες δυσλειτουργίας,
- να αναπτυχθεί μία σύγχρονη κατανόηση του ορισμού και της ταξινόμησης της MGD,
- να αξιολογηθούν οι μέθοδοι διάγνωσης, αξιολόγησης και κατηγοριοποίησης της σοβαρότητας της MGD,
- να αναπτυχθούν συστάσεις για τη διαχείριση και τη θεραπεία της MGD,
- να αναπτυχθούν οι κατάλληλοι κανόνες του σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών παρεμβάσεων για τη θεραπεία της MGD, και
- να συνταχθεί μία περίληψη των συστάσεων για τις μελλοντικές έρευνες σχετικά με τη MGD.

Το Σεμινάριο σχετικά με τη MGD, για την ολοκλήρωση του οποίου χρειάστηκαν περισσότερα από 2 χρόνια, συνέταξε την τελική έκθεσή του στα τέλη του 2010. Στην προσπάθεια αυτή συμμετείχαν περισσότεροι από 50 κορυφαίοι κλινικοί ειδικοί και ειδικοί στη βασική έρευνα από ολόκληρο τον κόσμο. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε υποεπιτροπές, μελέτησαν τα δημοσιευμένα δεδομένα και εξέτασαν το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων. Οι εκθέσεις των υποεπιτροπών μοιράστηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες στο Σεμινάριο, παρουσιάστηκαν σε ανοιχτό φόρουμ και συζητήθηκαν με διαδραστικό τρόπο.

Η συνολική έκθεση του Σεμιναρίου δημοσιεύεται στα αγγλικά, σε αυτό το τεύχος του περιοδικού *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Η έκθεση μεταφράστηκε επίσης στα κινέζικα, ολλανδικά, γαλλικά, γερμανικά, ελληνικά, ιταλικά, ιαπωνικά, πολωνικά, πορτογαλικά, ισπανικά, ρώσικα και τούρκικα και οι μεταφράσεις αυτές διατίθενται στην ιστοσελίδα της TFOS.

Ακολουθεί μία Εκτελεστική Περίληψη των συμπερασμάτων και των προτάσεων του Σεμιναρίου της TFOS σχετικά με τη MGD. Το παρόν υλικό αποτελεί περίληψη της πλήρους έκθεσης και επομένως, επιπλέον πληροφορίες και αναφορές διατίθενται στην ηλεκτρονική έκδοση ελεύθερης πρόσβασης.

### Ορισμός και Ταξινόμηση της Δυσλειτουργίας των Μείβομιανών Αδένων

Η Δυσλειτουργία των Μείβομιανών Αδένων (MGD) είναι μία χρόνια, διάχυτη ανωμαλία των μείβομιανών αδένων που συνήθως χαρακτηρίζεται από απόφραξη του τελικού πόρου και/ή ποιοτικές/ποσοτικές αλλαγές στις αδενικές εκκρίσεις. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλοίωση της δακρυϊκής στοιβάδας, συμπτώματα ερεθισμού των οφθαλμών, κλινικά εμφανή φλεγμονή και πάθηση της οφθαλμικής επιφάνειας.

Υπάρχουν αρκετές εξηγήσεις βάσει στοιχείων για την ορολογία που χρησιμοποιείται σε αυτόν τον ορισμό. Ο όρος «δυσλειτουργία» χρησιμοποιείται επειδή διαταράσσεται η λειτουργία των μείβομιανών αδένων. Ο όρος «διάχυτη» χρησιμοποιείται επειδή η διαταραχή επηρεάζει την πλειοψηφία των μείβομιανών αδένων. Η εντοπισμένη επιρροή των μείβομιανών αδένων, όπως στο χαλάζιο, τείνει να μην προκαλεί ανωμαλίες στη

δακρυϊκή στοιβάδα ή τα επιθήλια της οφθαλμικής επιφάνειας και επομένως, θεωρείται ότι δεν εξετάζεται στο πλαίσιο της MGD. Η απόφραξη των στομιών των μείβομιανών αδένων και των τελικών πόρων καθώς και οι ποιοτικές και/ή ποσοτικές αλλαγές στις αδενικές εκκρίσεις, αναγνωρίζονται ως οι κυρίαρχες εκφάνσεις της MGD. Επιπλέον, στον ορισμό συμπεριλαμβάνονται και υποκειμενικά συμπτώματα ερεθισμού των οφθαλμών καθώς πρόκειται για συμπτώματα που προκαλούν έντονη ανησυχία στον ασθενή και συχνά και τον γιατρό. Η βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς είναι ο βασικός στόχος στη θεραπεία της MGD. Ο ρόλος της φλεγμονής στην αιτιολογία της MGD είναι αμφιλεγόμενος και αβέβαιος.

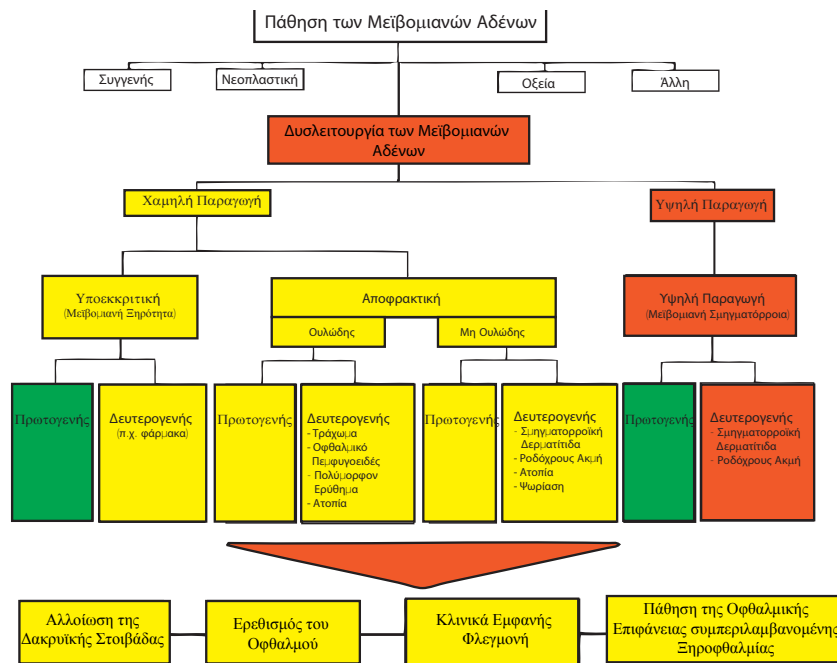
Στην πρόσφατη βιβλιογραφία οι όροι «οπίσθια βλεφαρίδα» και MGD έχουν χρησιμοποιηθεί ως συνώνυμοι ενώ δεν αντικαθιστά ο ένας τον άλλο. Ο όρος «οπίσθια βλεφαρίδα» χρησιμοποιείται για να περιγράψει φλεγμονώδεις παθήσεις του οπίσθιου περιθωρίου του βλεφάρου για τις οποίες η MGD αποτελεί μία από τις αιτίες. Στα πρώιμα στάδιά της, η MGD ενδέχεται να μη συνδεθεί με κλινικές ενδείξεις χαρακτηριστικές της οπίσθιας βλεφαρίδας. Σε αυτό το στάδιο, οι πάσχοντες μπορεί να είναι συμπτωματικοί ή ασυμπτωματικοί και η πάθηση θεωρείται υποκλινική. Καθώς η MGD εξελίσσεται, αναπτύσσονται συμπτώματα και ενδείξεις στο περιθώριο του βλεφάρου, όπως αλλαγές στην εκφρασιμότητα και την ποιότητα των μείβομιανών εκκρίσεων και η ερυθρότητα του περιθωρίου του βλεφάρου μπορεί να γίνει πιο ορατή. Σε αυτό το σημείο, θεωρείται ότι είναι παρούσα οπίσθια βλεφαρίδα που σχετίζεται με τη MGD.

