

Diabet ve Glokom Epidemiyolojisi

Proliferative Diabetic Retinopathy: Pathophysiology



DOÇ. DR. UFK ELGİN

Dr. Elgin, Kırıkkale Tınaz İlkokulu, TED Vakfı Ankara Koleji ve Ankara Fen Lisesi'ndeki ilk ve orta öğrenimin sonrasında, 1991 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1992-1996 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı'nda Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladı. Uzmanlık eğitimi sonrasında başladığı, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma hastanesinde 1997-2007 yılları arasında uzman doktor olarak çalıştı. 2007 yılında doçent doktor unvanı aldı. 2008-2012 yılları arasında aynı hastanenin 1. Göz kliniğinde klinik şef yardımcısı olarak görev yaptı. 2012 yılından itibaren de eğitim görevlisi kadrosunda çalışmaktadır. Esas ilgi ve çalışma alanı glokom olup, Türk Oftalmoloji Derneği Glokom Birimi, Oküler Travmatoloji ve Medikolegal Oftalmoloji Birimi ve Oküler Enfeksiyonlar Biriminin aktif üyesidir. Ayrıca Dünya glokom birliği (World glaucoma association WGA) ve Amerikan oftalmoloji akademisi üyeliği de bulunmaktadır. Yurtdışı dergi ve toplantılarda basılmış ve sunulmuş 60'ın üzerinde, yurtiçi dergi ve toplantılarda basılmış ve sunulmuş 100'ün üzerinde bilimsel çalışması mevcuttur. Dr. Elgin, evli ve bir çocuk annesidir.

Correspondence: M.D. Associate Professor, Ufuk ELGIN
Ulucanlar Eye Training nad Research Hospital, Ankara / TURKEY
Phone: +90 532 432 09 69
E-mail: ufukelgin@superonline.com

ÖZ

Diabet Mellitus (DM) ve glokom hastalığı arasındaki ilişki uzun sürelerden beri merak edilmekte, glokom gelişimi ve progresyonunda DM hastalığının olumsuz etkilerinin olup olmadığı tartışılmaktadır. Bu derlemenin amacı, DM ile primer açık açılı glokom (PAAG), psödoeksfoliatif glokom (PEG) ve neovasküler glokom (NVG) ilişkisini incelemek, epidemiyoloji ve etiyopatogenez ile ilgili çalışmaları özetlemektir. PAAG ile DM arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda diabetin PAAG gelişim ve progresyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilse de daha geniş olgu sayılı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş, hatta diabetin PAAG gelişimi için koruyucu bir faktör olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ancak yapılan pek çok çalışmada DM ile yüksek GİB arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Diabette psödoeksfoliatif sendrom ve PEG gelişiminin az olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sonuç, bazal membranlardaki çapraz bağların, psödoeksfoliatif madde birikimine engel olabileceği ile açıklanmaktadır. Ayrıca DM, neovasküler glokom için en önemli etiyolojik faktör olarak sayılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabet Mellitus, primer açık açılı glokom, psödoeksfoliatif glokom, neovasküler glokom, epidemiyoloji.

ABSTRACT

The association between Diabetes Mellitus (DM) and glaucoma has been wondered for a long time and the unfavorable effects of DM on the beginning and the progression of glaucoma has been discussed. The aim of this review is to investigate the relations between DM and primary open-angle glaucoma (POAG), pseudoexfoliation glaucoma (PXG) and neovascular glaucoma (NVG) and summarize the previous reports about the epidemiology and pathogenesis of DM and glaucoma relationship. A certain association between DM and POAG has not been demonstrated before. Some reports have shown unfavorable effects of DM on the beginning and progression of POAG but these effects could not be demonstrated by some other reports with more number of subjects. Even DM has been qualified as a protective factor for POAG. However according to many previous reports, a strong association between DM and high intraocular pressure has been shown. Pseudoexfoliation syndrome and PXG have been shown to be in low rates in diabetic cases and this result was thought to be associated with crosslinks by glycosylation in basal membranes those could prevent the accumulation of pseudoexfoliation material. Also DM is thought to be the most important etiological factor for NVG.

Key Words: Diabetes mellitus, primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, neovascular glaucoma, epidemiology.

