

Diabet Tedavisinin Oküler Komplikasyonlar Üzerine Etkisi

The Effect on Ocular Complications of the Treatment of Diabetes



DR. FEHMİ ÖZKAN

Dr. Özkan, 1959 yılında Karaman'da doğdu. 1978 yılında girdiği 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesini 1984 yılında bitirdi. 1984-86 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda mecburi hizmetini tamamladı ve aynı üniversitenin Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1989 yılında ihtisasını bitirdi. 1990 yılında Konya Numune Hastanesi'nde başladığı görevine halen devam etmektedir. İyi derecede Fransızca ve İngilizce bilmektedir. 2010 yılında FEBO ünvanını alan Dr. Özkan evli ve iki çocuğu vardır.

ÖZ

Diabetik retinopatinin tıbbi tedavisi, temelde diabetin tedavisidir. Kan-glüköz düzeyinin iyi kontrol edilmesinin, diabetik retinopatinin ortaya çıkışını ve ilerlemesini geciktirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. İki girişimsel çalışma, tip-2 diabetlilerde olduğu gibi, tip-1 diabetlilerde de, diabetik retinopatinin ilerlemesi üzerine, iyi bir kan-glüköz düzeyi kontrolünün yararlı etkisini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabet tedavisi, kan-glüköz düzeyi, diabetik retinopati.

ABSTRACT

The medical treatment of diabetic retinopathy is basically the treatment of diabetes. It has been revealed, in many studies that effective control of the blood glucose levels delay the emergence and progression of diabetic retinopathy. Two interventional studies, carried on the progression of diabetic retinopathy showed a useful effect of the good controlling of the blood glucose level on both the type-1 and type-2 diabetics.

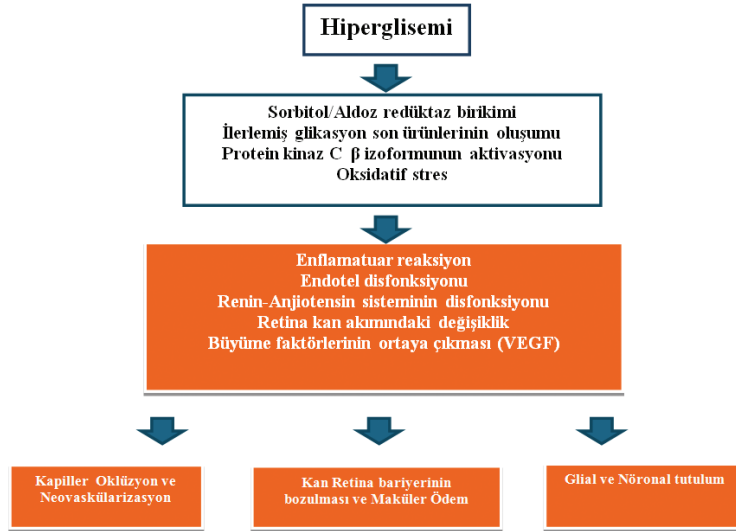
Key Words: Treatment of diabetes, blood-glucose level, diabetic retinopathy.

Correspondence: M.D., Fehmi OZKAN
Numune Training and Research Hospital, Eye Clinic, Konya / TURKEY
Phone: +90 532 253 94 23
E-mail: f-ozkan@superonline.com

GİRİŞ

Diabetin tedavisi, aslında diabetik retinopatinin tıbbi tedavisidir. Diabet tedavisinin amacı, diabetik retinopatinin ortaya çıkışını geciktirmek veya ilerlemesini önlemektir.

- **Diabetik Retinopatinin Fizyopatolojisi**
 - Diabetik retinopatinin fizyopatolojisinde rol oynayan biyokimyasal olaylar;
 - Sorbitolun ve ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin (Advanced Glycation Endproducts, AGE) birikimi
 - Protein kinaz C aktivasyonu
 - Oksidatif stres
 - Renin-Anjiotensin sisteminin aktivasyonu
 - Enflamasyon
 - Büyüme faktörlerinin ortaya çıkmasıdır.