Ο όρος MGD θεωρείται κατάλληλος για την περιγραφή των λειτουργικών ανωμαλιών των μείβομιανών αδένων. Ο όρος «πάθηση των μείβομιανών αδένων» χρησιμοποιείται για την περιγραφή ενός ευρύτερου φάσματος διαταραχών των μείβομιανών αδένων, συμπεριλαμβανομένων της νεοπλασίας και της συγγενούς πάθησης. Άλλοι όροι, όπως μείβομιτις ή μείβομιανίτις, περιγράφουν ένα υποσύνολο διαταραχών της MGD που σχετίζονται με φλεγμονή των μείβομιανών αδένων. Παρότι η φλεγμονή μπορεί να είναι σημαντική για την ταξινόμηση και τη θεραπεία της MGD, οι όροι αυτοί δεν είναι αρκετά γενικοί καθώς η φλεγμονή δεν είναι πάντα παρούσα.

Η MGD μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα με ανατομικές αλλαγές, παθοφυσιολογικές αλλαγές ή τη σοβαρότητα της πάθησης. Κάθε σύστημα ταξινόμησης πρέπει να ικανοποιεί τις ανάγκες των γιατρών και των ερευνητών. Η ταξινόμηση που γίνεται με βάση την παθοφυσιολογία θεωρείται ότι ικανοποιεί στο μέγιστο βαθμό αυτές τις ανάγκες.

Προτείνεται η ταξινόμηση της MGD σε δύο βασικές κατηγορίες στη βάση των εκκρίσεων του μείβομιανού αδένου: 1) Καταστάσεις Χαμηλής Παραγωγής και 2) Καταστάσεις Χαμηλής Παραγωγής (Εικόνα 1). Οι Καταστάσεις Χαμηλής Παραγωγής ταξινομούνται περαιτέρω ως 1) Υποεκκριτική και 2) Αποφρακτική, με τις υποκατηγορίες Ουλώδης και Μη-Ουλώδης. Η Υποεκκριτική MGD περιγράφει την κατάσταση μειωμένης παραγωγής μείβομιανών εκκρίσεων εξαιτίας ανωμαλιών στους μείβομιανούς αδένες χωρίς αξιοσημείωτη απόφραξη. Η αποφρακτική MGD οφείλεται σε απόφραξη του τελικού πόρου. Στην ουλώδη μορφή, τα στόμια του πόρου τραβώνται προς τα πίσω μέσα στη βλεννογόνο, ενώ τα στόμια αυτά παραμένουν στη φυσιολογική τους θέση στη μη ουλώδη MGD. Η υπερεκκριτική MGD Υψηλής Παραγωγής χαρακτηρίζεται από την απελευθέρωση μεγάλου όγκου λιπιδίων στο περιθώριο του βλεφάρου, η οποία γίνεται ορατή κατά την άσκηση πίεσης στον ταρσό κατά την εξέταση. Κάθε κατηγορία MGD έχει επίσης βασικές αιτίες, που σχετίζονται με παθήσεις για τις οποίες δεν υπάρχει διακριτή υποκείμενη αιτία ή αιτιολογία.

Γενικά, η MGD μπορεί να οδηγήσει σε αλλοιώσεις της δακρυϊκής στοιβάδας, συμπτώματα ερεθισμού των οφθαλμών και ξηροφθαλμία.



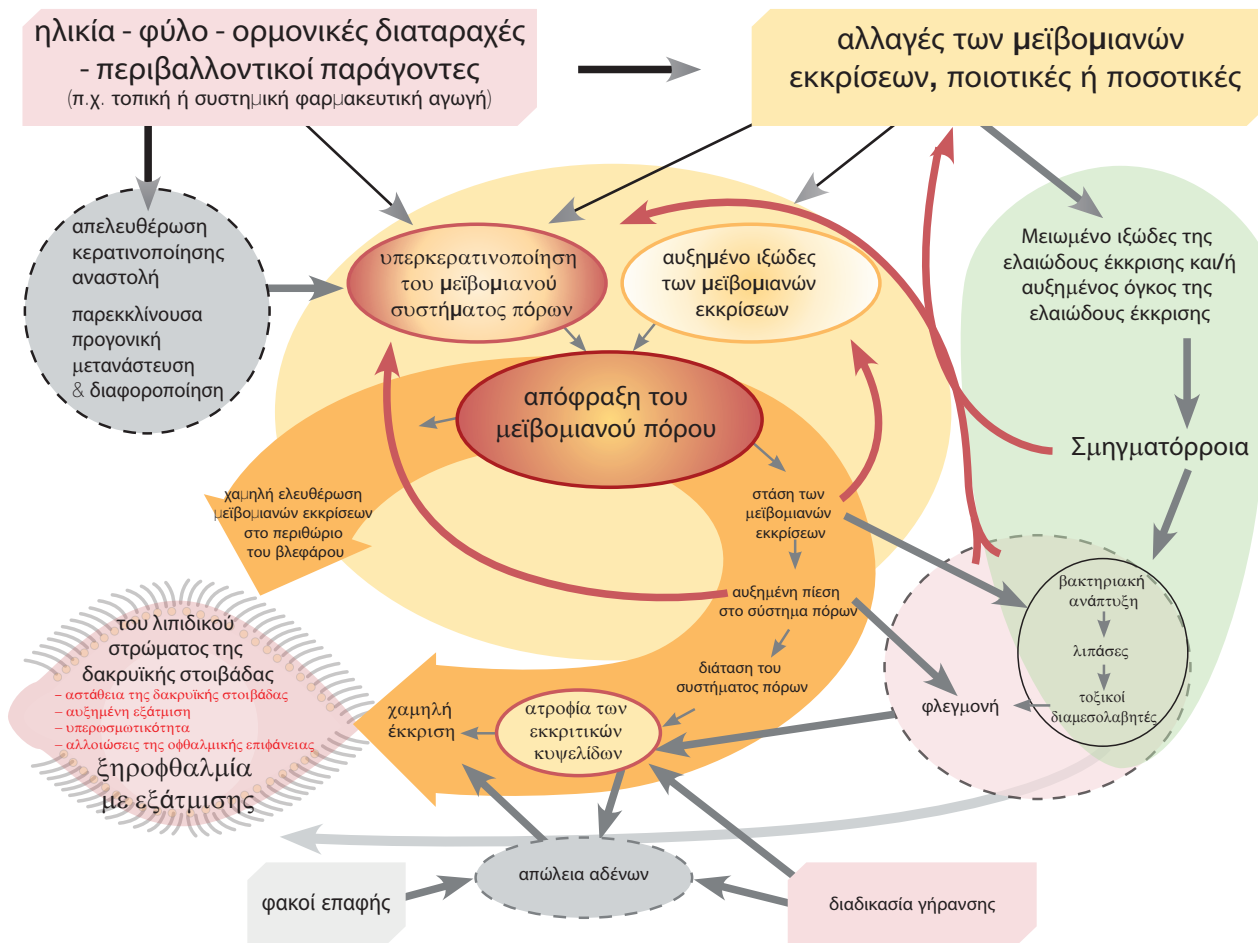
### Ανατομία, Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία της MGD

Οι μείβομιανοί αδένες είναι μεγάλοι σημηματογόνοι αδένες που βρίσκονται στα ταρσαία πέταλα των βλεφάρων. Αυτοί οι αδένες συνθέτουν ενεργά και εκκρίνουν λιπίδια και πρωτεΐνες που μεταφέρονται στο άνω και κάτω περιθώριο του βλεφάρου, ακριβώς πίσω από τις δερμοβλενογονίες συνάψεις. Τα αδενικά λιπίδια απλώνονται πάνω στη δακρυϊκή στοιβάδα, ενισχύουν τη σταθερότητά της και αποτρέπουν την εξάτμισή της.

Οι μείβομιανοί αδένες, αντίθετα με άλλους σημηματογόνους αδένες, δεν έχουν άμεση επαφή με τα θυλάκια της τρίχας. Κάθε μείβομιανός αδένας αποτελείται από πολλαπλές εκκριτικές κυψελίδες που περιέχουν μείβοκύτταρα, πλευρικούς πόρους, έναν κεντρικό πόρο και έναν τελικό εκφορητικό πόρο, ο οποίος ανοίγει στο οπίσθιο περιθώριο του βλεφάρου. Ο αριθμός και ο όγκος των μείβομιανών

αδένων είναι μεγαλύτερος στο άνω βλέφαρο από ό,τι στο κάτω, αλλά η σχετική λειτουργική συνεισφορά των αδένων του άνω και του κάτω βλεφάρου στη δακρυϊκή στοιβάδα δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα. Επίσης, άγνωστη παραμένει η πηγή(-ές) των βλαστοκυττάρων για αυτόν τον αδέν.

