

Dijabetička retinopatija – čimbenici rizika i liječenje

Diabetic retinopathy – risk factors and treatment

Snježana Kaštelan^{1*}, Martina Tomić², Višnja Mrazovac³, Josip Pavan¹,

Jasminka Salopek-Rabatić¹, Adrijan Lukenda¹

¹ Odjel za očne bolesti,
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

² Odjel za dijabetičke komplikacije,
Odsjek za oftalmologiju,
Sveučilišna klinika za dijabetes,
endokrinologiju i bolesti metabolizma
"Vuk Vrhovac", Zagreb

³ Klinika za očne bolesti Medicinskog
fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

Primljeno: 27. 11. 2009.

Prihvaćeno: 19. 1. 2010.

Adresa za dopisivanje:

* Dr. sc. Snježana Kaštelan, dr. med.

Odjel za očne bolesti,
Klinička bolnica Dubrava,
Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb
e-mail: snjezanakastelan@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Dijabetička retinopatija najčešća je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan od vodećih uzroka novonastale sljepoće radno sposobnih osoba u razvijenim zemljama. Prevalencija retinopatije u oba tipa dijabetesa povećava se s trajanjem šećerne bolesti, a njena je učestalost usko povezana s nazočnošću hiperglikemije, hipertenzije, hiperlipidemije, trudnoće, nefropatije i anemije. Glavni uzroci gubitka vida u ovih bolesnika su dijabetička makulopatija i proliferativna dijabetička retinopatija. Za očuvanje i poboljšanje vidne oštine oboljelih nužno je smanjiti povećanu propusnost stijenki krvnih žila i makularni edem, poboljšati perfuziju retine, smanjiti retinalnu ishemiju i razvoj neovaskularizacija te spriječiti nastanak vitrealnog krvarenja i traksijskog odignuća retine. Sprječavanje nastanka i usporavanje razvoja dijabetičke retinopatije strogom kontrolom i regulacijom poznatih čimbenika rizika primarni je cilj liječenja. Laser fotokoagulacija retine trenutno je osnovna metoda liječenja makularnog edema i ranih stadija proliferativne dijabetičke retinopatije, dok se u slučajevima uznapredovale bolesti s dugotrajnim vitrealnim krvarenjem i/ili traksijskim odignućem retine primjenjuje operativni zahvat pars plana vitrektomija. Boljim razumijevanjem patofizioloških mehanizama nastanka i razvoja dijabetičke retinopatije omogućen je razvoj novih metoda liječenja primjenom različitih farmakoloških tvari, među kojima su najznačajniji kortikosteroidi, antagonisti vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (anti-VEGF) i lijekovi koji djeluju na biokemijske puteve nastanka dijabetičke retinopatije poput inhibitora protein kinaze C, analoga somatostatina, inhibitora aldoza reduktaze i inhibitora krajnjih produkta glikacije.

Ključne riječi: čimbenici rizika, dijabetička retinopatija, liječenje, prevencija

Abstract. Diabetic retinopathy, the main microvascular complication of diabetes mellitus, is also estimated to be the leading cause of new blindness in the working population of developed countries. The prevalence of retinopathy in both types of diabetes increases with the duration of diabetes and is highly related to hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, pregnancy, nephropathy and anemia. The most common causes of visual loss in diabetic patients are diabetic maculopathy and proliferative diabetic retinopathy. Therefore, the main goal of treatment in protecting or improving vision in these patients is to reduce vascular leakage and macular edema, retinal ischemia and growth of fragile new vessels. This would in turn prevent vitreous hemorrhages and tractional retinal detachment. The first step in managing diabetic retinopathy is to reduce the risk of retinopathy development and progression by controlling and treating the underlying risk factors. Laser photocoagulation is the primary method of treatment of macular edema and early stages of proliferative diabetic retinopathy, while pars plana vitrectomy is reserved for severe complications such as severe persistent vitreous hemorrhages or/and tractional retinal detachment. However, more recently, many researches have directed their efforts towards better understanding the microvascular changes in diabetic retinopathy in order to develop more effective pharmacologic prevention and treatment, and determine new treatment strategies. The three major classes of agents currently being studied are: corticosteroids, vascular endothelial growth factor antagonists and agents that are involved in biochemical pathways (protein kinase C inhibitors, somatostatine analogue, aldose reductase and advanced glycation end products inhibitors).