- **Diabetik Retinopatinin Fizyopatolojisi**
 - Sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi, pıhtılaşma bozuklukları gibi komorbiditelerin bulunması diabet tedavisini geniş bir yelpazede değerlendirmeye sebep olmaktadır.

Bu amaçla;

- Aldoz redüktaz inhibitörleri
- İlerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation Endproducts, AGE) inhibitörleri

- Protein kinaz C inhibitörleri
- Renin-Anjiotensin sistem inhibitörleri
- Somatostatin analogları
- Antiagreganlar
- Antihiperlipidemikler
- Antioksidanlar
- Anti-VEGF gibi ilaçlar kullanılmaktadır.
- Diabetin süresi artınca, diabetik retinopati görülme sıklığında artmaktadır. Diabetik retinopati uzun süreli hiperglisemiye bağlı gelişen bir toksisitedir.

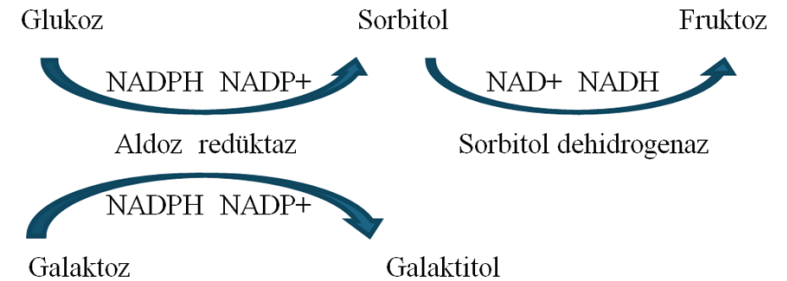
• Metabolik Süreçte Rol Oynayan Etmenler

- 1- Aldoz redüktaz (Polyol) yolu
- 2- Proteinlerin nonenzimatik glikasyonu (İlerlemiş glikasyon son ürünleri - Advanced Glycation Endproducts, AGE)
- 3- Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu
- 4- Oksidatif Stres
- 5- Renin-Anjiotensin sistemi aktivasyonu
- 6- Enflamasyon
- 7- VEGF artışı

1- Aldoz Redüktaz (Polyol) Yolu: Hipergliseminin retina-ya nasıl zarar verdiğini açıklayan ilk hipotezdir. Bu hipotez ayrıca, diabet hastalarında katarakt gelişmesinde Aldoz redüktaz enziminin rolünü de izah etmektedir.¹

İntrasellüler glikoz konsantrasyonu hiperglisemik seviyelere ulaştığında bu yol aktive olmaktadır.²

Hücre içinde oluşmuş sorbitol, hücre membranını aşamaz, gittikçe artarak zararlı olacak konsantrasyonlarda hücrede birikir. Bu durum, Na/K ATP az pompa fonksiyonunun bozulması, myo-inositol'un azalması ve hücre içinde sorbitol'un birikmesiyle sonuçlanır. Sorbitol dehidrogenazı inhibe eden birçok molekül mevcuttur.



Bu moleküller, deneysel diabetik kataraktlarda polyol yolunun rolünü gösterdikleri gibi, deneysel katarakt gelişimini de önemli ölçüde önlemektedirler. Bu inhibitörler deneysel oluşturulan diabetik retinopati lezyonlarını kısmen de olsa önlerler.³ Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar, insanlarda ortaya konamamıştır. Ratlar, lens ve retina hücrelerinde çok miktarda aldoz redüktaz ihtiva etmeleri nedeniyle, büyük oranda aldoz redüktaz sentezi kapasitesine sahiptirler. Bu durum insanda mümkün değildir. Bundan dolayı, aldoz redüktaz inhibitörlerinin, insanlardaki diabetik retinopati üzerine nasıl bir etkisi olduğu kesin olarak gösterilememiştir. İnsanlardaki klinik çalışmalar yanıltıcı sonuçlar vermiştir.⁴