Οι μείβομιανοί αδένες έχουν πυκνή νεύρωση και η λειτουργία τους ρυθμίζεται από ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεστίνες, ρετινοϊκό οξύ και αυξητικούς παράγοντες, και πιθανώς από νευροδιαβιβαστές. Οι αδένες παράγουν πολικά και μη πολικά λιπίδια μέσω μίας σύνθετης διαδικασίας που δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Αυτά τα λιπίδια εκκρίνονται στους πόρους μέσω μιας ολοκρινούς διαδικασίας. Η ελευθέρωση των μείβομιανών εκκρίσεων στο βλέφαρο πραγματοποιείται με μυϊκή σύσπαση κατά την κίνηση του βλεφάρου.

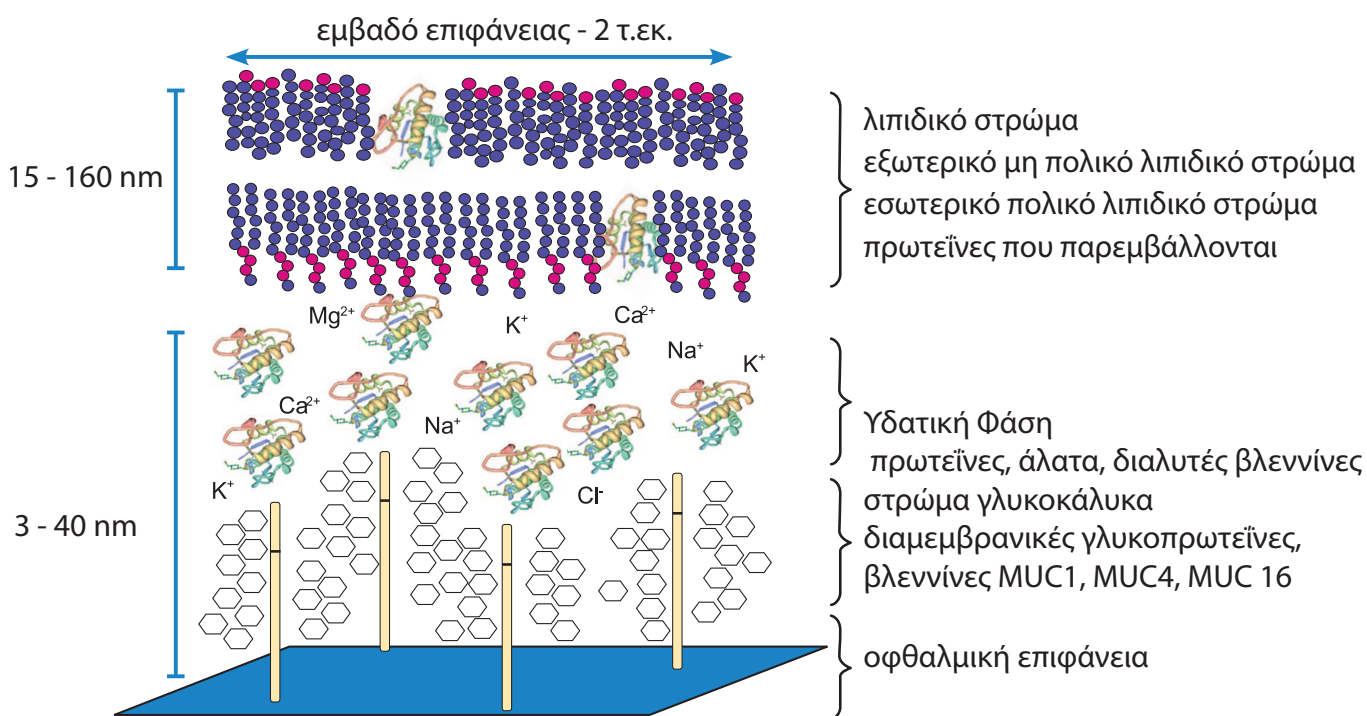


Η δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων προκαλείται κυρίως από την απόφραξη του τελικού πόρου με πεπαχυμένες, αδιαφανείς μείβομιανές εκκρίσεις που περιέχουν κερατινοποιημένο κυτταρικό υλικό. Η απόφραξη αυτή οφείλεται αντίστοιχα σε υπερκερατινοποίηση του επιθηλίου του πόρου και στο αυξημένο ιξώδες των μείβομιανών εκκρίσεων. (Εικόνα 2). Αυτή η αποφρακτική διαδικασία επηρεάζεται από ενδογενείς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και ορμονικές διαταραχές, καθώς και από εξωγενείς παράγοντες, όπως η τοπική φαρμακευτική αγωγή. Η απόφραξη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ενδοαδενική κυστική διάταση, ατροφία των μείβοκυττάρων, απώλεια αδένων και χαμηλή έκκριση, συνέπειες που συνήθως δεν περιλαμβάνουν φλεγμονώδη κύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα της MGD είναι μειωμένη διαθεσιμότητα μείβομιανών εκκρίσεων στο περιθώριο του βλεφάρου και τη δακρυϊκή στοιβάδα. Συνέπεια των ανεπαρκών λιπιδίων μπορεί να είναι αυξημένη εξάτμιση, υπερωσμωτικότητα και αστάθεια της δακρυϊκής στοιβάδας, αυξημένη ανάπτυξη βακτηρίων στο περιθώριο του βλεφάρου, ξηροφθαλμία με εξάτμιση και φλεγμονή της οφθαλμικής επιφάνειας και βλάβη.

Συνολικά, η MGD είναι μία πολύ σημαντική πάθηση που έχει υποτιμηθεί, και πιθανότατα είναι η συχνότερη αιτία της ξηροφθαλμίας.

### Λιπίδια της Δακρυϊκής Στοιβάδας και Αλληλεπιδράσεις Λιπιδίων-Πρωτεϊνών σε Υγίες Καθεστώς ή σε Καθεστώς Δυσλειτουργίας

Οι μείβομιανοί αδένες είναι η κύρια πηγή λιπιδίων για την ανθρώπινη δακρυϊκή στοιβάδα. Οι εκκρίσεις των μείβομιανών αδένων αποτελούνται από ένα σύνθετο μείγμα διαφόρων πολικών και μη πολικών λιπιδίων που περιέχουν χοληστερόλη και εστέρες κερίου, διεστέρες, τριακυλογλυκερόλη, ελεύθερη χοληστερόλη, ελεύθερα λιπαρά οξέα και φωσfolιπίδια. Οι μείβομιανές εκκρίσεις απλώνονται πάνω στη δακρυϊκή στοιβάδα και η λειτουργία τους οδηγεί στην αργή εξάτμιση του υδατικού συστατικού, τη διατήρηση μιας καθαρής οπτικής επιφάνειας και τη διαμόρφωση ενός φράγματος που προστατεύει το μάτι από μικροβιακούς παράγοντες και οργανικές ουσίες, όπως η σκόνη και η γύρη.



Ένα προτεινόμενο μοντέλο για την ανθρώπινη δακρυϊκή στοιβάδα απεικονίζεται στην Εικόνα 3. Το μοντέλο αυτό ενσωματώνει πρωτεΐνες (π.χ. λιποκαλίνη, λυσοζύμη, τις επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες Β και C) που παρεμβάλλονται και/ή απορροφούνται από το εξωτερικό στρώμα του λιπιδίου. Αυτές οι πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις φαίνεται ότι επηρεάζουν τις φυσικές ιδιότητες και την επιφανειακή τάση του στρώματος λιπιδίων της δακρυϊκής στοιβάδας. Το προτεινόμενο μοντέλο περιλαμβάνει επίσης πολύ μακριάς αλυσίδας (Ο-ακυλ)-ω-υδροξύ λιπαρά οξέα, που ίσως δρουν στον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου στρώματος επιφανειοδραστικού λιπιδίου ανάμεσα στα ακραία μη πολικά λιπίδια και το υδατικό στρώμα της δακρυϊκής στοιβάδας.

