

Dijabetička retinopatija – patogeneza i klinička slika

Diabetic retinopathy – pathogenesis and clinical features

Snježana Kaštelan^{1*}, Martina Tomić², Željka Rogulja-Pepeonik², Višnja Mrazovac³

¹Klinika za oftalmologiju, Opća bolnica "Sveti Duh"

²Odsjek za komplikacije dijabetesa, Odjel za oftalmologiju, Klinika za dijabetes, endokrinologiju i metaboličke bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Institut "Vuk Vrhovac"

³Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Primljeno: 13. 2. 2009.

Prihvaćeno: 27. 4. 2009.

Adresa za dopisivanje:

*Dr. sc. Snježana Kaštelan, dr. med.,

Klinika za oftalmologiju,
Opća bolnica "Sveti Duh",
Sveti Duh 64, 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 povećava se s trajanjem šećerne bolesti, a usko je povezana i s nazočnošću hiperglikemije, hipertenzije, hiperlipidemije, trudnoće, nefropatije i anemije. Budući da se retina smatra metabolički aktivnim tkivom, u patogenezi dijabetičke retinopatije važnu ulogu imaju različiti biokemijski, imunološki i nasljedni mehanizmi. Patofiziološke odlike dijabetičke retinopatije su poremećaj autoregulacije retinalnog krvotoka uslijed gubitka pericita, oštećenje unutarnje krvno - retinalne barijere, zadebljanje bazalne membrane kapilara te oštećenje i proliferacija endotelinih stanica. Karakteristične kliničke promjene posljedica su četiriju procesa: formiranja mikroaneurizmi, povećanja propusnosti krvnih žila, okluzije kapilara te neovaskularne i fibrozne proliferacije. Prema kliničkoj slici dijabetička retinopatija dijeli se na neproliferativnu i proliferativnu. Dijabetička makulopatija predstavlja nazočnost edema s tvrdim eksudatima (fokalna, difuzna, eksudativna) ili ishemije (ishemična makulopatija) u makularnom području, a može biti pridružena i neproliferativnoj i proliferativnoj dijabetičkoj retinopatiji. Glavni uzroci gubitka vida u bolesnika sa šećernom bolesti su dijabetička makulopatija i proliferativna dijabetička retinopatija. Dijagnoza dijabetičke retinopatije i makulopatije postavlja se pregledom očne pozadine, nakon širenja zjenica, direktnom ili indirektnom oftalmoskopijom, fotografijama fundusa u boji, fluoresceinskom angiografijom, optičkom koherentnom tomografijom i ostalim metodama. Redoviti oftalmološki pregledi svih bolesnika sa šećernom bolesti imaju važnu ulogu u ranom otkrivanju i pravovremenom liječenju bolesti kojima je cilj sprječavanje sljepoće.

Cljučne riječi: dijabetička retinopatija, dijagnostika, klinička slika, patogeneza

ABSTRACT. Diabetic retinopathy, the most common microvascular complication of diabetes mellitus, is estimated to be the leading cause of blindness in the working population in developed countries. The prevalence of retinopathy increases with the duration of diabetes and is related to hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, pregnancy, nephropathy and anemia. The retina is a metabolically active tissue, and various biochemical, immunological and genetic mechanisms have been implicated in the pathogenesis of retinopathy. Vascular disruptions are characterized by abnormal autoregulation of retinal blood flow caused by loss of the pericytes, breakdown of the inner blood-retinal barrier, thickening of the capillary basement membrane as well as damage and proliferation of endothelial cells. Characteristic clinical manifestations are the result of four main processes: the appearance of microaneurysms, increased vascular permeability, capillary occlusion, and fibrovascular proliferation. The clinical stage of diabetic retinopathy is further divided into nonproliferative and proliferative phases. Diabetic maculopathy refers to involvement of the macula by oedema and hard exudates (focal, diffuse, exudative) or ischaemia (ischaemic maculopathy). It may accompany both clinical phases of diabetic retinopathy. The most common causes of visual loss in diabetic patients are diabetic maculopathy and proliferative diabetic retinopathy. Diagnosing diabetic retinopathy and maculopathy requires a combination of clinical examination and diagnostic imaging techniques, which includes direct or indirect ophthalmoscopy through dilated pupil, color fundus photography, fluorescein angiography, optical coherence tomography and other imaging techniques. All patients with diabetes require frequent ophthalmologic examinations to allow early detection of disease and appropriate intervention in order to prevent blindness.