2- Proteinlerin Nonenzimatik Glikasyonu (İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri-Advanced Glycation Endproducts, AGE): Glikasyon, bir glüköz molekülünün arada bir enzim olmaksızın, bir proteine bağlanmasıdır. Bu bağlanma kompleks biyokimyasal değişimlerin art arda gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Biyokimyasal değişimlerin ilerleme gösterdiği dönemde; glikasyonun ilerlemiş ürünlerinden(AGE: advanced glycosylation end products) bahsedilir. Glüközün, proteinlerin amino grubları ile nonenzimatik glikasyonu ürünlerine genel olarak AGE adı verilir. En tanınmış HbA_{1c} olan, geniş bir molekül ailesi söz konusudur. Glikasyon olayı yaşlılıkta fizyolojik olarak oluşur, fakat diabette çok artar. AGE ürünleri, proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar. Yapısı bozulmuş proteinler, bazal membranların kalınlaşmasına, proteinler arasında çapraz bağlar yaratarak dokuların sertleşmesine yol açarlar. AGE'ler transmembran reseptörlere bağlanarak(RAGE) hücre sinyalizasyonunda değişikliklere, sonuçta hücre fonksiyonunda bozukluklara yol açarlar.⁵

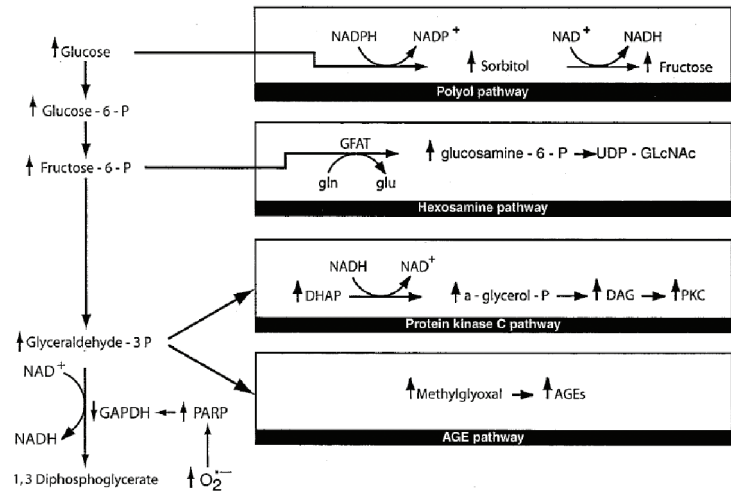
Proteinlerin glikasyon inhibitörü olan Aminoguanidin'in hayvanlarda mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışını önlediği gösterilmiştir.⁶ İnsanlarda ise, diabetik retinopatinin progresyonunu azaltmakta, fakat anemiye yol açmaktadır.⁷

3- Protein Kinaz C (PKC) Aktivasyonu: Protein kinaz C, diabetin mikrovasküler komplikasyonlarının patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Proteinkinaz C, geniş bir enzim ailesidir fakat beta izoformu daha kapsamlıdır. Kronik hiperglisemi, diacylglycerol'un hücredeki oranını artırmaktadır. GLUT-1 taşıyıcıları ile vasküler hücrelere taşınan fazla glüközün çoğu glikolizis ile metabolize olur.

Glikolizisteki artış diacylglycerol(DAG) sentezini artırır. Diacylglycerol, başta beta izoformu olmak üzere protein kinaz C aktivatörüdür. Protein kinaz C'nin aktivasyonu, endotelin gibi vazoaaktif maddelerin ve ekstrasellüler matrixteki proteinlerin salınımını artırır. Bu durum, bazal membranda kalınlaşma, retina kan akımı ve vasküler permeabilitede bozulmaya yol açar. Protein kinaz C beta inhibitörlerinin, maküla ödemi azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir.^{8,9}

4- Oksidatif Stres: Hiperglisemi, mitokondrilerin reaktif oksijen sentezini uyarır. Bu reaktif oksijenlerin hücrelere zararlı olduğu düşünülen ve oksidatif stres adı verilen etkileri vardır. Glyceraldehide-3-phosphate dehydrogenase (GADPH), poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)'ın aktivasyonu yoluyla reaktif oksijen tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon, normal glikoliz yolunun yavaşlamasına ve glikoliz alt ürünlerinin birikmesine yol açar.¹⁰ Süperoksid anyonların aşırı üretimi, glikolitik GADPH enzimini inhibe eder. Bu durum normal glüköz metabolizmasını bloke ederek her biri endotelial lezyonların ilerlemesine katkıda bulunan diacylglycerol (DAG),polyol, AGE ve heksozamin'lerin birikimiyle sonuçlanır.¹¹