Key words: diabetic retinopathy, prevention, risk factors, treatment

UVOD

Dijabetička retinopatija (DR) najčešća je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan je od vodećih uzroka sljepoće u svijetu. Obilježena je poremećajem građe krvnih žila mrežnice s posljedičnim gubitkom pericita, hipertrofijom bazalne membrane, formiranjem mikroaneurizmi i povećanjem propusnosti stijenki krvnih žila, ali istovremeno i okluzijom kapilara te nastankom neovaskularizacija i fibrovaskularnih proliferacija (tablica 1). Glavni uzroci poremećaja vidne oštine u dijabetičara posljedica su povećanja propusnosti stijenki krvnih žila retine osobito u području makule (dijabetički makularni edem, DME) i intraokularne angiogeneze (proliferativna dijabetička retinopatija, PDR)^{1,2}.

Prevalencija dijabetičke retinopatije povećava se trajanjem šećerne bolesti, pa nakon 20 godina bolesti gotovo svi bolesnici s tipom 1 i više od 60 % bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti imaju neki oblik retinopatije^{3,4}. Laserska fotokoagulacija retine osnovna je metoda liječenja⁵, a sve boljim razumijevanjem mehanizama nastanka ove mikrovaskularne komplikacije postaju dostupne i nove specifične terapijske mogućnosti. No unatoč unapređenju liječenja, zbog porasta broja oboljelih od šećerne bolesti u cijelom svijetu DR i dalje ostaje jedan od vodećih uzroka poremećaja vida i sljepoće, osobito među radno sposobnim stanovništvom^{6,7}. Stoga sve važnije postaje poznavanje čimbenika rizika dijabetičke retinopatije, napose onih na koje se može utjecati, kao i unapređenje prevencije, njeno rano otkrivanje i pravovremeno liječenje.

ČIMBENICI RIZIKA

Trajanje bolesti i dugotrajna hiperglikemija najvažniji su rizični čimbenici za razvoj mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti^{8,9}. Dokazana je

izravna povezanost učestalosti i izraženosti dijabetičke retinopatije i duljine trajanja šećerne bolesti⁸. Rezultati *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) pokazali su da je poboljšanje metaboličke regulacije glikemije izraženo sniženjem razine glikozilirajućeg hemoglobina (HbA_{1c}) povezano sa značajnim usporavanjem razvoja DR i incidencije PDR^{9,10}. Pored trajanja šećerne bolesti i hiperglikemije ostali rizični čimbenici za razvoj mikrovaskularnih komplikacija su

Pored trajanja šećerne bolesti i dugotrajne hiperglikemije, najvažniji ostali čimbenici rizika za razvoj dijabetičke retinopatije oni su na koje se može utjecati – promjenjivi čimbenici poput hipertenzije, nefropatije, anemije, trudnoće, pušenja, socioekonomskog statusa, te oni na koje se ne može utjecati – nepromjenjivi čimbenici kao što su etničko podrijetlo i genetsko nasljeđe. Promjenjivi čimbenici predstavljaju osnovu prevencije dijabetičke retinopatije.

hipertenzija, hiperlipidemija, nefropatija, anemija, trudnoća, pušenje te socioekonomski status (tablica 2)¹¹.

Istraživanja *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) kao i UKPDS potvrdila su da nazočnost hipertenzije povećava rizik razvoja DR i DME, ubrzava progresiju te pospješuje razvoj težih oblika retinopatije, a povezana je i s manjom uspjehom liječenja laserskom fotokoagulacijom^{12,13}. Povišena razina lipida u krvi povećava rizik pojave tvrdih intraretinalnih lipidnih ekudata i subfoveolarne fibroze, a povezana je i sa slabljenjem vidne oštine^{14,15}.

Prema rezultatima *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) snižena vrijednost hematokrita predstavlja nezavisni rizični čimbenik

Tablica 1. Stupnjevi dijabetičke retinopatije

Table 1. Stages of diabetic retinopathy

Dijabetička retinopatija		
Asimptomatska DR	Razvijena DR	Uznapredovala DR
- ↓ retinalnog protoka - gubitak retinalnih pericita - zadebljanje bazalne memb. krvnih žila retine	- mikroaneurizme - ↑ propusnosti krvnih žila - ishemija retine	- edem makule - fibrovaskularna proliferacija

Tablica 2. Rizični čimbenici i pokazatelji za razvoj dijabetičke retinopatije
Table 2. Risk factors and markers for the development of diabetic retinopathy