Key words: clinical features, diabetic retinopathy, diagnosis, pathogenesis

UVOD

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) najčešća je endokrinološka bolest stanovništva razvijenih zemalja, zahvaća 2 – 5% svjetske populacije, odnosno 200 milijuna ljudi¹. Procjenjuje se da će broj osoba oboljelih od šećerne bolesti do 2025. godine porasti na 300 milijuna, kao posljedica povećanja ukupnog broja stanovnika, životne dobi, debljine i neaktivnog načina života². Prevalencija šećerne bolesti jako varira u različitim populacijama i dobim skupinama, a također je utvrđena i jasna razlika u prevalenciji različitih tipova šećerne bolesti. Tip 2 šećerne bolesti najčešći je oblik i javlja se u oko 85 – 90% svih oboljelih, dok se šećerna bolest tipa 1 i ostali etiološki tipovi javljaju mnogo rjeđe¹. Dijabetička retinopatija (DR) najčešća je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan je od vodećih uzroka sljepoće u svijetu. Smatra se da je u zemljama zapadnog svijeta 12% svih sljepoća uzrokovano dijabetesom. U Sjedinjenim Američkim Državama DR je vodeći uzrok novonastale sljepoće među populacijom od 20 do 74 godine³. Retinopatija se u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti može pojaviti već 5 do 7 godina prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, dok u oboljelih od tipa 1 u vrijeme postavljanja dijagnoze znakovi mikrovaskularnih komplikacija, pa tako i dijabetičke retinopatije, nisu prisutni. U tih se bolesnika prvi znakovi retinopatije najčešće pojavljuju 5 do 10 godina nakon početka bolesti^{3,4}. Prevalencija DR-a povećava se s trajanjem šećerne bolesti, tako da nakon 20 godina bolesti gotovo svi bolesnici s tipom 1 i više od 60% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti imaju neki oblik DR-a³, a prema rezultatima *Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy* (WESDR) 3.6% bolesnika s tipom 1 i 1.6% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti je slijepo⁵.

Trajanje bolesti i dugotrajna hiperglikemija najvažniji su rizični čimbenici za razvoj dijabetičke retinopatije^{5,6}. Ostali rizični čimbenici su hipertenzija, hiperlipidemija, nefropatija, anemija, prekomjerna tjelesna težina, trudnoća i operacija mrežnice (tablica 1)⁷.

KLINIČKA SLIKA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Prema kliničkoj slici dijabetička retinopatija dijeli se na neproliferativnu i proliferativnu.

Neproliferativna dijabetička retinopatija (NPDR) obilježena je poremećajem građe krvnih žila mrežnice, prvenstveno kapilara, potom venula i arteriola s posljedičnim stvaranjem aneurizmi i venoznih dilatacija, formiranjem intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti (IRMA), pojavom područja retinalne ishemije i edema različitog stupnja, mekih, "cotton wool" i tvrdih lipidnih eksudata te intraretinalnih krvarenja. Prema nazočnosti i proširenosti lezija, NPDR se dijeli na blagu, umjerenu, tešku i vrlo tešku neproliferativ-

Dijabetička retinopatija najčešća je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i jedan od vodećih uzroka sljepoće u svijetu. Glavni uzroci gubitka vida u dijabetičara su makulopatija i proliferativna retinopatija. Određivanje stadija bolesti je bitno, jer o njemu ovisi rizik progresije u oblike koji su, ako se odmah ne liječe, povezani s izraženim gubitkom vida.

nu dijabetičku retinopatiju. Progresijom retinalne ishemije bolest prelazi u proliferativnu dijabetičku retinopatiju (PDR) s razvojem neovaskularizacija u području glave vidnog živca (NVD; engl. *neovascularization of the disc*) i na ostalim dijelovima retine (NVE; engl. *neovascularization elsewhere*) i pratećom fibroznom proliferacijom te postupno mogućom vitreoretinalnom trakcijom. Neovaskularizacija šarenice s fibrovaskularnom proliferacijom i kontrakcijom područja komornog kuta rezultira nastankom sekundarnog neovaskularnog glaukoma. Neovaskularizacije (NVD i NVE) zbog krhkosti svojih stijenki često pucaju izazivajući pritom pre-retinalno i/ili vitrealno krvarenje, dok fibrozno tkivo postupno kontrahira dovodeći tako do distorzije mrežnice, kidanja retinalnih krvnih žila s obilnim krvarenjima, a može izazvati i traksijsku ablaciju mrežnice (tablica 2).

