

Diyabetik Retinopatide Erken Tanı ve Medikal Tedavi

Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Medical Treatment

Kadri Cemil APAYDIN¹, Ahmet Burak BİLGİN²

Derleme

Editorial Review

ÖZ

Diabetes mellitusun (DM) mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik retinopati (DR) görme kaybına yol açan bir hastalıktır. Çalışan yaş grubunda en sık görme kaybı sebebidir. Uygun tedavi ile ağır görme kaybı hastaların %90' ında önlenmektedir. Retinopatinin tanısının erken koyulması için DM hastalarının en az iki yılda bir tarama muayenesi akıllıca bir yaklaşımdır. Hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrolü DR insidans ve seyrini olumlu etkilemektedir. Bilimsel olarak olumlu etkisi kanıtlanan renin-angiyotensin sistem blokörleri, anti-agreganlar, growth hormone inhibitörleri, protein kinaz C beta inhibitörleri gibi ilaçların varlığına rağmen DR tedavisinde günlük pratikte kullanıma giren ve uluslar arası kılavuzlarda önerilen bir ajan henüz mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy, which is one of the microvascular complications of diabetes mellitus, is a disease causing loss of vision. It is the most frequent reason of vision loss in working age group. With appropriate therapy, loss of vision can be prevented in 90% of the patients. For the early diagnosis of the retinopathy, at least biannual screening examination is a wise approach. Regulation of hyperglycemia, hypertension and hyperlipidemia has a positive effect on incidence and progression of DR. Drugs like renin-angiotensin blockers, anti-aggregants, growth hormone inhibitors and protein kinase C beta inhibitors have scientifically proven positive effects, yet there is no drug which is routinely used in daily practice and advised in the international guidelines.

Key Words: Diabetic retinopathy, diabetes mellitus.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:61-65

Geliş Tarihi : 07/06/2010

Kabul Tarihi : 14/06/2010

Received : June 07, 2010

Accepted : June 14, 2010

1- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Antalya, Prof. Dr.
2- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Antalya, Uzm. Dr.

1- M.D. Professor, Akdeniz University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY
APAYDIN K.C., kcapaydin@yahoo.com

2- M.D., Akdeniz University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY
BİLGİN A.B.,

Correspondence: M.D. Professor, Kadri Cemil APAYDIN
Akdeniz University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Antalya/TURKEY

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan ve Uluslar arası Diyabet Federasyonunun verilerine göre dünya çapında yaklaşık 246 milyon insanı etkileyen bir hastalıktır. DM hastalarının yarısının tanısı koyulmamış olduğu tahmin edilmekte ve 2025 yılında 380 milyon DM hastası olacağı düşünülmektedir. Tüm yaş grupları arasında DM prevalansı, 2000 yılı itibariyle yaklaşık %2.8 olup, 2030 yılında bu oranın %4.4'e yükseleceği ön görülmektedir.¹ Diyabetik retinopati (DR) ve katarakt, DM'un görmeyi etkileyen komplikasyonlarıdır. DM'un mikrovasküler komplikasyonlarından olan DR, geri dönüşsüz görme kaybına yol açması nedeniyle korkutucu bir hastalıktır.

Genel toplumla kıyaslandığında, DM'lu hastanın körlük riski 25 kat daha fazladır. Retinal iskemi, retinal yeni damarların proliferasyonu ve artmış retinal vasküler permeabilite ile karakterize DR, çalışan yaş grubu arasında görme kaybının en sık görülen sebebidir. DR oluşması için en önemli risk faktörü DM'un süresidir. 20 yılın sonunda, tip 1 DM hastalarının yaklaşık tamamı ve tip 2 DM hastalarının da %60'dan fazlasında DR gelişir.^{2,3} Tip 1 DM'lularda, ilk 5 yıl içinde proliferatif diyabetik retinopati (PDR) izlenmez, ilk 10 yıl içinde %4, ilk 20 yıl ve daha uzun süren DM varsa %50 oranında rastlanır. Tip 2 DM'da PDR oranı her zaman diliminde Tip 1'den daha azdır. Tek istisna ilk yıllarda %3-4 oranında görülen PDR'dir. On beş yıl veya daha uzun süren DM'da oran %20'dir. PDR olan hastalar tedavi olmaz ise, tanı konulmasından 5 yıl sonra, yaklaşık %50'sinin körlükle sonuçlanacağı tahmin edilmektedir.