Nepromjenjivi čimbenici	Razvoj dijabetičke retinopatije
Genetski (podložni ili zaštitni)	++
Etničko podrijetlo	+
Trajanje šećerne bolesti	++
Promjenjivi /potencijalno promjenjivi	
Kontrola glikemije (HbA _{1c})	++
Krvni tlak	++
Lipidi u krvi	+
Pušenje	+
ITM ili omjer struka i bokova	+
Druge mikrovaskularne komplikacije	+
Kardiovaskularne komplikacije	+
Socijalna oskudica	+
Rizični pokazatelji	
Pokazatelji upale (C reaktivni protein)	+
Pokazatelji endotelne disfunkcije (von Willebrandov faktor)	+

HbA_{1c} glikozilirajući hemoglobin
 ITM indeks tjelesne mase
 + umjereni rizični čimbenik ili pokazatelj
 ++ izraženi rizični čimbenik ili pokazatelj

za razvoj PDR kao i oštećenja vida. Pretpostavlja se da bi retinalna hipoksija uzrokovana anemijom mogla potaknuti nastanak mikroaneurizmi i razvoj neovaskularizacija^{16,17}.

Trudnoća i pubertet također se smatraju rizičnim čimbenicima, što može biti povezano s hormonalnim statusom, odnosno mogućim promjenama razine pojedinih čimbenika rasta, protoka krvi kroz retinalne krvne žile te prilagodbe imunološkog sustava majke samoj trudnoći¹⁸⁻²⁰.

Budući da razlike u kontroli glikemije odnosno u utjecaju drugih čimbenika okoline ne mogu u potpunosti objasniti zašto neki bolesnici razvijaju proliferativni oblik retinopatije, a drugi ne, razlike bi mogle biti i posljedica genetske predispozicije. Rezultati DCCT-a pokazali su da uz čimbenike okoline¹¹ i genetski čimbenici²¹ također imaju utjecaja na razvoj DR. Braća i sestre bolesnika s proliferativnim oblikom retinopatije imaju povećan rizik nastanka istog oblika retinopatije, uz veću učestalost te vrste komplikacije u pojedinim obiteljima²². Istraživanja koja su uključila blizance i različite et-

ničke skupine također su potvrdila postojanje genetskog utjecaja na razvoj dijabetičke retinopatije²²⁻²⁴.

LIJEČENJE DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Brojna do sada provedena klinička istraživanja omogućila su donošenje smjernica i preporuka za liječenje DR^{9,10,12,14,15,17}. Unatoč djelotvornoj primjeni laserske fotokoagulacije i složenim vitreoretinalnim operativnim zahvatima, retinopatija i dalje ostaje važan uzrok gubitka vida i sljepoće u bolesnika sa šećernom bolesti, stoga sve važnija postaje prevencija DR kontrolom razine šećera i lipida u krvi te vrijednosti krvnog tlaka, čime se može spriječiti i/ili odgoditi pojava i usporiti napredovanje DR kao i potreba za primjenom laserskog liječenja (tablica 3). Napredak u razumijevanju patofiziologije ove mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti i razvoj farmakoterapije u skoroj budućnosti obećava sve veću i uspješniju primjenu različitih lijekova u prevenciji i liječenju DR.

Tablica 3. Smjernice za prevenciju dijabetičke retinopatije
Table 3. Recommendations for the prevention of diabetic retinopathy

	preporuke
Kontrola šećera u krvi	HbA _{1c} < 7.0 % (uz inzulinsku terapiju) HbA _{1c} < 6.5 % (bez inzulinske terapije) Izbjegavati hipoglikemije!
Kontrola krvnog tlaka	RR < 130/80 mmHg RR < 125/75 mmHg (u slučaju proteinurije, ↓ GF, kardiovaskularne bolesti) Izbjegavati simptome posturalne hipotenzije!
Kontrola razine lipida u krvi	Primjena statina u bolesnika starijih od 40 god. Primjena statina u mlađih od 40 god. koji imaju razvijene mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti, hipertenziju, metabolički sindrom ili pozitivnu obiteljsku anamnezu na kardiovaskularne bolesti. Ukupni kolesterol < 4.5 mmol/l LDL kolesterol < 2.5 mmol/l Primjena fibrata ako su trigliceridi > 2.3 mmol/l i LDL kolesterol < 2.5 mmol/l
Pušenje	Poticati na prestanak pušenja.
Stil života	Poticati bolesnike na smanjenje tjelesne težine, vježbanje i zdravu prehranu.