Τα λιπιδικά σχήματα των ανθρώπινων μείβομιανών εκκρίσεων παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες μεταξύ των υγιών ατόμων αλλά ενδέχεται να διαφέρουν από αυτά των ατόμων που πάσχουν από MGD. Ορισμένες από αυτές τις διαφορές ίσως οφείλονται στην αυξημένη παρουσία συγκεκριμένων

ειδών συμβιωτικών βακτηρίων του βλεφάρου που μπορούν να υδρολύσουν τα λιπίδια. Πράγματι, η ικανότητα των αντιβιοτικών να αναστείλουν τα βακτηριακά λιπολυτικά ένζυμα ίσως εξηγήει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στη θεραπεία της MGD.

Τα λιπιδικά προφίλ των ανθρώπινων μείβομιανών εκκρίσεων διαφέρουν από αυτά της δακρυϊκής στοιβάδας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν η απόλυτη και η σχετική ποσότητα πολικών λιπιδίων στις μείβομιανές εκκρίσεις και στη δακρυϊκή στοιβάδα, οι οποίες εντούτοις δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμα.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των λιπιδίων της δακρυϊκής στοιβάδας είναι ότι φαίνονται να είναι απαραίτητα για τη διευκόλυνση και την άνεση κατά τη χρήση φακών επαφής, αλλά ταυτόχρονα σχηματίζουν αποθέσεις στους φακούς. Είναι πιθανό ότι η χρήση φακών αυτή καθαυτή να διαταράσσει τους μείβομιανούς αδένες και/ή το λιπιδικό στρώμα με αποτέλεσμα την εξάτμιση της δακρυϊκής στοιβάδας και ενόχληση στην οφθαλμική επιφάνεια.

## Επιδημιολογία και Σχετικοί Παράγοντες Κινδύνου για τη MGD

Παρότι η αιτιολογία για τη MGD μπορεί να διαφέρει από την αιτιολογία για την ξηροφθαλμία με έλλειψη υδατικού στοιχείου (που οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή των δακρυϊκών αδένων), οι δύο παθήσεις έχουν πολλά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως συμπτώματα ερεθισμού της οφθαλμικής επιφάνειας και οπτική διακύμανση, αλλοιωμένη σταθερότητα της δακρυϊκής στοιβάδας και πιθανό κίνδυνο για την οφθαλμική επιφάνεια. Όταν η MGD είναι κάποιου βαθμού μπορεί να προκαλέσει τη δεύτερη βασικότερη υποκατηγορία ξηροφθαλμίας, την ξηροφθαλμία «με εξάτμιση». Οι υποκατηγορίες αυτές δεν αλληλοαποκλείονται.

Η επιδημιολογική έρευνα της MGD έχει περιοριστεί ελλείψει ενός κοινά αποδεκτού ορισμού ή τυποποιημένης κλινικής αξιολόγησης που να χαρακτηρίζει αυτή την πάθηση. Υπάρχει έλλειψη στοιχείων για τη φυσική ιστορία της MGD, τις πραγματικές διεργασίες δηλαδή που προκαλούν τη MGD, καθώς και για το χρονικό σημείο της πάθησης στο οποίο αναπτύσσονται τα συμπτώματα. Δεν είναι επίσης σαφές αν τα συμπτώματα της MGD εμφανίζονται κατά την έναρξη ή μετά την πρόκληση βλάβης στους μείβομιανούς αδένες και την αλλοιωμένη παραγωγή μείβομιανών εκκρίσεων, ή αν αντίθετα προκαλούνται από επακόλουθη βλάβη άλλων ιστών της οφθαλμικής επιφάνειας.

Η καταγραφείσα συχνότητα της MGD διαφέρει ευρέως. Μία αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι ότι η συχνότητα της MGD εμφανίζεται πολύ υψηλότερη στους ασιατικούς πληθυσμούς (Πίνακας 1), και κυμαίνεται από 46,2% έως 69,3% σε διάφορες μελέτες με βάση πληθυσμό. Αντίθετα, η συχνότητα στον καυκάσιο πληθυσμό κυμαίνεται από 3,5% έως 19,9%. Πολλοί άνθρωποι που παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις της MGD, παρουσιάζουν επίσης αλληλοκαλυπτόμενα συμπτώματα ξηροφθαλμίας.

Ένας αριθμός οφθαλμικών, συστημικών παραγόντων και παραγόντων που σχετίζονται με φαρμακευτική αγωγή μπορεί να συνυπάρχουν ή ενδεχομένως να συμβάλουν στην παθογένεση της MGD. Στους οφθαλμικούς παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνονται οπίσθια βλεφαρίτιδα, χρήση φακών επαφής, το παράσιτο *Demodex folliculorum* και ξηροφθαλμία. Στους συστημικούς παράγοντες που ενδέχεται να προωθούν τη MGD περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, έλλειψη ανδρογόνων, εμμηνόπαυση, γήρανση, σύνδρομο του Sjögren, επίπεδα χοληστερόλης, ψωρίαση, ατοπία, ροδόχρου ακμή, υπέρταση και καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (BPH). Στα φάρμακα που σχετίζονται με την παθογένεση της MGD περιλαμβάνονται αντιανδρογόνα, φάρμακα για την αντιμετώπιση της BPH (π.χ. αντιανδρογόνα), μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία (π.χ. οιστρογόνα και προγεστίνες), αντισταμινικά, αντικαταθλιπτικά και ρετινοειδή. Τα λιπαρά οξέα Ω-3 ίσως έχουν προστατευτική δράση.

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Εθνικότητα	Παράμετρος	Επικράτηση	Ηλικία (χρόνια)
Πεκίνο Μελέτη	1957	Ενδοχώρα Κινεζική	Τελαγγειεκτασία (ασυμπτωματική)  Τελαγγειεκτασία (συμπτωματική για ξηροφθαλμία)	68% 69,3%	>40
Ιαπωνική μελέτη	113 συνταξιούχοι	Ιαπωνική	Απώλεια αδένων, εκφρασιμότητα και φύση της μείβομιανής έκκρισης	61,9%	>60
Σίτσι Μελέτη Ματιών Μελβούρνη	1361  926	Ταϊβανέζικη Κινεζική αυκάσια	Τελαγγειεκτασία ή απόφραξη στομίων μείβομιανών αδένων Χρόνος διακοπής δακρύων <	60,8%  19,9%	>65  40-97
Οπτική ανεπάρκεια Έργο Salisbury	  2482	  Καυκάσια	1SD (10 sec) Χρόνος διακοπής δακρύων <1,5 SD (8 sec)  Απόφραξη μείβομιανών αδένων	8,6%  3,5%	  >65
Αξιολόγηση Ματιού			ή κολαρέτα (βαθμός 2,3)		

Συνοπτικά, η MGD φαίνεται να είναι ένα σημαντικό πρόβλημα με πιθανά σοβαρές συνέπειες στην ευημερία. Ωστόσο, ακόμα και βασικά στοιχεία σχετικά με την συχνότητα της, τη δημογραφική και γεωγραφική κατανομή, τους παράγοντες κινδύνου και τις συνέπειες στην υγεία των ματιών και την ποιότητα ζωής μόλις τώρα αρχίζουν να γίνονται γνωστά. Το ίδιο ίσχυε και για την ξηροφθαλμία πριν από δέκα χρόνια και σε αυτό το διάστημα, οι ερευνητικές προσπάθειες προχώρησαν σημαντικά. Είμαστε σίγουροι ότι είναι πλέον ο καιρός να ασχοληθούμε και με τη συστηματική μελέτη της MGD. Μέσα από τέτοιες προσπάθειες η πάθηση θα γίνει καλύτερα κατανοητή και θα αρχίσουν να αναπτύσσονται στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία της.