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), mortalite ve morbidite riski yüksek sistemik vasküler bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 200 milyon kişide mevcuttur ve bu değerin 2030 yılında iki katına çıkması beklenmektedir. Ayrıca halen tanı almamış pek çok DM olgusunun olduğu düşünülmektedir.¹⁻³ Glokom ise multifaktöryel nörodejeneratif bir hastalık olup önemli körlük nedenleri içerisinde yer almaktadır. Kronik ve ilerleyici bir biçimde retinal ganglion hücre (RGC) ve aksonlarının kaybı ile karakterize olan glokomda, ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişebilmektedir.⁴⁻⁸

Dünyada yaklaşık 60 milyon kişide glokom olduğu ve bu değerlerin 2030 yılında %50 oranında artacağı düşünülmektedir. Tıpkı DM gibi, henüz tanı almamış glokom olgularının oldukça fazla olduğu tahmin edilmektedir. DM ve glokom hastalığı arasındaki ilişki uzun sürelerden beri tartışılmaktadır. Diabetli olgularda glokomun daha fazla olup olmadığı ya da glokom progresyonunun DM hastalığından olumsuz yönde etkilenip etkilenmediği soruları gündeme gelmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemenin amacı, DM ile primer açık açılı glokom (PAAG), psödoeksfoliatif glokom (PEG) ve neovasküler glokom (NVG) ilişkisini incelemek, epidemiyoloji ve etyopatogeneze ile ilgili çalışmaları özetlemektir.

DIABET VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

Glokomun en sık görülen tipi olan PAAG, 40 yaş üzerinde, göz içi basıncının (GİB) genelde yüksek olduğu, glokomatöz optik disk ve görme alanı bulguları ile karakterize bir hastalıktır.⁹⁻¹⁰ Geçmiş zamanlarda GİB yüksekliğinin sebep olduğu düşünülürken bu hastalıkta, günümüzde GİB'nin sadece bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak tedavide halen tek silah, GİB'ni düşürmektir.⁹⁻¹⁰ Hastalığın patogenezinde, GİB'nin mekanik etkisi, genetik faktörler, nörotrofik faktörlerin eksikliği, ek-sitotoksisite, artmış oksidatif stres, immünolojik faktörler, vasküler yetmezlik, otoregulasyon bozukluğu, nitrik oksit nörotoksitesisi, ekstrasellüler matriks artmış rijiditesi gibi pek çok faktör rol oynamaktadır.¹¹⁻¹⁴

DM ve PAAG ilişkisi ilk olarak Becker ve ark.,¹⁵ tarafından küçük bir toplulukta incelenmiş ve DM'li olgularda glokomun daha sık olduğu sonucuna gidilmiştir.

Oldukça geniş bir toplulukta yapılmış olan Baltimore çalışmasında ise, diabetli olgularda GİB normal olgulara oranla hafif derecede (2-4 mmHg) yüksek saptanırken, DM ile PAAG arasında bir ilişki saptanmamıştır.¹⁶ Yapılan pek çok çalışmada da diabetli olgularda GİB hafif yüksek bulunurken, glokomatöz bulgular ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır.¹⁷

Oküler hipertansiyonda (OHT) ise GİB yüksek olmasına rağmen glokomatöz optik disk ve görme alanı bulgularına rastlanmamaktadır. OHT'un PAAG'a dönüşmesinde bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar ileri yaş, yüksek vertikal çukurluk/disk oranı, yüksek patern standart deviasyon ve ince merkezi korneal kalınlıktır (MKK).¹⁸⁻²⁰ Ayrıca disk hemorajisi, her iki göz arasındaki klinik asimetri ve diüretik ilaç kullanımı risk faktörü olarak kabul edilirken, DM'in herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemiştir.¹⁸⁻²⁰

3280 metabolik hastalıklı olgu üzerinde yapılan çalışmada DM ve hipertansiyon ile yüksek GİB arasında ilişki saptanmış ancak aynı ilişki glokomatöz bulgular ile gösterilememiştir.²¹ Benzer sonuçlara yüksek olgu sayılı Beijing göz çalışma grubunda da saptanmıştır.²²

Ancak daha küçük olgu sayılı bir çalışmada da DM ve hipertansiyonlu bireylerde PAAG'a daha fazla rastlanmıştır.²³ Günümüze dek yapılan pek çok çalışmada da bu konuda çelişkili sonuçlara rastlanmıştır.²⁴

Yüksek GİB ile DM arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Diabette yüksek GİB'nin olası nedenleri araştırılmıştır. Bunların ilki, DM olgularında gözlenen otonom sinir sistemi disfonksiyonudur.²⁵ Humor aköz üretimi otonom sinir sistemi yönetimindedir ve DM olgularında humor aközün daha çok üretildiği şüphesi bulunmaktadır.