HbA_{1c} – glikozilirajući hemoglobin
 RR – vrijednosti krvnog tlaka
 GF – glomerularna filtracija
 LDL – lipoproteini male gustoće

KONTROLA SUSTAVNIH ČIMBENIKA

KONTROLA GLIKEMIJE

Kontrola glikemije za sada predstavlja najdjelotvorniji način prevencije i liječenja DR. DCCT i UKPDS istraživanja pokazala su da u oba tipa šećerne bolesti optimalna kontrola glikemije, iako ga u potpunosti ne sprječava, značajno smanjuje rizik razvoja i progresije retinopatije. U bolesnika u kojih je provedena intenzivirana kontrola glikemije smanjen je rizik razvoja i progresije retinopatije, DME, vitrealnog krvarenja, te potrebe za laserskim liječenjem, kao i rizik nastanka sljepoće u usporedbi sa skupinom konvencionalno liječenih bolesnika^{10,25}. Dobra regulacije glikemije smanjuje rizik razvoja komplikacija u razdoblju duljem od trajanja optimalne kontrole glikemije, fenomen poznat kao metabolička memorija²⁶. Preporučene ciljne vrijednosti razine glukoze u krvi su 5.0 do 7.2 mmol/l preprandijalno, te manje od 10.0 mmol/l postprandijalno, uz vrijednosti HbA_{1c} manje od 7 % u bolesnika na inzulinskoj terapiji odnosno manje od 6.5 % u bolesnika koji se ne liječe inzulinom⁷. U prvoj godini intenziviranog liječenja u nekih bolesnika može doći do pogoršanja nalaza na retini, no tijekom duljeg razdoblja pra-

ćenja retinopatija napreduje sporije nego u konvencionalno liječenih bolesnika. Treba naglasiti da intenzivirano liječenje ima i određene rizike i komplikacije, uz dva do tri puta veću vjerojatnost nastanka izraženih hipoglikemija, ketoacidoza, te povećanja tjelesne težine²⁷.

KONTROLA KRVNOG TLAKA

Rezultati UKPDS¹² i ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*)²⁸ istraživanja pokazala su da stroga kontrola krvnog tlaka sprječava i/ili usporava razvoj i progresiju retinopatije i oštećenja vida. Utvrđeno je da svako sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg smanjuje rizik razvoja mikrovaskularnih komplikacija za 13 % neovisno o kontroli glikemije²⁹. Za odrasle dijabetičare preporučuje se održavanje vrijednosti krvnog tlaka nižim od 130/80 mmHg, odnosno u bolesnika s proteinurijom, smanjenom glomerularnom filtracijom i kardiovaskularnim bolestima preporučuju se vrijednosti krvnog tlaka manje od 125/75 mmHg³⁰. Da bi se postigle željene vrijednosti krvnog tlaka u većine bolesnika potrebno je uključivanje više skupina lijekova. UKPDS istraživanjem primijećeno je da je za optimalnu kontrolu krvnog tlaka u 60 % bolesnika potrebna dvojnja antihiper-

tenzivna terapija, a u 29 % bolesnika potrebna su čak tri ili više antihipertenzivna lijeka¹².

Unatoč mnogobrojnim istraživanjima o ulozi antihipertenzivnog liječenja u prevenciji DR i dalje postoje rasprave je li u prevenciji bitno samo sniženje krvnog tlaka ili neka određena skupina lijekova ima posebno povoljno djelovanje. Prema postojećim istraživanjima rana primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) može do određene mjere spriječiti odnosno usporiti razvoj dijabetičke retinopatije. ACE inhibi-

Primarni cilj liječenja dijabetičke retinopatije prevencija je njenog nastanka i razvoja strogom kontrolom i regulacijom poznatih čimbenika rizika. Osnovne, trenutno dostupne metode liječenja su laserska fotokoagulacija retine i operativno liječenje pars plana vitrektomija. Bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama nastanka dijabetičke retinopatije omogućuje razvoj novih farmakoloških metoda liječenja i prevencije ove komplikacije šećerne bolesti.