Görme azlığı, hastanın yaşam kalitesini ve hastalıkla başa çıkma gücünü kötü etkileyerek DM komplikasyonları ve hayat beklentisi üzerinde olumsuz etki yapar. Günümüzde uygulanan tedavi ile ağır görme kaybı (5/200'den daha az), hastaların %90'ında engellenebilir.⁴ DR, erken safhalarında asemptomatik olduğundan tarama önemlidir. Randomize çalışmalar ile gösterilmiş olmasa da, simülasyon modelleri retinal tarama sonucunda DR'ye bağlı görme kaybının azalacağını tahmin etmektedir.⁵

A. ERKAN TANI

The Diabetic Retinopathy Study (DRS)⁶ ve Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)⁷ çalışmaları ile DR'nin hangi aşamalarında lazer tedavisinin görme kaybının azaltılmasında faydalı olacağı gösterilmiştir. Çok merkezli, büyük çalışmaların sonuçlarına göre, diyabet tanısı koyulduktan sonra ilk 5 yıl içinde ağır DR izlenmemekte ve hastalığın süresi uzadıkça ağır DR riski artmaktadır.^{8,9}

Geleneksel olarak DR'si olmayan DM hastalarının göz taraması yılda bir olarak yapılır; güvenilir takip süresinin yılda bir olduğu düşünülür. İzlanda, DR için sistematik tarama başlatan ilk ülkedir. Tarama faaliyetlerine 1980 yılında, DM hastalarını yılda bir muayene edilmesi

şeklinde başlanmıştır. Taramanın ilk 10 yılı (1980-1990) sonunda yapılan değerlendirmede, retinopatisi olmayan bir gözün ağır DR'ye ilerlemesinin en az 2 yıl aldığı tespit edilmiş, bu bulgu üzerine tarama muayeneleri iki yılda bir yapılmaya başlanmıştır. İkinci 10 yıl içinde retinopatisi olmayan hiçbir hastada ağır retinopatiye ilerleme izlenmemiştir. Yazarlar iki yıllık tarama yaklaşımının güvenilir olduğunu belirtirken, tarama programı sayesinde diyabetik popülasyonda DR'ye bağlı gelişen görme kaybı %2.4'ten %0.5'e gerilediği bildirilmiştir.¹⁰

American Academy of Ophthalmology'nin 2008 yılında yayınladığı kılavuzda¹¹ yeni tanı koyulan tip 1 diyabet için ilk muayene 3-5 yıl sonunda yapılırken, sonraki muayeneler yıllık olarak devam etmesi önerilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ilk muayene için tanı koyulduğu anda ilk fundus muayenesinin yapılması daha sonra yıllık takipler uygun görülmüştür. Hamile diyabetik hastalarda muayenenin hamilelik öncesinde ve erken birinci trimesterde yapılması, retinopati yoksa 3-12 ay aralıklarla kontrol muayenesi önerilmiştir.

Cuckle ve Wald¹², bir hastalığın tarama yapılmasına uygun olup olmadığını anlamak için yedi kriterin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir: 1. Hastalığın iyi tanımlanmış olması, 2. Prevalans ve progresyon hızı ile ilgili tahminler olması, 3. Etkin bir tedavisinin olması, 4. Tarama testinin basit ve güvenli olması, etkilenmiş ve etkilenmemiş hastaları ayırt edebilmesi, 5. Pozitif bulguları olanların yüksek ihtimalle etkilenmiş olması, 6. Tarama programı için gerekli tesislere kolay ulaşılabilir olması ya da kolay kurulması, 7. Programın maliyet yönünden verimli olması. DR açısından baktığımızda, tarama testi olarak fundus fotoğrafisi ya da fundus muayenesi kullanıldığında, bahsi geçen tüm kriterlerin karşılandığı görülmektedir. Yapılan bir maliyet analizinde,¹³ DR için tarama yapılmasının, mali yükü azaltma açısından akıllıca bir sağlık politikası olacağı belirtilmiştir.