## Διάγνωση της MGD.

Η διάγνωση της MGD, είτε χωριστά είτε σε συνδυασμό με βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας ή ξηροφθαλμία, θα πρέπει να εξετάζεται στο πλαίσιο της διάγνωσης κάθε βλάβης της οφθαλμικής επιφάνειας και θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμές με μια σειρά που ελαχιστοποιεί το βαθμό επιρροής της μίας δοκιμής στην επόμενη. Μία σειρά προτεινόμενων δοκιμών για τη διάγνωση της MGD και διαταραχών που σχετίζονται με τη MGD, όπως ξηροφθαλμία με εξάτμιση, παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Εξειδικευμένες και μη εξειδικευμένες δοκιμές για τη MGD και παθήσεων που σχετίζονται με τη MGD. Οι δοκιμές της αδενικής λειτουργίας παρουσιάζονται πρώτες και ακολουθούν οι δοκιμές των σχετικών

Κατηγορία Δοκιμής	Ειδική δοκιμή (-εις)	Δοκιμές για γενική κλινική	Δοκιμές για εξειδικευμένη μονάδα
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	Ερωτηματολόγια	McMonnies, Schein, OSDI, DEQ, OCI, SPEED κ.λπ.	McMonnies, Schein, OSDI, DEQ, OCI, SPEED κ.λπ.

ΕΝΔΕΙΞΙΣ			
Μείβομαινή Λειτουργία	Μορφολογία των βλεφάρων	Μικροσκοπία σε σχισμοειδή λυχνία	Μικροσκοπία σε σχισμοειδή Συνεσπιακή μικροσκοπία
	Μάζα μείβομαινών αδένων		Μείβογραφία
	Εκφρασιμότητα αδένων Ποιότητα εκπεφρασμένου ελαίου: Όγκος εκπεφρασμένου Ελαίου	Μικροσκοπία σε σχισμοειδή λυχνία	Μικροσκοπία σε σχισμοειδή λυχνία
	Δεξμενή περιθωρίου βλεφάρου		Μείβομετρία
	Πάχος Λιπδικού Στρώματος Δακρυϊκής Στοιβάδας, Χρόνος εξάπλωσης, Ρυθμός εξάπλωσης	Συμβολομετρία	Συμβολομετρία σε σχισμοειδή λυχνία Συμβολομετρία με βίντεο
Εξάτμιση	Εξάτμισομετρία		Εξάτμισομετρία
Δάκρυα			

Ωσμωτικότητα	Ωσμωτικότητα	Συσκευή TearLab, άλλη	Συσκευή TearLab, άλλη
Σταθερότητα	Δακρυϊκή στοιβάδα	TFBUT, Δείκτης οφθαλμικής προστασίας	TFBUT, Δείκτης οφθαλμικής προστασίας
	Λιπδικό στρώμα δακρυϊκής στοιβάδας	Χρόνος εξάπλωσης	Συμβολομετρία, ρυθμός εξάπλωσης μοντέλο

Δείκτες όγκου και έκκρισης	Έκκριση δακρύων	Schirmer 1	Φθορισμοφωτομετρία/Ρυθμός καθαρισμού φλουορεσκίνης
	Όγκος δακρύων	Μη διαθέσιμο	Όγκος με φθορισμοφωτομετρία
	Όγκος δακρύων	Ύψος μηνίσκου	Ακτίνα καμπυλότητας μηνίσκου, μηνισκομετρία
	Καθαρισμός δακρύων	Δείκτης δακρυϊκής στοιβάδας	Δείκτης δακρυϊκής στοιβάδας

Οφθαλμική επιφάνεια	Χρώση οφθαλμικής επιφάνειας	Oxford scheme, NEI/Industry scheme	
Φλεγμονή	Βιοδείκτες		Κυτταρομετρία ραής, δέσμες σφαιριδίων, μικροδέσμες, φασματομετρία μάζας κυτταροκίνες και άλλοι διαμεσολαβητές, ιντερλευκίνες, μεταλλοπρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας

## Δοκιμές για τη διάγνωση της MGD

Σε ασυμπτωματικούς ενήλικους, πρέπει να περιλαμβάνεται η έκφραση των αδένων (π.χ. με την εφαρμογή ήπιας δακτυλικής πίεσης στο κεντρικό κάτω βλέφαρο) στην τακτική εξέταση του ασθενούς προκειμένου να εντοπιστεί η ασυμπτωματική, μη εμφανής MGD. Για τη διάγνωση της MGD ίσως απαιτείται να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση του ασθενούς για βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας και ξηροφθαλμία, με τη χρήση των κατάλληλων διαγνωστικών τεχνικών.

Σε ασθενείς με συμπτώματα στην οφθαλμική επιφάνεια ή μορφολογικές ενδείξεις στο βλέφαρο για MGD (π.χ. απόφραξη πόρων και άλλες ενδείξεις στους πόρους ή στο περιθώριο των βλεφάρων), η λειτουργικότητα των μείβομιανών αδένων θα πρέπει να αξιολογηθεί με δακτυλική πίεση στο κεντρικό ( $\pm$  ρινικό) τρίτο των κάτω/άνω βλεφάρων, για να προσδιοριστεί ο βαθμός και η σοβαρότητα της MGD (εκφρασιμότητα και ποιότητα έκκρισης). Αυτό θα πρέπει να γίνει με την εφαρμογή ήπιας δακτυλικής πίεσης ή τη χρήση μίας τυποποιημένης τεχνικής. Θα πρέπει να γίνει περαιτέρω αξιολόγηση του ασθενούς για αποδείξεις βλάβης της οφθαλμικής επιφάνειας και ξηροφθαλμία.

### Δοκιμές για τη διάγνωση της ξηροφθαλμίας που σχετίζεται με τη MGD

Συστήνεται προσέγγιση δύο-τρίτων για τη διάγνωση της ξηροφθαλμίας που σχετίζεται με τη MGD. Στο πρώτο στάδιο τα φυσιολογικά υποκείμενα διακρίνονται από τους ασθενείς με ξηροφθαλμία κάθε είδους (γενική ξηροφθαλμία). Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τη διαφορική διάγνωση της ξηροφθαλμίας με εξάτμιση σε αντίθεση με την ξηροφθαλμία με έλλειψη υδατικού στοιχείου.

Προτείνονται δύο προσεγγίσεις. Η μία είναι κατάλληλη για γιατρούς που εργάζονται σε γενική κλινική και η άλλη για ερευνητές που εργάζονται σε εξειδικευμένες μονάδες. Η βάση των αποδείξεων των προτεινόμενων δοκιμών διαφοροποιείται ανάλογα με τις ανάγκες του κλινικού πλαισίου.

Μία κατάλληλη σειρά δοκιμών που θα πραγματοποιηθούν σε μία γενική κλινική για τη διάγνωση παθήσεων που σχετίζονται με τη MGD σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα πάθησης της οφθαλμικής επιφάνειας είναι η εξής:

1. Διαχείριση ερωτηματολογίου με συμπτώματα
2. Μέτρηση του ρυθμού κλεισίματος του ματιού και υπολογισμός του ενδιάμεσου διαστήματος
3. Μέτρηση του ύψους του κάτω δακρυϊκού μηνίσκου
4. Μέτρηση της δακρυϊκής ωσμωτικότητας (αν υπάρχει)
5. Ενστάλαξη φλουορεσκίνης και μέτρηση του χρόνου διακοπής της δακρυϊκής στοιβάδας (TFBUT) και του Δείκτη Οφθαλμικής Προστασίας
6. Διαβάθμιση της χρώσης του κερατοειδούς και του επιπεφυκότος με φλουορεσκίνη
7. Δοκιμή Schirmer ή άλλη (phenol red thread test)

Ένα θετικό αποτέλεσμα (μη φυσιολογικό) από τις δοκιμές 1, 4, 5 και 6 παρέχει μερική απόδειξη για την παρουσία γενικής ξηροφθαλμίας, χωρίς να διευκρινίζεται αν είναι ξηροφθαλμία με έλλειψη υδατικού στοιχείου ή ξηροφθαλμία με εξάτμιση. Αποδείξεις για ξηροφθαλμία με έλλειψη υδατικού στοιχείου μπορεί να ληφθούν με τη μέτρηση της ροής δακρύων ή με εκτίμηση του υδατικού όγκου με βάση το ύψος του δακρυϊκού μηνίσκου ή την δοκιμή Schirmer.