Bir diğer olası neden ise OHT ile DM arasındaki genetik benzerlikler ihtimalidir.²⁶ Bu nedenler arasındaki en yüksek ihtimal ise DM olgularında korneal kollajen bağlar arasında glükalizasyon ile çapraz bağlar bulunduğu ve bu bağların yüksek MKK ve korneal rezistans faktöre sebep olabileceği gerçeğidir.²⁷ Bu nedenle, GİB muhtemelen olduğundan yüksek ölçülmektedir.

Diabetin PAAG için bir risk ya da koruyucu faktör olduğu tartışmalı bir konudur. Her ikisinin de vasküler kökenli bir hastalık olması, diabetin glokomun ortaya çıkış ve progresyonunda olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini akla getirmektedir.

Diabetli olgularda normal bireylere oranla daha yüksek olan GİB, her ne kadar yüksek MKK ve korneal rezistans faktöre bağlansa da PAAG için bir risk faktörü teşkil edebilmektedir. Ayrıca gerek diabet gerekse glokomda, makrovasküler yetersizliklerin olduğu bilinmektedir.²⁸⁻³¹ Her iki hastalıkta da oküler kan akımının normale oranla az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca diabette serebral kan akımında da azalma saptanmıştır ve bu da glokom patogenezinde rol oynayabilmektedir.³²⁻³³ Diabetin glokom üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündüren bir diğer faktör de her iki hastalıkta da gözlenen mikrovasküler yetersizliklerdir.

Gerek DM gerekse glokomda, endotelin-1 ve nitrik oksit arası dengesizlikten kaynaklandığı düşünülen, mikrovasküler otoregülasyon bozukluğunun bahsedilmektedir.³⁴ Ayrıca diabet hastalığında glial hücrelerde gözlenen aktivasyon, eksitotoksositeye neden olarak apoptosis patogenezinde rol oynayabilmektedir.³⁵

Diabet ve PAAG ilişkisi açısından bir diğer görüşde diabetin glokom için bir koruyucu faktör olma ihtimalidir.^{17,22} Diabette korneal çapraz bağlara bağlı yüksek MKK ve/veya MKK' dan bağımsız olarak artmış korneal histerezis, glokom için koruyucu faktör olarak sayılabilmektedir.^{17,22} Bir diğer olası koruyucu faktör ise, aynı çapraz bağların lamina kribrozada da bulunması ve bu sayede yapısı değişmiş lamina kribrozanın, retinal ganglion sinir liflerine daha az hasar verme ihtimalidir.^{17,22} Ayrıca DM olgularında normale oranla daha yüksek olan sistemik kan basıncı ve bunun sebep olduğu artmış BOS basıncı, translaminar olarak GİB'na karşı koruyucu faktör olarak kabul edilebilmektedir.^{17,22}

DIABET VE PSÖDOEKSFOLIATİF GLOKOM

Psödoeksfoliatif sendrom (PES) sistemik bir tablo olup, içeriği tam olarak bilinmeye bilinmeyen beyaz fibriler karakterde psödoeksfoliatif maddenin (PEM), hemen tüm vücut dokularında birikimi ile karakterizedir.³⁶⁻³⁷ Oluş nedeni tam olarak bilinmese de ileri yaşın en önemli risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gözde tüm dokularda birikebilen PEM, başta PEG olmak üzere bazı klinik tablolara yol açabilmektedir.³⁶⁻³⁷ PEG önemli bir glokom tipi olup, PAAG'a oranla GİB daha yüksek ve GİB'da fluktuasyon daha fazla olup, glokomun progresyonu daha hızlıdır.