5- Renin-Anjiyotensin Sistemi Aktivasyonu: Diabetik retinopati gelişiminde, renin-anjiyotensin sisteminin ilişkisini ortaya koyan birçok kanıt vardır. Anjiyotensin 1 ve anjiyotensin 2 reseptörleride dahil olmak üzere, renin-anjiyotensin sisteminin bütün bileşenleri insanların ve kemirgenlerin oküler dokularında tesbit edilmiş ve diabet olgularında gösterilmiştir.^{12,13}



Anjiotensin II (AT II); Retina kapillerlerinin endotel hücrelerinde VEGF'in yeni damar oluşturma etkisini artırmaktadır.¹⁴ Moravski ve ark.,¹⁵ Renin-anjiotensin sistem inhibitörlerinin veya AT II reseptör blokerlerinin verilmesinin yenidoğan sıçanlarda neovaskularizasyon gelişimini önlediğini göstermişlerdir. Bu nedenle, Renin-anjiotensin sistem inhibitörlerinin diabet tedavisinde yeri vardır ve dolaylı olarak diabetik retinopatinin progresyonunu yavaşlatırlar.

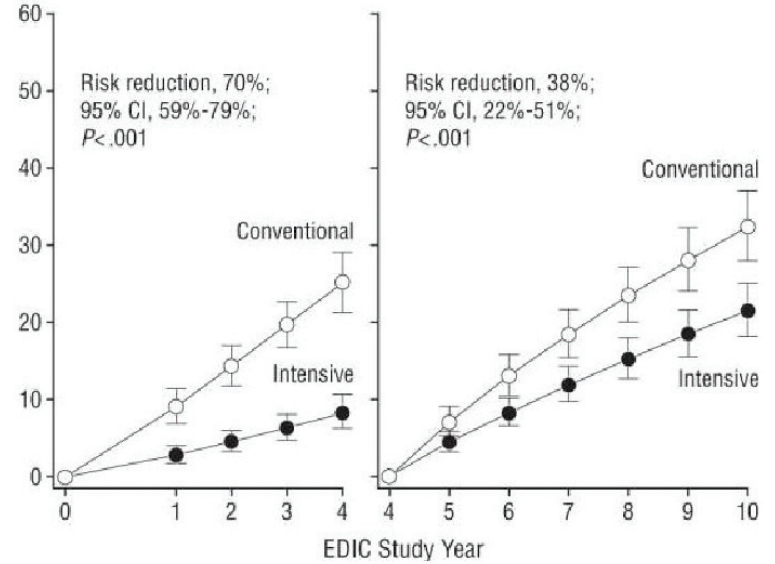
6- Enflamasyon: Hafif derecede bir enflamasyon ve endotel disfonksiyonu diabetik retinopatinin erken dönemlerinde gözlenmiştir.¹⁶ Deneysel oluşturulan diabet çalışmalarında, diabetin başlangıcından kısa bir süre sonra, lökositlerin retina dokularında dağıldıkları ve düzensiz bir şekilde retina damar cidarlarına yapıştıkları gösterilmiştir.¹⁷ Bu durum, kan-retina bariyerinin bozulması, damarlarda perfüzyonun olmaması ve endotel hücre ölümüyle sonuçlanır.