Dijabetički makularni edem (DME) je nakupljanje tekućine unutar slojeva makule i zadebljanje njenog centralnog dijela s pojavom tvrdih lipidnih eksudata na granici edematozne i needematozne retine. Nastaje kao posljedica oštećenja krvno - retinalne barijere s povećanjem propusnosti krvnih kapilara, a može se razviti u bilo kojem stupnju DR-a. Posebno značajan edem, onaj smješten u centru makule ili njegovoj blizini, naziva se kli-

Tablica 1. Rizični čimbenici za razvoj dijabetičke retinopatije
Table 1. Risk factors for the development of diabetic retinopathy

Nepromjenjivi čimbenici	Promjenjivi čimbenici
Trajanje šećerne bolesti	Hiperglikemija/HbA _{1c}
Dob bolesnika	Hipertenzija
Nefropatija/Albuminurija	Dislipidemija
Genetski utjecaj	Tjelesna neaktivnost
Trudnoća	Debljina
Stupanj retinopatije	

Tablica 2. Klasifikacija dijabetičke retinopatije
Table 2. Classification of diabetic retinopathy

Stupanj dijabetičke retinopatije	Klinički nalaz
Blaga NPDR	Barem jedna mikroaneurizma Pojedine mikroaneurizme i točkasta retinalna krvarenja
Umjerena NPDR	Umjeren broj mikroaneurizmi i pokoje retinalno krvarenja Pojedini meki "cotton wool" eksudati, venozne dilatacije, IRMA
Teška NPDR	Jedno od 1. izražena intraretinalna krvarenja i mikroaneurizme u sva 4 kvadranta 2. venozne dilatacije u 2 ili više kvadranta 3. IRMA u najmanje 1 kvadrantu
Vrlo teška NPDR	Dvoje od 1. izražena intraretinalna krvarenja i mikroaneurizme u sva 4 kvadranta 2. venozne dilatacije u 2 ili više kvadranta 3. IRMA u najmanje 1 kvadrantu
PDR	NVD ili NVE
Visokorizična PDR	Barem jedno od 1. NVD \geq 1/3-1/2 površine PNO 2. NVD i vitrealno ili preretinalno krvarenje 3. NVE \geq 1/2 površine PNO i vitrealno ili preretinalno krvarenje

NPDR – neproliferativna dijabetička retinopatija; PDR – proliferativna dijabetička retinopatija;
 IRMA – intraretinalna mikrovaskularna abnormalnost; PNO – glava vidnog živca; NVD – neovaskularizacija u području PNO; NVE – neovaskularizacija u ostalim dijelovima retine

Tablica 3. Stupanj dijabetičke retinopatije i rizik napredovanja
Table 3. Grade of diabetic retinopathy and risk of progression

Stupanj dijabetičke retinopatije	Rizik napredovanja		
	PDR – 1 g	Visokorizična PDR – 1 godina	Visokorizična PDR – 5 godina
Blaga NPDR	5%	-	15%
Umjerena NPDR	12-27%	1.2-8.1%	33%
Teška NPDR	52%	14.6%	60-75%
Vrlo teška NPDR	75%	45%	75%
PDR	-	-	75%
Visokorizična PDR	Izražen gubitak vida ($VA \leq 0.025$) u 25-40% bolesnika unutar 2 godine		

NPDR – neproliferativna dijabetička retinopatija; PDR – proliferativna dijabetička retinopatija; VA – vidna oštrina

nički signifikantni makularni edem (CSME; engl. *clinically significant macular edema*).

Glavni uzroci gubitka vida u bolesnika s DR-om su dijabetička makulopatija, bilo eksudativna makulopatija sa seroznim edemom i plakovima tvrdih lipidnih eksudata ili ishemična makulopatija, i PDR⁸. Postavljanje točne dijagnoze stadija bolesti je važno, jer o stadiju NPDR-a ovisi rizik progresije retinopatije u PDR, odnosno PDR visokog rizika koja je, ako se odmah ne liječi, povezana s izraženim gubitkom vida⁹ (tablica 3).