Tarama tekniği olarak (tercihen) dilate pupilladan fundus muayenesi, fundus florösein anjiyografi (FFA), stereoskopik fundus fotoğrafisi, dilate olan ya da olmayan bir pupilladan fundus fotoğrafisi kullanılabilir. DRS ve ETDRS çalışmalarında, yedi alandan fundus fotoğrafı (seven-field fundus stereoscopic photography) ve/veya FFA tarama tekniği olarak 'altın standart' belirlenmiştir.^{6,7}

Diyabetik retinopati için etkin bir tedavinin varlığına rağmen DM hastalarının birinci basamaktan göz muayenesi için sevk edilme oranı, yurdumuzda olduğu gibi, gelişmiş ülkelerde dahi idealin uzağındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2006 yılında yayınlanan ve Latin kökenli DM hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, tip 2 DM hastalarının %65'inin bir önceki yılda dilate göz muayenesi olmadığı belirtilmiştir.¹⁴ Diyabetik hasta popülasyonu ile uğraşan hekim grubunun, hastaların DR taraması açısından konsülte edilmeleri konusunda, eğitilmeleri gerekmektedir.

Diyabetik hastalar, erken tanısı koyulduğunda çoğunlukla durdurulabilen bir komplikasyon olan, DR konusunda bilgilendirilmeli ve belirlenen kontrol takvimine uymalarının önemi vurgulanmalıdır. Hastalar hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite ve sigara kullanımı gibi kesin ve muhtemel risk faktörlerinin azaltılması ile, DR'nin ortaya çıkmasının engellenebildiği ve progresyonun yavaşlatıldığıyla ilgili eğitilmelidirler. Bu risk faktörlerinin kontrol altına alınması nöropati ve nefropati gibi diğer organ komplikasyonlarını da azaltmaktadır.

B. MEDİKAL TEDAVİ

Her geçen gün yeni bir ilacın tedavi etkinliğiyle ilgili çalışmalar yayınlanan DR'nin medikal tedavisini iki alt grup halinde incelemek uygun olur:

1. Kanıta dayalı tedavi seçenekleri,
2. Diğer tedaviler.¹⁵

B. 1. Kanıta dayalı tedavi seçenekleri:

B. 1. a. Glisemik kontrol: Kan glukoz seviyesinin sıkı kontrolünün DR ve diyabete bağlı diğer mikrovasküler komplikasyonlarının başlama ve ilerlemesini geciktirdiği yapılan önemli çalışmalar ile gösterilmiştir.^{16,17} Burada bahsedilen yoğun insülin tedavisi, monitörizasyona göre belirlenen günde en az üç insülin dozunun hastaya verilmesidir. Yoğun tedavi sonucunda bazı hastalarda var olan hafif veya orta şiddetli DR'nin geçici olarak kötüleşebildiği izlenmiş ve bu durum erken kötüleşme fenomeni (early worsening phenomenon) olarak adlandırılmıştır.^{15,18} Bu reaksiyonun hangi hasta grubunda görüleceği tahmin edilemez ve sabit bir reaksiyon değildir. Tedavinin ilk 12 ayı içinde ortaya çıkar ve iki yıl içinde stabilize olur.