Retina kapillerlerindeki lökostat, buralarda obstrüksiyona sebep olabilmektedir.¹⁸

7- VEGF Artışı: Hayvanlarda vitre içine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) enjekte edildiği vakit, diabetik retinopatinin erken dönem bulgularına benzer lezyonlar görülmüştür. Diabetin seyrinde henüz neovaskularizasyon görülmeden erken dönemde retinadaki oranlarının arttığı tesbit edilmiştir. Ayrıca, VEGF kapiller permeabiliteyi de artırmaktadır.^{19,20}

GLİSEMİNİN KONTROLÜ

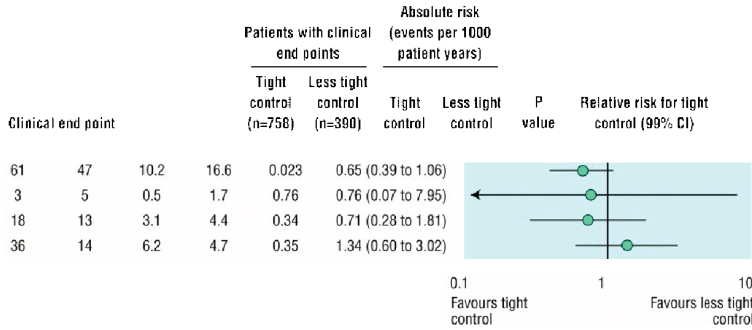
Diabetin tedavisi, özünde diabetik retinopatinin tıbbi tedavisidir. Kan glukoz düzeyi kontrolünün, diabetik retinopatinin progresyonu üzerine olan olumlu etkisi, birçok çalışmada ortaya konmuştur.^{21,22} Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında; diabetik retinopatisi olmayan veya hafif derecede nonproliferatif diabetik retinopatisi olan, tip 1 diabetli 1441 hasta rastgele seçilerek, konvansiyonel ve intensif insülin tedavisiyle tedavi edilmişlerdir.²³ Konvansiyonel tedavi; günde bir yada iki kez insülin enjeksiyonu, günlük kan-glukoz düzeyi kontrolü, her üç ayda bir HbA_{1c} ölçümünden ibaretti. İntensif tedavi ise; normal bir kan-glukoz düzeyi elde etmek için (aylık ölçümlerde HbA_{1c} < %6.5) günde en az üç kez insülin enjeksiyonu veya insülin pompası, en az dört kez kan-glukoz düzeyi kontrolü ve her ay hekim muayenesi idi. Bu çalışmanın ortalama takip süresi ise 6.5 yıldır.



25- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 26:1707-15.

DCCT Çalışmasında; Ortalama HbA_{1c} seviyesi;intensif tedaviye alınan grupta %7.2, konvansiyonel tedavi altındaki grupta %9.4 idi.İntensif tedavi,diabetik retinopati görülme oranını %27, ilerlemesini %75 azalttı.Hafif derecede nonproliferatif diabetik retinopatisi olan grupta ise,diabetik retinopatinin ilerlemesi %54 azalmıştı. Bu iyileşme, kan-glukoz düzeyi normalin biraz üzerinde olsa bile bir süre daha sürmektedir. EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) çalışması bu etkinin,DCCT çalışması sonlandırıldıktan sonra bile en az dört yıl daha devam ettiğini göstermiştir.²⁴ Bu yararlı tablonun sürmesi "Memory Glycemia" olarak nitelenir. Zamanla azalsa da bu etki, bir süre daha devam eder.²⁶ UKPDS Çalışması; UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) çalışması, tip 2 diabetlilerde, kıyaslanabilir sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada, henüz teşhis edilmiş tip 2 diabetli 3867 hasta rastgele iki gruba ayrılmıştır.

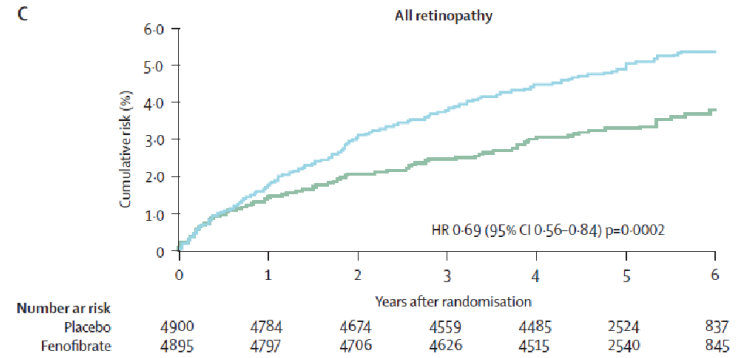
Birinci grub (intensif tedavi uygulanan) insülin veya oral antidiabetikle, ikinci grub (konvansiyonel tedavi uygulanan) sadece diyetle tedavi edildi.