tori i blokatori receptora angiotenzina II mogli bi imati prednost u odnosu na ostale antihipertenzivne lijekove zbog njihovog specifičnog lokalnog nehemodinamskog djelovanja. Moguća prednost primjene ACE inhibitora u bolesnika s retinopatijom bila bi posljedica direktnog djelovanja na retinalni krvni protok vezivanjem na ACE receptore endotelnih stanica krvnih žila, te uloge sustava renin-angiotenzin u samom procesu angiogeneze. Pokazalo se da angiotenzin II stimulira razvoj retinalne angiogeneze vjerojatno putem povećanja aktivnosti vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF)^{31,32}. S obzirom na njihovo potencijalno povoljno lokalno djelovanje u oku te na njihovo sustavno djelovanje osobito u prevenciji nefropatije, ACE inhibitori imaju prednost u odnosu na druge skupine antihipertenzivnih lijekova i često se primjenjuju kao prvi lijek izbora, osobito u bolesnika s mikroalbuminurijom. Najveću korist od primjene ACE inhibitora imaju dijabetičari s dobrom metaboličkom kontrolom, stoga kombinacija stroge kontrole glikemije i primjena ACE inhibitora i/ili blokatora receptora angiotenzina II osigurava optimalno liječenje takvih bolesnika³⁰.

KONTROLA LIPIDA

Povišena razina lipida u serumu nezavisni je rizični čimbenik za nastanak tvrdih intraretinalnih lipidnih eksudata u DR¹⁴, a nedavna su istraživanja pokazala da liječenje hiperlipidemije statinima i fibratima dovodi do njihove redukcije^{14,33}. U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i dislipidemijom, koji su uz učinjenu fotokoagulaciju makule koristili i atorvastatin, lijek za sniženje razine lipida u krvi, došlo je do smanjenja edema, te broja i veličine tvrdih lipidnih eksudata³³.

PROTEINURIJA

Brojnim je istraživanjima dokazana povezanost proteinurije i DR^{7,11}. Prisutnost i izraženost retinopatije pokazatelj je rizika pojave mikroalbuminurije i proteinurije, a proteinurija također predstavlja rizik za razvoj PDR. Povoljno djelovanje ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora na mikroalbuminuriju i proteinuriju, kao i retinopatiju, dokazano je čak i u normotenzivnih bolesnika³⁰. Neka su istraživanja pokazala da dijaliza i transplantacija bubrega mogu dovesti do stabilizacije stupnja retinopatije, kao i boljih rezultata liječenja laserom³⁵.

ANEMIJA

Anemija je dokazana kao nezavisni rizični čimbenik u razvoju PDR, a pokazalo se da liječenje anemije povoljno djeluje na tijek retinopatije¹⁷.

ARGON LASER FOTOKOAGULACIJA

Uz metode prevencije, pravovremena laser fotokoagulacija (FKG) retine za sada je osnovna metoda liječenja bolesnika s dijabetičkom retinopatijom. Cilj liječenja je stabilizacija vidne oštine koja se postiže u 70 % očiju, u 15 % očiju ovom terapijom dolazi do poboljšanja centralne vidne oštine, a u 15 % očiju unatoč odgovarajućem tretmanu može doći do pogoršanja vida³⁶. Iako točno vrijeme za primjenu lasera FKG nije definirano, indicirana je u liječenju DME i PDR. Pri istovremenoj prisutnosti čimbenika za koje se zna da pogoršavaju tijek retinopatije, poput trudnoće, nefropatije, zatajenja srca, bolesti koronarnih arterija, operacije sive mrežnice, neregulirane glikemije i nedavnog uvođenja inzulinske terapije u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, primjenjuje se i u teškoj NPDR^{7,29,36}.

PARS PLANA VITREKTOMIJA

Operativno liječenje pars plana vitrektomija (PPV) može poboljšati ili stabilizirati vidnu oštrinu u pažljivo odabranim slučajevima uznapredovale PDR, vitrealnog krvarenja ili trakcijskog odizanja retine³⁷. PPV je indicirana u bolesnika u kojih se ne može očekivati uspješan ishod liječenja fotokoagulacijom retine, u bolesnika s obilnim vitrealnim krvarenjem sa ili bez trakcija. Rezultati operativnog liječenja bolji su u bolesnika s tipom 1 nego u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti^{7,36}.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Ograničeno terapijsko djelovanje trenutno dostupnih metoda i sve bolje poznavanje patofizioloških mehanizama nastanka i razvoja DR uvjetovali su razvoj novih alternativnih metoda liječenja primjenom različitih farmakoloških tvari poput kortikosteroida, antagonista VEGF-a, antioksidansa, inhibitora protein kinaze C, inhibitora aldoza reduktaze, inhibitora AGE produkata kao i ostalih koji bi djelovali u ranim fazama razvoja dijabetičke retinopatije i spriječili i/ili odgodili nastanak ireverzibilnih promjena mrežnice koje su povezane s poremećajima vida^{29,38,39}.