B. 1. b. Hipertansiyon kontrolü: Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %38-68 kadarında hipertansiyonun (HT) da eşlik ettiği bilinmektedir. Hipertansiyonun, endotel zedelenmesi ve damar duvarlarının gerilmesine sekonder olarak vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salgısını artırmak yoluyla DR progresyonuna yol açmaktadır.¹⁹ United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) çalışması 1998 yılında yayınlanmış ve 1198 hastanın 9 yıllık takip sonuçları bildirilmiştir.²⁰ Bu çalışmada sıkı HT kontrolünün, tip 2 DM hastalarında retinopatinin ortaya çıkmasını ve ilerlemesini engellediği gösterilmiştir.

B. 1. c. Hiperlipidemi kontrolü: Yapılan gözlemsel çalışmalarda, hiperlipidemide, DR ve özellikle diyabetik maküla ödemi (DMÖ) riskinin yükseldiği gösterilmiştir. Elli kişilik bir grupta simvastatin ile yapılan bir çalışmada, ilacı kullanan hastalarda DR progresyonunun yavaşladığı ve görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izlendiği belirtilmiştir.²¹ Clofibrate kullanan DMÖ hastalarında görme artışı izlenmemiş ancak, sert eksudasyonlarda klinik olarak anlamlı bir azalma izlendiği bildirilmiştir.²² Fenofibrate, hiperlipidemi tedavisin-

de kullanılan peroksizom proliferatör-activated receptor alfa (PPAR alfa) agonisti bir ajandır. PPAR alfa uyarılması sonucu VEGF seviyelerinde azalma, dolayısıyla anjiyogenez inhibisyonu ile beraber antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkilerin açığa çıktığı bilinmektedir. Tip 2 DM olan 9795 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, fenofibrate kullanan hastalarda, DMÖ ve proliferatif DR için uygulanan laser fotokoagülasyon (FK) ihtiyacının, sırasıyla %31 ve %30 oranında azaldığı belirtilmiştir.²³

B. 1. d. Renin-anjiyotensin sistem inhibisyonu:

Renin-anjiyotensin sistem (RAS) reseptörleri böbrekler yanında gözlerde de mevcuttur ve bunların aktivasyonu sonucu DR'nin ilerlemesinin hızlandığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Endotel ve perisitlerde bulunan anjiyotensin 1 (AT-1) reseptörlerinin uyarılması patolojik yanıtta önemli bir yer tutmaktadır ve VEGF salgısının artması, perisit hücrelerine glukoz alınmasında artış, oksidatif stres yanıtı, enflamasyon, anjiyogenezin artması ve nörodejenerasyon gibi durumlara yol açmaktadır. Bir RAS inhibitörü olan lizinopril, DR progresyonunu tip 1 DM hastalarının %50'ünde yavaşlatmış, proliferatif DR oranını %80 oranında azaltmıştır.²⁴

Ancak bu çalışmada DR progresyonunun primer sonuç olmaması, hasta sayısının az olması çalışmanın bilimsel değerini azaltan faktörlerdir. Appropriate blood pressure control in diabetes çalışmasında,²⁵ normotansif DM hastalarında, enalapril (RAS inhibitörü) veya nisoldipine (Ca kanal blokörü) kullanımından bağımsız bir şekilde, yoğun kan basıncı kontrolünün DR progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir.

Benzer şekilde, RAS blokağı yapan ilaçların tip 2 DR'deki etkinliklerinin beta blokör veya kalsiyum kanal blokörlerine göre üstün olmadığı ve HT regülasyonunun RAS blokağından daha önemli etkileri olduğu çok merkezli çalışmalarda belirtilmiştir.²⁶

Tip 1 ve 2 DM hastalarında kan basıncını düşürmekten bağımsız olarak, RAS AT1 reseptör blokörü Candesartan ile DR insidans ve progresyonuna etkilerini inceleyen çalışmada;²⁷ tip 1 DM'da DR insidansında azalma (p=0.051) izlenmiş ancak, progresyonun yavaşlamasında plaseboya karşı üstünlük saptanmamıştır. Tip 2 DM'da ise, hafif DR olgularının progresyonunun anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.