PATOGENEZA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Patofiziološke odlike dijabetičke retinopatije su gubitak pericita, zadebljanje bazalne membrane kapilara, okluzija kapilara, formiranje mikroaneurizmi, povećanje propusnosti krvnih žila, pojava krvarenja, edema i eksudata, te neovaskularizacija i fibrozne proliferacije retine koje nastaju u područjima retinalne ishemije. Okluzija kapilara javlja se u ranoj fazi retinopatije i smatra se da uzrokuje razvoj neovaskularizacija³. Točan mehanizam nastanka promjena cirkulacije mrežnice u bolesnika sa šećernom bolesti nije do kraja razjašnjen, no istraživanja posljednjih desetak godina ukazuju na moguću ulogu leukocita u njenom nastanku^{10,11}. U bolesnika i eksperimentalnih životinja s kratkim trajanjem šećerne bolesti utvrđeni su poremećaj retinalnog protoka i povećana adhezija leukocita koji se javljaju prije klinički vidljivih promjena na očnoj pozadini^{11,12}. Ove promjene smatraju se ključnim u nastanku okluzije kapilara i stvaranju područja nonperfuzije, čime se pokreće pojava klinički vidljivih promjena mrežnice¹². U uvjetima hiperglikemije putem aktivacije protein kinaze C (PKC) povećava se ekspresija i djelovanje vazokonstriktornih tvari poput endotelina-1 i angiotenzina, što dovodi do povećanja otpora u krvnim žilama i smanjenja krvnog protoka retine^{12,13}. U krvnim žilama ljudi i eksperimentalnih štakora sa šećernom bolesti nađen je povećan broj leukocita¹⁰. Njihova adhezija na endotelne stanice retinalnih kapilara mogla bi uzrokovati poremećaj inače čvrstih i nepropusnih veza između endotelnih stanica, a time dovesti do propuštanja krvnih žila i nastanka edema¹⁴. U bolesnika sa šećernom bolesti utvrđena je povećana adhezija i dijapedeza monocita i polimorfonuklearnih leukocita (PMN)¹⁰. Pokazalo se da

su PMN-i u mačaka i ljudi sa šećernom bolesti rigidniji nego u nedijabetičara^{10,11}, što također pridonosi njihovom otežanom prolazu i zaustavljanju u području retinalne cirkulacije. Nakon adhezije, PMN-i mogu uzrokovati opstrukciju lumena kapilara, osobito onih s lošim tonusom kao posljedicom zadebljanja bazalne membrane i gubitka pericita i dovesti do oštećenja endotelnih stanica¹¹. Izloženost kulture humanih endotelnih stanica visokim koncentracijama glukoze potiče adheziju leukocita i endotelnih stanica povećanom ekspresijom razli-

Bolesnicima s tipom 1 šećerne bolesti preporučuje se prvi pregled fundusa 3 – 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a bolesnicima s tipom 2 neposredno nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti. Ukoliko znaci retinopatije nisu prisutni, pregled treba ponavljati svake godine, a u bolesnika s uznapredovalim oblicima potrebni su i češći oftalmološki pregledi.

čitih adhezivnih bjelančevina na površini stanica. Adhezija leukocita na endotel krvnih žila odvija se putem adhezijskih molekula poput ICAM-1 (engl. *endothelial leukocyte adhesion molecule-1*), VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*), E-selektina te P-selektina¹⁵. U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom nađena je povišena razina solubilnih leukocitnih adhezijskih molekula¹⁶ te povećana ekspresija adhezijskih molekula na površini cirkulirajućih stanica i endotelnih stanica krvnih žila mrežnice i žilnice¹¹. Smatra se da bi jedan od stimulatora stvaranja adhezijskih molekula mogao biti TNF- α (engl. *tumor necrosis factor- α*), koji je u serumu dijabetičara također nađen u povišenoj koncentraciji. Istraživanja *in vitro* pokazala su da su monociti izolirani iz krvi dijabetičara adhezivniji u kulturi humanih endotelnih stanica nego monociti zdravih osoba, te da na adheziju leukocita i endotelnih stanica također utječe i ekspresija integrina (CD11-CD18) na površini leukocita¹⁶. Leukociti zarobljeni unutar kapilara retine, kao odgovor na hipoksiju u pokušaju revaskularizacije retine, otpuštaju angiogene čimbenike, među kojima posebnu važnosti ima VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*), i slobodne radikale koji dovode do oštećenja endotelnih stanica i pericita te potiču neovaskularizaciju^{17,18}.