Çoğu zaman, PAAG'a oranla çok daha agresif tedavi gerekmektedir.³⁶⁻³⁷ Diabet ve PES ve/veya PEG arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, sağlıklı bireyler ve diabetli olgular arasında PES sıklığı açısından anlamlı farka rastlanmamıştır.³⁸

Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada da proliferatif ve nonproliferatif diabetik retinopatili olgular arasında PES sıklığı açısından anlamlı farka rastlanmamıştır.³⁹ Tarkkanen ve ark.,⁴⁰ çalışmada ise PAAG ve PEG'lu olgular arasında, sistemik hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının sıklığı arasında fark bulunmamıştır. Ancak diabet sıklığı, PAAG'lu olgularda PEG'lu olgulara oranla iki kat fazla saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda diabetin, PES ve PEG açısından bir risk faktörü olmadığı sonucuna gidilmiştir. Bunun nedeni olarak ta, bazal membranlardaki glikalizasyon yolu ile gelişen çapraz bağlantıların, PEM birikimine engel olabileceği ihtimalidir.

DIABET VE NEOVASKÜLER GLOKOM

NVG, iris ve iridokorneal açıda yeni patolojik damarların gelişimi ile karakterize, prognozu kötü bir hastalıktır. En yüksek GİB, en düşük görsel prognoz, en ağrılı, tedavisi en zor; kısaca hekim ve hasta için en sıkıntılı glokom tipidir. Etiyolojisinde diabetik retinopati, retinal vasküler tıkanıklıklar, oküler iskemik sendrom, oküler inflamasyon, oküler tümörler ve pek çok retinal hastalık yer almaktadır.⁴¹ Diabetik retinopati, tüm NVG olgularının yaklaşık %30'unu teşkil ederek, etiyojide ilk sırada bulunmaktadır.

Genelde proliferatif diabetik retinopati (PDR) son evrelerinde gelişmektedir. PDR' de %50 oranında rubeozis görülmekte, tüm diabetiklerin %2'si, PDR'li olguların %20 sinde NVG gözlenmektedir. Ayrıca diabetik hastalarda körlüğün %5 nedenini teşkil etmektedir.⁴¹ Özellikle NVD varlığı NVG için bir risk faktörü sayılmakta, çok nadiren NVD, NVE olmaksızın rubeozis ve NVG gözlenebilmektedir. Genelde PDR'li hastalarda vitrektomi ve lensektomi sonrası NVG riski artmaktadır.

Hastalığın patogenezinde, retinal dolaşım bozuklukları sonucunda gelişen retinal iskemi ve bu iskemi sonucunda ortaya çıkan anjiyojenik faktörlerin ön kamaraya geçerek, yeni damar oluşumuna sebep olması yer almaktadır. Retinal iskemi varlığında aynı anda bir seri olay gerçekleşmektedir.

Bunlar, vazodilatasyon, anaerobik solunum, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve hipoksi ile indüklenen faktör -1 alfa (HIF-1 α) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörlerin salıverilmesidir.

Bu faktörlerin etkisi ile iris ve iridokorneal açıda yeni oluşan damarlar zamanla fibrovasküler membran haline gelir. Bu membranların zaman içerisinde miyofibroblastik aktivite ile kasılma özelliği kazanmasıyla, progresif açı kapanması ortaya çıkmaktadır.⁴²

Hamilelik, yara iyileşmesi, kırık tamiri vs gibi durumlarda fizyolojik olarak oluşan yeni damarlar, kapiller ya da venül kökenli olup kapiller ya da prekapiller arterioldür. Ancak bu damarlar düz kasları olmadığından dolayı frajildir ve kolay kanar.⁴³

NVG'un ilk evrelerinde iridokorneal açı açıktır ve inflamasyona bağlı açık açılı glukom mevcuttur. Zamanla fibrovasküler yapılar oluşarak açıyı sarmaya başlar ancak bu yapıların henüz kontraksiyon özellikleri bulunmamaktadır.

Tablo ilerledikçe fibrovasküler yapılarda miyofibroblastik özellik ve buna bağlı kontraksiyon gelişmekte ve bunun sonucunda progresif tarzda periferik anterior sineşi (PAS) ve açı kapanması oluşmaktadır. Hastalığın daha da ileri evrelerinde ise pupil distorsiyonu ve ektropion uvea gelişmektedir.⁴³

SONUÇ

PAAG ile DM arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda diabetin PAAG gelişim ve progresyonunu olumsuz yönde etkilediği gösterilse de daha geniş olgu sayılı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş, hatta diabetin PAAG gelişimi için koruyucu bir faktör olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bir başka deyişle diabetin PAAG için bir risk ya da koruyucu faktör olduğu halen soru işaretleriyle doludur. Ancak yapılan pek çok çalışmada DM ile yüksek GİB arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Diabette PES ve PEG gelişiminin az olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sonuç, bazal membranlardaki çapraz bağların, PEM birikimine engel olabileceği ile açıklanmaktadır. Ayrıca DM, neovasküler glukom için en önemli etiyolojik faktör olarak sayılmaktadır.