8. Αν η MGD δεν έχει χαρακτηριστεί (συμπτωματική/ασυμπτωματική) σε προηγούμενη επίσκεψη, τότε μπορεί να αξιολογηθεί στο τέλος αυτής της σειράς δοκιμών ως εξής:

- i. Ποσοτικοποίηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών του βλεφάρου.
- ii. Έκφραση: Ποσοτικοποίηση της εκφρασιμότητας και της ποιότητας των μείβομιανών εκκρίσεων.
- iii. Μείβογραφία: Ποσοτικοποίηση της απώλειας.

Αν ο έλεγχος οδηγήσει στη διάγνωση γενικής ξηροφθαλμίας και οι εξετάσεις της ροής και του όγκου δακρύων είναι φυσιολογικές, τότε υπονοείται ξηροφθαλμία με εξάτμιση και η ποσοτικοποίηση της MGD θα δείξει τη συμβολή του μείβομιανού αδένου. Αυτή η σειρά δοκιμών επιτρέπει επίσης τη διάγνωση της συμπτωματικής MGD, με ή χωρίς χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας και με ή χωρίς ξηροφθαλμία. Τα διαβαθμισμένα αποτελέσματα κάθε δοκιμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της πάθησης κατά τη θεραπεία.

Μία «δανική» ή ολοκληρωμένη σειρά δοκιμών για τους ειδικούς στον κερατοειδή ή για ερευνητές που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές προτείνεται και για κλινικές που έχουν πρόσβαση σε διαγνωστικό εξοπλισμό μεγαλύτερου εύρους. Κάποιες από τις δοκιμές που παρατίθενται είναι εναλλακτικές και βασίζονται περισσότερο σε έρευνες. Προτείνεται και πάλι η διάγνωση να πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Πρώτα γίνεται η διάγνωση της γενικής ξηροφθαλμίας και στη συνέχεια της υποκατηγορίας με βάση τον βαθμό της MGD.

Αυτή η σειρά δοκιμών συνίσταται στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων (π.χ. OSDI, DEQ) και στις μετρήσεις της ωσμωτικότητας, της έκκρισης, του όγκου, της σταθερότητας και της εξάτμισης των δακρύων. Στη σειρά δοκιμών περιλαμβάνονται επίσης και δοκιμές για βλάβη της οφθαλμικής επιφάνειας και χρώσης του επιπεφυκότος. Μπορούν επίσης να αξιολογηθούν οι δοκιμές φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, η παρουσία φλεγμονωδών κυτταρικών δεικτών και άλλες πρωτεϊνικές και λιπιδωματικές αναλύσεις φασματογραφίας μάζας μπορούν επίσης να αξιολογηθούν προκειμένου να παρέχουν στοιχεία σχετικά με τη συνολική φλεγμονώδη κατάσταση της οφθαλμικής επιφάνειας, παρότι η σύνδεση με τη MGD δεν είναι γνωστή προς το παρόν. Επίσης συστήνονται ειδικές μετρήσεις της δακρυϊκής παραγωγής για τη διάγνωση της ξηροφθαλμίας με έλλειψη υδατικού στοιχείου.

### Διαχείριση και Θεραπεία της MGD

Η θεραπεία της δυσλειτουργίας των μείβομιανών αδένων διαφέρει αρκετά ανάμεσα στους επαγγελματίες της φροντίδας των ματιών ανά το κόσμο. Η υποκαταγραφή καθιστά δύσκολη την ακριβή αξιολόγηση των μοντέλων πρακτικής, αλλά οι περισσότεροι επαγγελματίες συμφωνούν ότι η υποδιάγνωση είναι κάτι συνηθισμένο και η κλινική παρακολούθηση στη συνέχεια μη τακτική.

Ελλείψει γενικά αποδεκτών ορισμών για ένα σύστημα διαβάθμισης της κλινικής σοβαρότητας της MGD, είναι δύσκολο να προταθεί ένα σχέδιο θεραπείας με βάση το στάδιο της πάθησης. Ωστόσο, με την ελπίδα να βοηθηθούν οι επαγγελματίες της φροντίδας των ματιών που επιχειρούν να ακολουθήσουν μία λογική προσέγγιση για θεραπεία βάσει στοιχείων, προτείνονται η ακόλουθη περιλήψη διαβάθμισης (Πίνακας 3) και ο αλγόριθμος διαβαθμισμένης θεραπείας (Πίνακας 4).

Στη διαβάθμιση της πάθησης, αναγνωρίζεται ότι είναι κλινικά δύσκολο να διαχωριστούν οι συνέπειες της MGD και οι συνέπειες της έλλειψης υδατικού στοιχείου στην οφθαλμική επιφάνεια. Επιπλέον, συχνά είναι ταυτόχρονα παρούσες άλλες νοσηρές παθήσεις. Επομένως, στον Πίνακα 3 απεικονίζεται μία κλινική εικόνα της διαβαθμισμένης πάθησης. Οι ταυτόχρονες νοσηρές παθήσεις, που ορίζονται ως «συν» πάθηση, μπορεί να απαιτούν ταυτόχρονη διαχείριση βάσει τυπικών πρωτοκόλλων φροντίδας.

Πίνακας 3. Κλινική περίληψη της διαβάθμισης της MGD που χρησιμοποιείται στην καθοδήγηση της θεραπείας.

ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ			
Στάδιο	Βαθμός MGD	Συμπτώματα	Χρώση του κερατοειδούς
1	+ (ελάχιστη αλλοιωμένη εκφρασιμότητα και ποιότητα έκκρισης)	Κανένα	Καθόλου
2	++ (ήπια αλλοιωμένη εκφρασιμότητα και ποιότητα έκκρισης)	Ελάχιστη έως ήπια	Ελάχιστη έως περιορισμένη
3	+++ (μέτρια αλλοιωμένη εκφρασιμότητα και ποιότητα έκκρισης)	Μέτρια	Ήπια έως μέτρια, κυρίως περιφερειακή
4	++++ (σοβαρά αλλοιωμένη εκφρασιμότητα και ποιότητα έκκρισης)	Παρατηρήθηκαν	Παρατηρήθηκε, επιπροσθέτως κεντρική
<b>«ΣΥΝ ΠΑΘΗΣΗ»</b> Συνυπάρχουσες ή συνοδοί διαταραχές της οφθαλμικής επιφάνειας και/ή των βλεφάρων			

Στον Πίνακα 4 απεικονίζεται μία προσέγγιση βάσει στοιχείων για τη διαχείριση της MGD. Σε κάθε στάδιο της θεραπείας, η έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία προάγει τη θεραπεία στο επόμενο στάδιο. Η ένδειξη [±] σημαίνει ότι τα στοιχεία που ενισχύουν τη χρήση της θεραπείας σε αυτό το επίπεδο είναι περιορισμένα ή αναδυόμενα, και συνεπώς, η χρήση θα πρέπει να βασιστεί στην κλινική εκτίμηση. Η ένδειξη [+] σημαίνει ότι η θεραπεία υποστηρίζεται από τα στοιχεία σε αυτό το στάδιο της πάθησης. Η ποιότητα των εκπεφρασμένων μείβομιανών εκκρίσεων και η εκφρασιμότητα των μείβομιανών εκκρίσεων είναι πρωταρχικά στοιχεία για την κλινική αξιολόγηση της MGD.

Πίνακας 4. Αλγόριθμος θεραπείας της MGD.