U nastanku dijabetičke retinopatije dokazan je i utjecaj imunološkog sustava, osobito u razvoju neovaskularizacija¹⁹. Histološka analiza preretinalnih membrana u bolesnika s PDR-om pokazala je da ih čine krvne žile uložene u gustu mrežu kolagenog tkiva koje sadrži monocite, supresorske/citotoksične T limfocite, B limfocite, fibroblaste, glija stanice uz depozite imunoglobulina, aktiviranih komponenti komplekta i limfokina poput interleukina-2 (IL-2)^{19,20}. U serumu bolesnika sa šećernom bolesti nađene su povišene razine TNF- α , IL-8 i solubilnog receptora IL-2 s koncentracijama proporcionalnim stupnju dijabetičke retinopatije²¹. U staklovini bolesnika s PDR-om, kao rezultat lokalne produkcije utvrđene su povišene razine IL-6 i IL-8. IL-8 u bolesnika s ishemičkom bolesti retine stvaraju mrežnične glija stanice i endotelne stanice krvnih žila, a smatra se da sudjeluje u nastanku neovaskularizacija retine. IL-6 stvaraju monociti unutar retinalnih krvnih žila i retinalne pigmentne stanice, a smatra se da sudjeluje u povećanju propusnosti kapilara retine i nastanku makularnog edema, te patogenezi proliferativne dijabetičke retinopatije vjerojatno putem VEGF-a^{21,22}.

Pretpostavlja se da je imunološka reakcija u dijabetičkoj retinopatiji dijelom vezana i uz stimulaciju čimbenika rasta. Aktivirani leukociti kao odgovor na hipoksiju oslobađaju peptidne čimbenike rasta, poput epidermalnog čimbenika rasta, čimbenika rasta koji potječe od trombocita i čimbenika rasta fibroblasta koji potiču stvaranje interferona- γ (IFN- γ)²³. Dokaz prisutnosti antipericitnih i antiendotelijalnih protutijela u krvi bolesnika sa šećernom bolesti također ukazuje na moguću ulogu autoimune reakcije u ranim fazama razvoja dijabetičke retinopatije²⁴.

DIJAGNOZA I PRAĆENJE DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Dijagnoza DR-a postavlja se pregledom očne pozadine, nakon širenja zjenica, direktnom i/ili indirektnom oftalmoskopijom, fotografijama fundusa u boji, a uvid u funkcionalne promjene retinalnog vaskularija omogućuje fluoresceinska angiografija (FAG)^{25,26}. Optička koherentna tomografija (OCT) dodatna je dijagnostička pretraga koja stvara slike presjeka retine nalik histološkim presjecima,

omogućuje kvantitativno mjerenje debljine stražnjeg pola retine, a osobito je korisna u dijagnostici CSME i praćenju uspješnosti njegova liječenja²⁷. Početni stadiji DR-a obično su asimptomatski, stoga je važno pravovremeno utvrđivanje i redovito detaljno praćenje promjena na očnoj pozadini radi ranog otkrivanja početno-reverzibilnog stadija bolesti, čija se progresija može uspješno spriječiti dobrom kontrolom rizičnih faktora (glikemije, hipertenzije i hiperlipidemije). Bolesnicima s tipom 1 šećerne bolesti preporuča se prvi pregled očne pozadine 3 do 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, dok je u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti pregled potrebno učiniti u što kraćem vremenu nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti³. Ukoliko znaci DR-a nisu nazočni, pregled je potrebno ponavljati svake godine, a u bolesnika s umjerenom do teškom NPDR-om potrebni su i češći oftalmološki pregledi da bi se pravovremeno postavila indikacija za primjenu terapije^{3,9}. U žena sa šećernom bolesti koje planiraju trudnoću preporuča se učiniti detaljan pregled očne pozadine prije začeća. U trudnoći je potreban oftalmološki pregled u prvom trimestru, a kasnije ovisno o nalazu. Nakon porođaja preporuča se detaljnije praćenje očne pozadine tijekom prve godine po porodu. U žena s gestacijskim dijabetesom ne postoji povećani rizik za razvoj DR-a, te u njih pregled očne pozadine nije nuždan²⁸.