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;27:1047-53.
2. Taylor HR, Pezzullo ML, Keeffe JE. The economic impact and cost of visual impairment in Australia. *Br J Ophthalmol* 2006;90:272-5.
3. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:283-90.
4. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, et al. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res* 2008;173:3-14.
5. Cook C. Glaucoma in Africa: size of the problem and possible solutions. *J Glaucoma*. 2009;18:124-8.
6. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:643-62.
7. Liu M, Duggan J, Salt TE, Cordeiro MF. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res* 2011;92:244-50.
8. Boland MV, Quigley HA, Lehmann HP. The impact of risk calculation on treatment recommendations made by glaucoma specialists in cases of ocular hypertension. *J Glaucoma* 2008;17:631-8.
9. Manni G, Oddone F, Parisi V, et al. Intraocular pressure and central corneal thickness. *Prog Brain Res* 2008;173:25-30.
10. Sommer A. Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol* 1999;128:776-7.
11. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
12. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
13. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet* 2011;377:1367-77.
14. Salim S, Shields MB. Glaucoma and systemic diseases. *Surv Ophthalmol* 2010;55:64-77.
15. Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1-16.
16. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
17. Tan GS, Wong TY, Fong CW, et al.; Singapore Malay Eye Study. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1354-61.

18. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573-83.
19. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
20. Ocular Hypertension Treatment Study Group and the European Glaucoma Prevention Study Group. The accuracy and clinical application of predictive models for primary open-angle glaucoma in ocular hypertensive individuals. *Ophthalmology* 2008;115:2030-6.
21. Tan GS, Wong TY, Fong CW, et al. Singapore Malay Eye Study. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1354-61.
22. The Beijing Eye Study. Ocular and systemic factors associated with diabetes mellitus in the adult population in rural and urban China. *Eye (Lond)* 2009;23:676-82.
23. Vaidya SS, Aryal UR, MUpadhyay M, et al. Do non-communicable diseases such as hypertension and diabetes associate with primary open-angle glaucoma? Insights from a case_control study in Nepal. *Glob Health Action* 2013;6:22636.
24. Wong VH, Bui BV, Vingrys AJ. Clinical and experimental links between diabetes and glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011;94:4-23.
25. Mapstone R, Clark CV. Prevalence of diabetes in glaucoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:93-5.
26. Clark CV, Mapstone R. The prevalence of diabetes mellitus in the family history of patients with primary glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1986;62:161-3.
27. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408.
28. Primus S, Harris A, Siesky BA, et al. Diabetes: a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2011;95:1621-22.
29. Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:125-9.
30. Logan JF, Rankin SJ, Jackson AJ. Retinal blood flow measurements and neuroretinal rim damage in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1049-54.
31. Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, et al. Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:622-5.
32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.
33. Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, et al. Magnetic resonance imaging in patients with lowtension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:168-72.
34. Ludovico J, Bernardes R, Pires I, et al. Alterations of retinal capillary blood flow in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;41:181-6.
35. Tang WH, Stitham J, Jin Y, et al. Aldose reductase-mediated phosphorylation of p53 leads to mitochondrial dysfunction, and damage in diabetic platelets. *Circulation*. 2014;28.
36. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, et al. Pseudoexfoliation in the Reykjavik Eye Study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:822-7.
37. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, et al. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma* 2011;20:160-6.
38. Tekeli O, Turaçlı E, İncel O, ve ark. Psödoeksfoliyasyon ve diabetes mellitus. *MN Oftalmol* 2008;15:163-5.
39. Speckauskas M, Tamosiunas A, Jasinskas V. Association of ocular pseudoexfoliation syndrome with ischaemic heart disease, arterialhypertension and diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2012;90:470-5.
40. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivelä T. Frequency of systemic vascular diseases in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598-602.
41. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24:113-21.
42. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008;2:879-89.
43. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:470-85.