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	
<b>Στάδιο 1</b>	<b>Ασυμπτωματική:</b> Δεν υπάρχουν συμπτώματα οφθαλμικής ενόχλησης, κνησμού ή	<b>Ενημέρωση ασθενούς</b> σχετικά με τη MGD, τον πιθανό αντίκτυπο της διατροφής και τις συνέπειες του περιβάλλοντος του χώρου του σπιτιού ή της εργασίας στην εξάτμιση των δακρύων, και την πιθανή
	Κλινικές ενδείξεις της MGD με βάση την έκφραση των αδένων. Ελάχιστη αλλοιωμένη εκκρίσεις: Βαθμός $\geq 2$ - <4* Εκφρασιμότητα: 1# Δεν υπάρχει χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας	Φαρμάκων  ± Εξετάστε την υγιεινή του βλεφάρου συμπεριλαμβανομένων της θερμότητας/ έκφρασης όπως περιγράφεται παρακάτω
<b>Στάδιο 2</b>	<b>Ελάχιστη έως ήπια συμπτώματα</b> οφθαλμικής ενόχλησης, κνησμού ή φωτοφοβίας  Ελάχιστη έως ήπια MGD. Διασκορπισμένα χαρακτηριστικά του περιθωρίου του βλεφάρου Δ Ήπια αλλοιωμένες εκκρίσεις: Βαθμός $\geq 4$ - <8* Εκφρασιμότητα: 1#  Καθόλου έως περιορισμένη χρώση της οφθαλμικής επιφάνειας [DEWS 0-7, Oxford 0-3]@	<b>Συμβουλευτέ τον ασθενή</b> για τη βελτίωση της ατμοσφαιρικής υγρασίας, τη βελτιστοποίηση του χώρου εργασίας και την αύξηση της πρόσληψης διατροφικών ω-3 λιπαρών οξέων (±). Καθιερώστε την υγιεινή του βλεφάρου με θέρμανση του βλεφάρου (τουλάχιστον για τέσσερα λεπτά, μία ή δύο φορές ημερησίως) η οποία θα ακολουθείται από μέτριο έως δυνατό μασάζ και εκφρασιμότητα των εκκρίσεων των μείβομιανών αδένων (+). Όλα τα παραπάνω, και: ± Τεχνητά λιπαντικά (κατά προτίμηση χωρίς συντηρητικά για συχνή χρήση) ± Τοπικό ενυδατικό λιπαντικό ή λιποσωματικό σπρέι ± Τοπική αζιθρομυκίνη ± Εξετάστε τα στοματικά παράγωγα τετρακυκλίνης‡
<b>Στάδιο 3</b>	Μέτρια συμπτώματα οφθαλμικής ενόχλησης, κνησμού ή φωτοφοβίας με περιορισμό των δραστηριοτήτων Μέτρια MGD. ↑ χαρακτηριστικά του περιθωρίου των βλεφάρων (απόφραξη, αγγειοβρίθεια) Δ Μέτρια αλλοιωμένες εκκρίσεις: Βαθμός $\geq 8$ - < 13* Εκφρασιμότητα: 2# Ήπια έως μέτρια επιπεφυκίτιδα και περιφερειακή χρώση του κερατοειδούς, συχνά κατώτερη [DEWS 8-23; Oxford 4-10]@	Όλα τα παραπάνω, και:  + Στοματικά παράγωγα τετρακυκλίνης‡ ± Λιπαντική αλοιφή πριν τον ύπνο. ± Αντιφλεγμονώδης θεραπεία για ξηροφθαλμία όπως συστήνεται.
<b>Στάδιο 4</b>	Παρατηρήθηκαν συμπτώματα οφθαλμικής ενόχλησης, κνησμού ή φωτοφοβίας με οριστικό περιορισμό των δραστηριοτήτων Σοβαρή MGD. ↑ χαρακτηριστικά του περιθωρίου των βλεφάρων (απώλεια, μετατόπιση) Δ Σοβαρά αλλοιωμένες εκκρίσεις: Βαθμός $\geq 13$ * Εκφρασιμότητα: 3#	Όλα τα παραπάνω, και:  + Αντιφλεγμονώδης θεραπεία για ξηροφθαλμία
	Αυξημένη επιπεφυκίτιδα και περιφερειακή χρώση, συμπεριλαμβανομένης κεντρικής χρώσης. [DEWS 24-33, Oxford 11-15]@ ↑ Ενδείξεις φλεγμονής: π.χ. $\geq$ μέτρια επιπεφυκίτιδα υπεραιμία, φλυκταινίδια	
	<b>Αναφέρεται σε συγκεκριμένες παθήσεις που εμφανίζονται σε οποιοδήποτε Στάδιο και απαιτούν θεραπεία. Μπορεί να οφείλονται σε, ή να είναι δευτερεύοντα της MGD, ή να παρουσιαστούν συμπτωματικά</b>	
<b>«ΣΥΝ» ΠΑΘΗΣΗ</b>	1. Οξυμένη φλεγμονώδης πάθηση της οφθαλμικής επιφάνειας 2. Βλεννογόνια κερατινοποίηση 3. Φλυκταινοειδής κερατιτίδα 4. Τριχίαση (π.χ. σε ουλώδη επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικό ουλώδες πεμφυγοειδές) 5. Χαλάζιο 6. Πρόσθια βλεφαρίτιδα 7. Πρόσθια βλεφαρίτιδα που σχετίζεται με το Demodex, με κυλινδρική πιτυρίδα	1. Παλμικό μαλακό στεροειδές όπως συστήνεται 2. Φακός επαφής που δρα σαν επίδεσμος/ σκληραίος φακός επαφής 3. Θεραπεία με στεροειδή 4. Αποτρίχωση, κρυοθεραπεία 5. Ενδοτραυματικό στεροειδές ή εκτομή 6. Τοπικό αντιβιοτικό ή αντιβιοτικό/στεροειδές 7. Επιθέματα με έλαια τειόδεντρου

Όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4, αξιολογείται η ποιότητα των μείβομιανών εκκρίσεων και των 8 αδένων του κεντρικού τρίτου του κάτω βλεφάρου και η εκφρασιμότητα των μείβομιανών εκκρίσεων 5 αδένων στο κάτω ή το άνω βλέφαρο. Τα αριθμητικά αποτελέσματα χρώσης αναφέρονται σε ένα συνολικό αποτέλεσμα χρώσης του εκτεθειμένου κερατοειδούς και του επιπεφυκότος. Σημειώνεται ότι η χρώση του κερατοειδούς με τοπικά ενσταλαγμένη φλουροεσκήνη μπορεί να παρουσιαστεί σε υγιή άτομα σε σποραδική βάση, και επομένως, η παθολογική χρώση θα πρέπει να θεωρείται ως επαναλαμβανόμενη παρατηρημένη χρώση του ίδιου ή γειτονικών τμημάτων του κερατοειδούς.

Πρέπει να αξιολογούνται οι συστημικές παρενέργειες κάθε συστημικής θεραπείας. Έχοντας κατά νου τον προαναφερθέντα αλγόριθμο θεραπείας, η φωτοτοξικότητα για τη χρήση παραγώγου συστημικής τετρακυκλίνης και οι αντιπηκτικές συνέπειες των βασικών λιπαρών οξέων (EFA) είναι ιδιαίτερης σημασίας. Τα EFA είναι διατροφικά συμπληρώματα που έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής, αλλά μέχρι σήμερα, μόνο μία δημοσιευμένη κλινική μελέτη υποστηρίζει την αποτελεσματικότητά τους στη MGD. Το ίδιο ισχύει και για τη χρήση φυλετικών ορμονών για την οποία δεν έχει δημοσιευθεί κανένα στοιχείο από κλινική δοκιμή σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους και δεν διατίθεται κανένα εγκεκριμένο προϊόν. Συνεπώς, το προεδρείο συμφώνησε να μην αντιστοιχίσει αυτή την πιθανή θεραπεία με κάποιο βαθμό της πάθησης. Οι κίνδυνοι της χρόνιας τοπικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή (π.χ. επαγωγή καταρράκτη, αυξημένη ενδοοφθαλμική

πίεση) είναι γνωστοί. Συνεπώς, η χρήση τέτοιων φαρμάκων θα πρέπει να περιορίζεται για τη θεραπεία οξέων εξάρσεων της MGD και δεν συστήνονται ως χρόνια θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση της ενδοοφθαλμικής πίεσης είναι υποχρεωτική όταν χρησιμοποιούνται τοπικά κορτικοστεροειδή.

Η διαχείριση παθήσεων «Συν Πάθησης» θα πρέπει να ακολουθεί την τυποποιημένη περιθαλψη και δεν θα πρέπει να περιορίζεται στις θεραπείες που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 4.

## Κλινικές Δοκιμές

Υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί για την αξιολόγηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας όσον αφορά τη μεθοδολογία των κλινικών δοκιμών σχετικά με τη MGD. Η έλλειψη συναίνεσης ως προς την ορολογία και το ευρύ φάσμα των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται και αφορούν τους μείβομιανούς αδένες και τα βλέφαρα προκαλούν διαφωνία κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών.

Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει μία επισκόπηση των επιμέρους θεμάτων των κλινικών μελετών (στόχοι, σχεδιασμός, δείγμα, συμμετοχή, αποκλεισμός, αποτελέσματα, θεραπείες και στατιστικός σχεδιασμός), οι οποίες εξετάστηκαν στις 26 εργασίες που αναγνωρίστηκαν ως κλινικές δοκιμές σχετικά με τη MGD.

Πίνακας 5. Βασικά ζητήματα και ευρήματα της υποεπιτροπής κατά την επισκόπηση των κλινικών δοκιμών σχετικά με τη MGD.

ΒΑΣΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Στόχος(-οι) των δοκιμών	Η πλειοψηφία των μελετών που αξιολογήθηκαν ήταν δοκιμές επεμβατικής θεραπείας. Περίπου το 1/3 αυτών ήταν συγκριτικές (π.χ. ζεστές κομπρέσες ή τεχνητά δάκρυα).
Σχεδιασμός/ μεθοδολογία δοκιμής	Οι μελέτες ήταν κυρίως μικρές δοκιμές (<40 άτομα) σύντομης (<3 μήνες) διάρκειας. Οι περισσότερες ήταν προοπτικές, στις 3 χρησιμοποιήθηκε ένα τυχαίοποιημένο ελεγχόμενο σχέδιο και 2 ήταν διπλές-τυφλές
Δείγμα μελέτης	Γενικά, στρατολογήθηκαν ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, αλλά τα κριτήρια επιλογής δεν ορίστηκαν με ενιαίο τρόπο. Οι αλλαγές στα βλέφαρα και τα συμπτώματα ήταν τα συχνότερα κλινικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν στη στρατολόγηση/επιλογή.
Κριτήρια συμμετοχής:	Δεν καταγράφηκαν συγκεκριμένα και συνεπή κριτήρια. Τα συνηθέστερα κριτήρια περιλαμβάνουν ενδείξεις στο περιθώριο των βλεφάρων (80%), ευρήματα ξηροφθαλμίας (50%), συμπτώματα ενόχλησης/αίσθημα ξένου σώματος (46%).
Κριτήρια αποκλεισμού	Τα κριτήρια αποκλεισμού χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: 1) Σχετικά με οφθαλμική πάθηση/χρήση φακών επαφής (συνηθέστερα) 2) Ιατρογενή (π.χ. επέμβαση, 1/3 των μελετών) 3) Σχετικά με συστημική πάθηση/εγκυμοσύνη (15%).
Μετρήσεις αποτελεσμάτων	Δεν καταγράφηκαν συγκεκριμένα και συνεπή αποτελέσματα. Τα συνηθέστερα αποτελέσματα περιλαμβάνουν συμπτώματα (συνήθως ξηροφθαλμίας), ενδείξεις στο περιθώριο των βλεφάρων και κλινικά ευρήματα ξηροφθαλμίας (Schirmer, TBUT): 1.Συμπτώματα 2.TBUT 3.Εκκριση/έκφραση μείβομιανών αδένων 4.Schirmer 5.Χρώση κερατοειδούς 6.Απόφραξη μείβομιανών αδένων 7.Βλέφαρα 8.Αξιολόγηση του στρώματος λιπιδίων (π.χ. συμβολομετρία)
Θεραπεία	Οι περισσότερες μελέτες δεν περιλάμβαναν μία περίοδο χωρίς τη λήψη φαρμάκων και δεν έγινε έλεγχος για υποτροπή. Περίπου στο 1/2 αυτών επιτράπη η ταυτόχρονη χρήση άλλης θεραπείας και στο 1/3 γινόταν θεραπεία στην ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε μεγάλη μεταβλητότητα στη διάρκεια της θεραπείας αλλά οι φαρμακολογικές δοκιμές έτειναν να είναι μεγαλύτερες σε διάρκεια με περισσότερη μετέπειτα παρακολούθηση.



Ως προς τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών ειδικά για τη MGD συστήνεται ο σαφής ορισμός των στόχων. Οι στόχοι αυτοί θα πρέπει να δηλώνονται με σαφήνεια και να επιτρέπουν την απάντηση συγκεκριμένων και ειδικών ερωτήσεων. Σημαντικά και βασικά ερωτήματα/προβληματισμοί που πρέπει να αντιμετωπιστούν στην κλινική δοκιμή της MGD είναι:

- Σχεδιασμός μελετών για τη διάκριση μεταξύ MGD και ξηροφθαλμίας. Η επανεξέταση των παλαιότερων κλινικών δοκιμών σχετικά με τη MGD δείχνει ότι δεν υπάρχει σαφής συναίνεση. Ορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν άτομα με ξηροφθαλμία ενώ άλλες τα αποκλείουν και άλλες παραλείπουν εντελώς να εξετάσουν την ξηροφθαλμία. Ευπρόσδεκτες θα ήταν επίσης οι μελέτες που αξιολογούν τον πιθανό ρόλο που παίζει η MGD στην ξηροφθαλμία με έλλειψη υδατικού στοιχείου και την αλληλεπικάλυψη αυτών.
- Δεδομένης της μεγάλης αβεβαιότητας που υπάρχει μεταξύ της MGD και της ξηροφθαλμίας, οι δοκιμές που θα αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ αυτών θα ήταν ωφέλιμες, όπως και οι δοκιμές παρατήρησης για την αξιολόγηση της φυσικής ιστορίας της MGD. Ιδιαίτερη αξία θα είχε ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο για τα συμπτώματα, που θα μπορούσε να οδηγήσει στη διάκριση ανάμεσα στην πάθηση των βλεφάρων MGD και την ξηροφθαλμία.
- Επιθυμητή θα ήταν επίσης η ανάπτυξη εναλλακτικών/άμεσων τρόπων αξιολόγησης/δοκιμών της MGD.

Οι ακριβείς, επαναλήψιμες μετρήσεις των συμπτωμάτων είναι προφανούς αξίας ως μετρήσεις αποτελεσμάτων και σχετίζονται άμεσα με την υγεία του ασθενούς. Χρήσιμες μπορεί επίσης να είναι ποσοτικές μετρήσεις της πάθησης, ειδικά αν αποδειχτεί ότι η αντιστροφή (της πάθησης) βελτιώνει την υγεία μακροπρόθεσμα. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν τα εργαλεία που μπορούν να μετρήσουν άμεσα το λιπιδικό στρώμα της δακρυϊκής στοιβάδας, η συμβολομετρία, OCT (οπτική τομογραφία) υψηλής ανάλυσης, εργαλεία για

τη μέτρηση της λειτουργίας της όρασης, της οπτικής οξύτητας και εργαλεία για τη διάκριση των διαφορών στις μείβομιανές εκκρίσεις. Μεγάλη σημασία έχει να εκτελεστούν πρώτες οι κλινικές μελέτες που καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων αυτών των δοκιμών και των κλινικών ευρημάτων, όπως συμπτώματα ή ενδείξεις.

Συνολικά, οι πλέον επιθυμητές κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση των θεραπειών της MGD είναι προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες και διπλές-τυφλές. Μέχρι σήμερα, πολύ λίγες δοκιμές πληρούσαν αυτά τα κριτήρια και άγνωστο παραμένει το πότε και αν θα δημοσιευθούν τα αποτελέσματα από τέτοιες εν εξελίξει δοκιμές.

Για τις μελλοντικές κλινικές δοκιμές σχετικά με τη MGD, προτείνουμε τις εξής βασικές προτεραιότητες:

- Καθορισμός της φυσικής ιστορίας της MGD
- Αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της MGD και της ξηροφθαλμίας
- Ανάπτυξη ενός ειδικού και επικυρωμένου ερωτηματολογίου για τα συμπτώματα της MGD
- Δημιουργία τυποποιημένης διαβάθμισης για τις ενδείξεις στα βλέφαρα και τις άλλες ενδείξεις στη MGD
- Αξιολόγηση της σκοπιμότητας και της κλινικής αξίας των βιοδεικτών λιπιδίων και πρωτεΐνης και
- Επικύρωση των επακόλουθων κλινικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη MGD.