ZAKLJUČAK

Intenzivna klinička istraživanja omogućila su određivanje smjernica u liječenju DR. Stroga kontrola glikemije, krvnog tlaka i razine lipida u krvi trenutno su osnovne mjere prevencije koje mogu značajno smanjiti rizik napredovanja DR, a laserska FKG osnovna metoda liječenja ove komplikacije šećerne bolesti. Laserska FKG i vitrektomija djelotvorne su u liječenju uznapredovalih oblika DR i sprječavanju izraženog gubitka vida, no obje metode liječenja imaju svoje potencijalne nuspojave.

Bolje razumijevanje patogeneze DR omogućit će i uspješnije liječenje ove komplikacije šećerne bolesti razvojem novih metoda koje će ciljano djelovati na pokretače patološkog procesa. Dokazano je da farmakološka inhibicija patogenetskih puteva retinalnog oštećenja u šećernoj bolesti može spriječiti nastanak lezija karakterističnih za retinopatiju. S obzirom na to da se potiče otkrivanje i primjena farmakoloških pripravaka koji bi djelovali u ranim fazama nastanka retinopatije važno

je sustavno oftalmološko praćenje bolesnika i što ranije otkrivanje retinalnih promjena. Mogućnost primjene medikamentoznog liječenja DR povećava potrebu za što boljom suradnjom oftalmologa, dijabetologa i liječnika obiteljske medicine. Interdisciplinarna suradnja olakšat će identifikaciju bolesnika koji će imati najveću korist od novih metoda liječenja jednom kada one postanu dostupne.

LITERATURA

1. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004;18:963-83.
2. Moss S, Klein R, Klein B. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
3. 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;105:1801-15.
4. Wong TY, Klein R, Islam FM. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;14:446-55.
5. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 8: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical applications of diabetic retinopathy study (DRS) findings. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
6. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;9:2130-5.
7. Fong DS, Aiello PL, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
11. Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Int Med* 1989;226:47-52.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.

13. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
14. Chew EY, Klein ML, Ferris FL. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
15. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report No.18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
16. Qiao Q, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 1997;50:153-8.
17. Singh R, Gupta A, Bhansali A. Spontaneous closure of microaneurysms in diabetic retinopathy with treatment of coexisting anaemia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:248-9.
18. Klein BE, Moss SE, Klein R. Is menarche associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 1990; 13:1034-8.
19. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 1990; 13:34-40.
20. Kaštelan S, Tomić M, Mrazovac V, Kaštelan Ž. Does maternal immune system alternation during pregnancy influence the progression of retinopathy in diabetic women? *Medical Hypotheses* 2008;71:464-5.
21. Pate S, Chen H, Nicholas H, Tinkham BS, Zhang K. Genetic Susceptibility of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2008;8:257-62.
22. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Clustering of long term complications in families with diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997;46:1829-39.
23. Leslie RDG, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982;31:19-21.
24. Guillausseau PJ, Tielmans D, Virally-Monod M, Assayag M. Diabetes from phenotypes to genotypes. *Diabetes Metab* 1997;23:14-21.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Group. 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.
26. Marshal SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333:475-80.
27. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
28. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428-38.
29. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy. A systematic review. *JAMA* 2007;298: 902-16.
30. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
31. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diab Med* 2003;20:607-21.
32. Kaštelan S, Tomić M, Kuzmanović-Elabjer B, Rotkvić L. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia Croatica* 2007;36:3-9.
33. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular oedema. *Am J Ophthalmol* 2004;137: 675-82.
34. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilization of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000;84:736-40.
35. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
36. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999;341:667-78.
37. Kaštelan S, Tomić M, Mrazovac V. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy – it is not just a dream. *Diabetologia Croatica* 2008;37-3:57-66.
38. De la Cruz JP, Gonzalez-Correa JA, De la Cuesta FS. Pharmacological approach to diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:91-113.