B. 1. e. Anti-agregan ajanlar: Retinal damarlar da oluşan çoklu tıkanmalar, DR gelişiminde kritik basamaklardan birini oluşturmaktadır. Diyabetik retinopati patogeneğinde, artmış trombosit agregasyonunun etkili olduğu düşünülür. Asetil salisilik asit²⁸ ve ticlopidine²⁹ hafif retinopatinin ilerlemesinde üzerinde minimal olumlu etkileri olan ajanlardır. ETDRS çalışmasında,³⁰ aspirinin ağır DR'nin ilerlemesinde olumlu etkisi izlenmezken, proliferatif DR hastalarında kanama riskini artırmadığı belirtilerek bu hastalarda kullanılmasının kontrendike olmadığı sonucuna varılmıştır.

B. 1. f. Growth hormone inhibisyonu: Growth hormone (GH) ve insulin-like growth factor 1' in (IGF-1) DR patogenezindeki rolü, post-partum pitüiter apopleksi geçiren bir hastada ağır proliferatif DR'nin gerilemesi gözlemine dayanır.³¹

Klinik çalışmalarda, DR hastalarında GH ve IGF-1 salgılarının arttığı gözlemlenmiştir. IGF-1'in patogenezdeki rolü tartışmalıdır; bu faktörün vazoprotektif olduğu belirtilse de,³² neovaskülarizasyona sebep olduğu da yayınlanmıştır.³³ Ocreotide ile GH inhibisyonunun ağır DR progresyonunu azalttığı 23 vakalık bir seride yayınlanmıştır.³⁴ Novartis firmasının yaptırdığı 802 ve 804 numaralı daha geniş serili çalışmalarda alınan sonuçlar ise değişken ve analiz edilmesi güç olarak yorumlanmış ve kolelitiazis, diyare ve hipopglisemi atakları gibi önemli yan etkiler izlenmiştir.

B. 1. g. Protein kinaz C beta inhibisyonu: Protein kinaz (PK) C beta, VEGF salınımı ve vasküler geçirgenliğin ayarlanması aşamasında önemli rol oynar. Ruboxistaurin bir selektif PK C beta inhibitörüdür; ilacın toleransının çok iyi olduğu, orta seviyeli görme kaybı riskini anlamlı şekilde azalttığı³⁵ ancak, DMÖ'nin insidansının ve FK ihtiyacının azalması ile ilgili bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.³⁶

B. 2. Diğer Tedaviler

B. 2. a. Aldoz redüktaz inhibitörleri: Aldoz redüktaz, kronik hiperglisemi sonucunda artan glukozun sorbitole dönüşmesinde anahtar enzimdir, bu dönüşüm sonucunda intraselüler NADPH ve glutatyon azalır ve oksidatif stres artar. Sorbinil ile yapılan çok merkezli çalışmada³⁷ DR progresyonunda etkin olmadığı izlenmiştir ancak, bu ilacın biyoyararlanım sorunu olduğundan yeni moleküllerin denenmesi gerekmektedir.

B. 2. b. Antioksidanlar: Hipergliseminin yarattığı hasarların ortak sebebinin oksidatif stres olduğu ile ilgili bir hipotez öne sürülmüştür. Tip 2 DM hastalarında yapılan bir çalışmada; vitamin C, E ve beta karotenin DR'deki mikrovasküler komplikasyonlara bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.³⁸

B. 2. c. Kalsiyum dobesilate: İn vitro ve in vivo çalışmalarda, serbest radikalleri yok ederek etki eden bir antioksidan ve anjioprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum dobesilat kapiller permeabilityyi, trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini azaltır; deney hayvanlarında VEGF miktarlarını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, arka vitreus penetrasyon oranı ile tayin edilen kan-retina bariyer yıkımının, günde 2gr kalsiyum dobesilate alan tip 2 DM hastalarında azaldığı izlenmiştir.³⁹ İlacın toleransının iyi olduğu ve retinal hemorajilerin kontrolünde etkinliği belirtilmiştir. Bununla beraber kalsiyum dobesilate'ın, Tip 2 DM hastalarında izlenen DMÖ insidansını azaltmada ve retinal neovaskülarizasyonlar ile intraretinal mikrovasküler anormalliklerin oluşumuna da bir etkisi yoktur.⁴⁰