Çalışmanın sonuçları ortalama 10 yıllık bir izlemden sonra; HbA_{1c} oranında, ortalama %0.9 düşüş, mikrovasküler komplikasyonlarda %25, diabetik retinopatinin ilerlemesinde %21 azalmayı ortaya koymuştur. Hem DCCT hem de UKPDS çalışması, kan-glukoz düzeyinin düşük olmasının yararlı olduğunu göstermiştir.²⁷

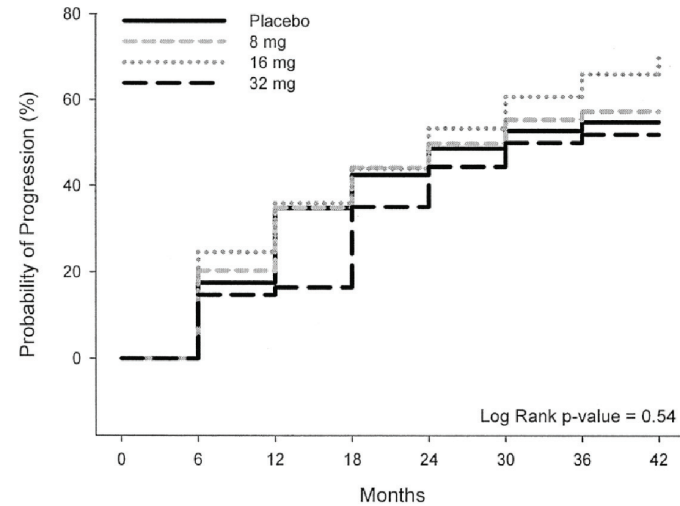
ARTER BASINCININ KONTROLÜ (ANTİHIPERTANSİYF TEDAVİ)

Hipertansiyon tip 2 diabet hastalarında çok sık görülür. 45 yaş civarındaki tip 2 diabetli hastaların %40'ı, 75 yaş civarındakilerin %60'ı hipertansiyon hastasıdır.²⁸ UKPDS çalışması, düşük arter basıncının diabetik retinopati prognozu üzerine olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, ortalama arter basıncı 160-95 mmHg ve yaşları 48-64 arasında olan 1148 hipertansiyon hastası değerlendirilmiştir. Ortalama 7.5 yıl süren takip süresi sonunda, sistolik arter basıncında 10 mmHg, diastolik arter basıncında 5 mmHg'lık düşüşün mikrovasküler komplikasyonların görülmesini %37, diabetik retinopati progresyonunu %34, 9 yılda görme azalmasını %47 oranında önlediği gösterilmiştir. Bu iyileşmenin, maküla ödemi insidansının azalmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.²⁹ Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD Trial) çalışması; 5 yıllık sürede hipertansiyonu kontrol altında olan grupta, diabetik retinopati progresyonunun, kontrol altında olmayan gruba kıyasla daha yavaş ilerlediğini ortaya koymuştur.³⁰ Eğer hipertansiyon ve glisemi birlikte iyi kontrol altında tutulur ise mikrovasküler komplikasyonlar HbA_{1c}'deki %1'lik düşüş ile %21; sistolik arter basıncındaki 10 mmHg'lık düşüş ile %11 oranında azalmaktadır.³¹