ZAKLJUČAK

U ovom radu ukazano je na važnost i veličinu problema vezanog uz DR. Retinopatija se, poput drugih mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, javlja kao rezultat međudjelovanja brojnih metaboličkih, hemodinamskih, imunoloških i nasljednih čimbenika, što ukazuje na kompleksnost njene patogeneze. Bolje razumijevanje tih interakcija pomoći će u identifikaciji patogenetskih čimbenika, te omogućiti razvoj ciljanog pristupa prevenciji i liječenju ove komplikacije šećerne bolesti. Redovito praćenje bolesnika ima vrlo važnu ulogu u ranom otkrivanju i liječenju retinopatije. Njeno otkrivanje redovitim oftalmološkim pregledima svih bolesnika sa šećernom bolesti uz ispravnu klasifikaciju omogućava pravovremeno liječenje te može spriječiti ili odgoditi nastanak krajnjeg stupnja bolesti koji ugrožava vid dijabeti-

čara. Nažalost, treba naglasiti da se, unatoč brojnim preporukama o redovitom praćenju te dostupnosti djelotvornog liječenja, u mnogih bolesnika u kojih postoji rizik za gubitak vida uzrokovan uznapredovanom retinopatijom pregledi očne pozadine ne provode redovito ni pravovremeno. Ukazivanjem na važnost i djelovanjem na rizične čimbenike na koje se može utjecati i koji se mogu mijenjati dodatno se može smanjiti rizik pojave i progresije ove ozbiljne komplikacije šećerne bolesti.

LITERATURA

- Alberti KG, Zimmet PT. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
- Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;9:2130-5.
- Fong DS, Aiello PL, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
- Borch-Johnsen K. Epidemiology of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. A review. *Diabetes Metab* 1993;19:133-7.
- 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.
- 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.
- Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Int Med* 1989; 226:47-52.
- Aiello LP, Gardner WT, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd et al. Diabetic retinopathy. *Diabetic Care* 1998;21:143-56.
- Yam JCS, Kwok AKH. Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J* 2007;13:46-60.
- Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularisation in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-100.
- Miyamoto K, Ogura Y. Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14:233-9.
- Abiko T, Abiko A, Clermont AC, Shoelson B, Horio N, Takahashi J et al. Characterization of Retinal Leukostasis and Hemodynamics in Insulin Resistance and Diabetes. Role of Oxidants and Protein Kinase-C Activation. *Diabetes* 2003;52:829-37.
- Tagaki C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z et al. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2504-18.
- Del Maschio A, Zanetti A, Corada M, Rival Y, Ruco L, Lampugnani MG et al. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol* 1996;135: 497-510.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;74:301-14.
- Olson JA, Whitelaw CM, McHardy KC, Pearson DWM, Forrester JV. Soluble leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy stimulate retinal capillary endothelial cell migration. *Diabetologia* 1997;40:1166-71.
- Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularisation and proliferative diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med* 2000;13:37-50.
- Freedman SF, Hatchel DL. Enhanced superoxide radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes in cat model of diabetes. *Exp Eye Res* 1992;55: 767-73.
- Baudouin C, Fredj-Reygrobellet D, Brignole F, Lapalus P, Gastaud P. MHC class II antigen expression by ocular cells in proliferative diabetic retinopathy. *Fundam Clin Pharmacol* 1993;7:523-30.
- Tang S, Le-Ruppert KC. Activated T lymphocytes in epiretinal membranes from eyes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:21-5.
- Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Sevinç A, Mehmet N et al. Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye* 2002;16:163-70.
- Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabet Complications* 2001;15:257-9.
- Grant MB, Afzal A, Spoerri P, Pan H, Shaw LC, Mames RN. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1275-93.
- Attawia MA, Nayak RC. Circulating antipericyte autoantibodies in diabetic retinopathy. *Retina* 1999;19:390-400.
- Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool diabetic eye study. *BMJ* 1995; 311:1131-5.
- Schatz H. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. In: Ryan SJ (ed.) *Retina*. 2nd edition. St. Louis: Mosby, 1994;911-84.
- Panozzo G, Gusson E, Parolini G, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol* 2003;18:74-81.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007;30(suppl1): S4-41.