B. 2. d. Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamid ve benzolamidin deneysel diyabetik modellerde, asetazolamidin de klinik uygulamalarda makula ödemi tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Karbonik anhidraz inhibitörleri bu etkilerini, vazodilatasyonu artırıp kan akımını kolaylaştırarak, oksijen basıncını artırarak, trombosit agregasyonunu inhibe ederek ve vasküler permeabilityyi azaltarak gerçekleştirmektedirler.

Diyabetik retinopati, erken dönemlerde yakalandığında görme kaybının engellenebildiği bir diyabet komplikasyonudur. Çalışan yaş grubu insanlarda en sık görme kaybı sebebi olan bu hastalığın korkulan sonuçlarının engellenmesi için hem hastaların hem de hekimlerin eğitilerek, uygun tarama ve kontrol muayenelerinin yapılması gerekir. Retinopatisi olmayan ve ilave risk faktörü olmayan diyabetik hastaların en azından iki yılda bir fundus muayenesi yapılmalıdır. Diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi regulasyonu hem DR insidansını hem de progresyonunu olumlu etkiler. Bilimsel olarak etkinliği kanıtlanan RAS blokörleri, anti-agreganlar, growth hormone inhibitörleri, PKC beta inhibitörleri gibi ilaçların varlığına rağmen DR tedavisinde rutin kullanıma giren medikal tedavi ajanı yoktur.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105:1801-1815.
3. Wong TY, Klein R, Islam FM, et al.: Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:446-455.
4. Ferris FL, 3rd.: How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA*. 1993;269:1290-1291.
5. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA.: Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2000;283:889-896.
6. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-1806.
7. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85:82-106.
8. Klein R.: The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:230-238.
9. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, et al.: Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116:660-671.
10. Olafsdottir E, Stefansson E.: Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1599-1601.
11. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology
12. Cuckle HS & Wald NJ.: Introduction: principles of screening. In: Wald NJ, ed. Antenatal and neonatal screening. Oxford. Oxford University Press. 1984;1-22

13. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, et al.: Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care*. 1994;17:909-917.
14. Paz SH, Varma R, Klein R, et al.: Noncompliance with vision care guidelines in Latinos with type 2 diabetes mellitus: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1372-1377.
15. Porta M, Allione A.: Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacol Ther*. 2004;103:167-177.
16. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
17. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853.
18. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:36-51.
19. Suzuma I, Hata Y, Clermont A, et al.: Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes*. 2001;50:444-454.
20. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-713.
21. Sen K, Misra A, Kumar A, et al.: Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56:1-11.
22. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al.: Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002;25:1320-1325.
23. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al.: Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;17:1687-1697.
24. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, et al.: Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURO-DIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998 3;351:28-31.
25. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al.: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:54-64.
26. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al.: Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631-1640.
27. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al.: Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;18:1394-402.
28. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes*. 1989;38:491-498.
29. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1577-1583.
30. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:757-765.
31. Poulsen JE.: Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes*. 1953;2:7-12.
32. Khan ZA, Chakrabarti S.: Growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2003;4:287-301.
33. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al.: Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*. 1999;5:1390-1395.
34. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al.: The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2000;23:504-509.
35. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:2188-2197.
36. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:318-324.
37. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1234-1244.
38. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, et al.: Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: the San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology*. 1998;105:2264-2270.
39. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, et al.: Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1591-1600.
40. Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, et al.: Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2009;18:1364-1371.
41. Zhang W, Hu R.: Targeting carbonic anhydrase to treat diabetic retinopathy: Emerging evidences and encouraging results. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 310:368-371.