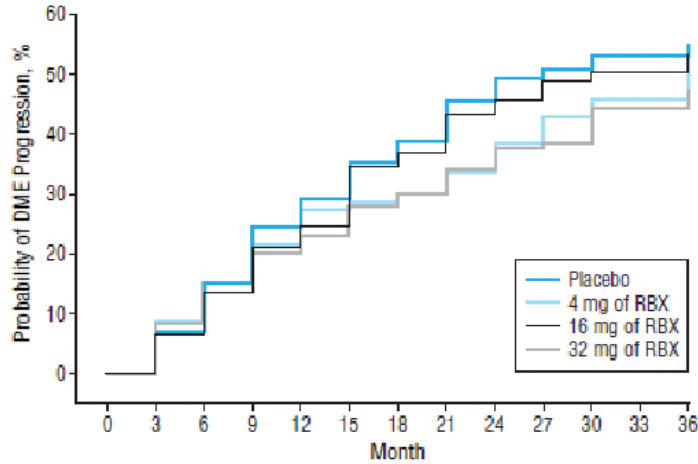


EURODIAB çalışması, lisinopril'in 2 yıl sonunda diabetik retinopati progresyonunu %50 oranında azalttığını ortaya koymuştur.³²

- Buna karşılık, renin-angiotensin sistem inhibitörü ve placebo olarak bir diüretik'in etkisinin kıyaslandığı ADVANCE çalışmasının sonuçları, başlangıç arter basıncı ne olursa olsun, retinopati üzerine hiçbir etkisi gözlenmediği için yanıtıcı kabul edilmektedir.³³



40-The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Proteine Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188-97.



41- Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. Arch Ophthalmol 2007;125:318-24.

DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Diabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonları üzerine fenofibrate'in etkisini değerlendiren FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) çalışması; fenofibrate'la tedavi edilen hastaların fotokoagülasyon tedavilerinin %30 azaldığını ortaya koymuştur. Bugüne kadar diabetik retinopati üzerine statinlerin hiçbir etkisi gösterilmemiştir.^{34,35}

PROTEİN KİNAZ C'NİN β İZOFORM İNHİBİTÖRLERİ (RUBOXISTAURINE)

PKC- β 'nın spesifik bir inhibitörü olan ruboxistaurine (RBX), birçok çalışmada denenmiş ve yan etkisinin az olduğu tesbit edilmiştir. Oral yolla günde tek doz alınmaktadır. Bu ilaçla ilgili ilk çalışma, PKC-DRS (PKC-Diabetic Retinopathy Study)'nin yaptığı çalışmadır.

Bu çalışmada, diabetik retinopatinin progresyonu üzerine, plaseboya karşı ruboxistaurine (RBX)'in üç farklı dozunun etkisi, PKC-DME (PKC-Diabetic Macular Edema)'nın yaptığı ikinci çalışmada da maküler ödemin progresyonu üzerine, plaseboya karşı aynı dozlarda denenmiştir.^{36,37}

PKC-DRS'de; 32 mg/gün ruboxistaurine alan grupta, muhtemelen maküla ödemi üzerine olan etkisi yüzünden plasebo alan gruba karşılaştırıldığında daha iyi görme keskin-

liği, PKC-DME çalışmasında da olduğu gibi, maküla merkezinde daha az ödem ve fotokoagülasyona daha az ihtiyaç gözlenmiştir.^{38,39}

RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMİ İNHİBİTÖRLERİ

Renin-Anjiotensin sisteminin inhibisyonu, diabetik retinopati karşısında arter basıncının düşmesinin ötesinde koruyucu bir role sahiptir.

EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) çalışması, 2 yıl boyunca, ACE inhibitörü olan lisinopril kullanan tip 1 diabet hastalarında proliferatif retinopatiye gidişi %80, diabetik retinopati progresyonunu da %50 azalttığını göstermiştir.⁴²

DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) Çalışması; 32 mg/gün Candesartan'ın 5 yıl boyunca normotansif tip1 diabetlilerde, diabetik retinopati insidansında %18 oranında azalmayı, tip-2 diabetlilerde başlangıç diabetik retinopati bulgularında gerilemeyi sağladığı, fakat diabetik retinopati progresyonu üzerine etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.^{43,44}

RASS (Renin-Angiotensin System Study) Çalışması; enalapril ve losartan'ın diabetik nefropati üzerine önleyici etkileri olmamasına rağmen, diabetik retinopati progresyonunu arter basıncından bağımsız olarak sırasıyla %65 ve %70 oranında azalttığını göstermiştir.⁴⁵

DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Diabetik retinopatinin başlangıç evresinde birçok tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir. Diabetik retinopatinin progresyonu üzerine sorbinil gibi, aldoz redüktaz inhibitörlerinin de yararlı bir etkisi gösterilmemiştir.⁴⁶

Mikroanevrizmaların oluşumunu yavaşlatan antiagreganlarla (ticlopidine ve aspirin) ilgili iki çalışma vardır. Ticlopidin'in etkisi sadece insüline bağımlı diabet hastalarında gözlenmiştir.^{47,48}

Günlük 650 mg. Aspirinin diabetik retinopatinin progresyonu üzerine hiçbir etkisinin olmadığı ETDRS tarafından gösterilmiştir. Bununla beraber, proliferatif diabetik retinopatide, özellikle kanama riski yoksa aspirinin sağlığa zararlı bir etkisi mevcut değildir.⁴⁹

Tablo: Effects of Enalapril and Losartan on Retinopathy, as Measured by the Odds Ratio of Progression, during the Five-Year Follow-up Per.

Progression	No. of Events no./total no. (%)	Adjusted Odds ratio (95% CI)*	p Value
By two steps or more			
Placebo	28/74 (38)	References	References
Enalapril	19/77 (25)	0.35 (0.14-0.85)	0.02
Losartan	15/72 (21)	0.30 (0.12-0.73)	0.008
By three steps or more			
Placebo	21/74 (28)	References	References
Enalapril	15/77 (19)	0.41 (0.16-1.05)	0.06
Losartan	9/72 (12)	0.21 (0.07-0.62)	0.005

* The odds ratio was adjusted for baseline characteristics, center, and baseline grade on the 15-point diabetic retinopathy severity scale.

45- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Chylack LT Jr, Kinoshita JH. A biochemical evaluation of a cataract induced in a high-glucose medium. *Invest Ophthalmol* 1969;8:401-12.
- Van Den Enden MK, Nyengaard JR, Ostrow E, et al. Elevated glucose levels increase retinal glycolysis and sorbitol pathway metabolism. Implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1675-85.
- McCaleb ML, McKean ML, et al. Intervention with the aldose reductase inhibitor, tolrestat, in renal and retinal lesions of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1991;34:695-701.
- The Sorbinil Retinopathy Trial research group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-44.
- Schmidt AM, Stern DM. RAGE: a new target for the prevention and treatment of the vascular and inflammatory complications of diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:368-75.
- Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1991;115:55-58.
- Raskin P, Caltran D, William M. Pimagedine reduces progression of retinopathy and lowers lipid concentrations in patients with type 1 diabetes (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:179.
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-66.
- Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-80.
- Brownlee, *Nature*, 2001, 414:813-20.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- Strain WD, Chaturvedi N. The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone*.
- Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:752-65.
- Otani A, Takagi H, Suzuma K, et al. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 1998;82:619-28.
- Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;36:1099-104.
- Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005;48:1300-6.
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147-52.
- Schröder S, Palinski W, Schmid-Schöbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary non perfusion and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-100.
- Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997;40:726-30.
- Ozaki H, Hayashi H, Viores SA, et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997;64:505-17.

21. 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.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- sulphonylureas or control with insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients glucose with type-2 diabetes UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
23. 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.
24. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
25. White NH, Sun W, Clearly PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 26:1707-15.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- sulphonylureas or control with insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients glucose with type-2 diabetes UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89 .
28. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study,30:diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303.
29. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BM J* 1998;317:703-13.
30. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996;39:1646-54.
31. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes:a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.
32. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
33. Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial):a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;307:829-40.
34. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatmentfor diabetic retinopathy (FIELD Study):a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
35. Zhang J, McGwin G Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1096-9.
36. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Proteine Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188-97.
37. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:318-24.
38. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-30.
39. Davis MD, Sheetz M J, Aiello LP, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1-4.
40. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Proteine Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188-97.
41. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:318-24.
42. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
43. 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;372:1394-402.
44. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.
45. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
46. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234-44.
47. The DAMAD study Group. Effect of aspirine alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989;38:491-8.
48. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577-83.
49. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991;98:757-65.