

ÖZ

Diabetik retinopati (DR) diabetes mellitusun (DM) başta gelen komplikasyonlarından biri olup görme kaybı ve körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir. Tip 1 DM olgularının %75'inde, Tip 2 DM olgularının %50'sinde DR, tüm DM olgularının ise %25'inde diabetik makula ödemi gelişebilmektedir. Önümüzdeki 20 yılda dünya çapında 360 milyon kişinin diabet ve komplikasyonlarından muzdarip olacağı öngörülmektedir. DR etiopatogenezinin anlaşılması bu komplikasyonun önlenmesi ve tedavisi için yeni ajanların geliştirilmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, retinopati, patogenez.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is one of the main complications of diabetes mellitus (DM), and it is the main reason for the visual loss and blindness in diabetes. DR can develop in 75% of type 1 and 50% of type 2 diabetics. In 50% of patients with DM diabetic macular edema can be observed. It is predicted that in next twenty years 360 million people worldwide will suffer from diabetes and its complications. Insight into etiopathogenesis of DR is important in the development of new agents for the prevention and treatment of this complication.

Key Words: Diabetes mellitus, retinopathy, pathogenesis.

GİRİŞ

Multifaktöryel, ilerleyici bir hastalık olan diabetik retinopatinin son yıllarda yapılan çalışmalarla retinanın bütün hücrelerini etkilediği gösterilmiştir: Endotel hücrelerindeki hasarın yanı sıra iç retinal nöronlarda ve uzantılarında kayıp, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikroglia aktivasyonu ve pigment epitelinin dejenerasyonu çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.¹ Daha önceleri mikrovasküler hastalık olarak tanımlanan DR için güncel tanım, günümüzde retinada diabete bağlı tüm fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri kapsamaktadır.

Klasik teoride DR retinal kapillerlerde mikrovasküler hasar sonucu ortaya çıkmakta, retinal kapillerlerde perisit kaybı, mikroanevrizma oluşumu, retinal kapiller geçirgenlikte artış, kapiller bazal membranda kalınlaşma sonucunda perfüzyon bozulmakta, iskemik bölgelerden açığa çıkan vasküloendotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer büyüme faktörleri retinada yeni damar oluşumuna (neovaskülarizasyon) neden olarak zamanında tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilecek proliferatif evreyi başlatmaktadır. DR patogenezi multifaktöryel olup kronik hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve bilinmeyen pek çok faktör patogeneizde rol oynamaktadır.

1- M.D. Professor, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY
KADAYIFÇILAR S., sibelkadayifcilar@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 04.05.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 28.05.2012
Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:39-44

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Professor,
Sibel KADAYIFÇILAR
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 305 17 77
E-Mail: sibelkadayifcilar@yahoo.com

Kronik Hiperglisemi

Diabetik retinada hipergliseminin yol açtığı moleküller ve biyokimyasal değişiklikler son 50 yılda pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Hipergliseminin DR patogenezinde çeşitli metabolik yolları aktive eden ya da disregüle eden anahtar olay olduğu düşünülmektedir. Hücre içinde fazla glikoz, glikolitik yolağa akımı arttırıp protein kinaz C'yi (PKC) uyarır, polyol, heksosamin ve poli ADP-riboz polimeraz yollarını aktive eder, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) yapısını arttırır. Artmış glikoz nonenzimatik glikolizasyonu da uyarır ve bu şekilde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) yapımını arttırır.

Çeşitli çalışmalarda hiperglisemi ile aktive olan bu yolların kademeli olarak oksidatif stresi arttırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiogenez gibi olaylara yol açtığı ve bunların da retinaya hasarı arttırarak DR'ye neden olduğu bulunmuştur (Şekil).²⁻⁵

Hekzosamin Yolağı

Normal şartlar altında hücre içi glikozun %3'ü heksosamin yolağına girerek protein ve lipidlerin glikozil yan zincirlerinin sentezinde esas substrat olan UDP-N-asetilheksosamin sentezinde yer alır. Bu yolağa akan glikoz miktarında ufak bir değişiklik protein fonksiyonunda ileri derecede bozulmaya yol açar.

Hekzosaminin retinada insulin sinyalizasyonuna olumsuz etki yaptığı ve bu nedenle DR patogenezinde önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir.⁶

Oksidatif Stres

Diabet ve hiperglisemi retinada oksidatif stres yaratabilirler ve retina hücrelerine zarar vererek DR gelişiminde önemli bir rol oynayabilirler.⁷ Diabetik retinada ROS kaynaklarının neler olduğu tam olarak belli değildir ancak diabetik durumda yüksek glikozun glikolitik yolağa akımı arttırması sonucu sitozolik NADH artışı, dokuda laktat/piruvat oranının artışı ve trikarboksilik asit siklusuna akışın artışı sonucu mitokondrilere elektron seli nedeniyle ROS düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür.^{8,9} Ancak bir başka çalışmada glikolitik ya da trikarboksilik asit siklusuna artmış akış gösterilmemiştir.¹⁰

Son yıllarda DR patogenezinde öne sürülen yeni bir kavram 'metabolik bellek' olup bu kavram diabetik damarlardaki kronik hasarın kan şekerinin düzgün kontrolünden sonra bile geri dönmediği durumları açıklayabilmek için öne sürülmüştür.^{11,12}

Çeşitli çalışmalar diabette oksidatif stres oluşumunda mitokondriyal ROS için ana kaynağın hiperglisemi olmayabileceğini düşündürmektedir. Değişmiş lipoprotein metabolizması, artmış ekzitatuar aminoasitler, değişmiş büyüme faktörleri de ROS oluşumunda önemli faktörlerdir.^{11,13}

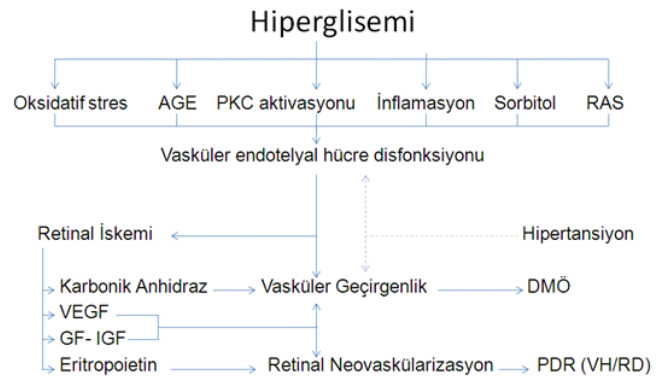
Normalde hücre ve dokuları oksidatif stresten koruyan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzim sistemleri mevcuttur.¹⁴⁻¹⁶ Diabetteki antioksidan durum henüz tartışmalı olsa da çeşitli çalışmalarda SOD ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin deneysel ve klinik diabette azaldığı gösterilmiştir.^{14,17} Bu yol ile oluşan serbest radikaller endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit (NO) inaktivasyonu yolu ile de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açarlar.^{18,19} Oksidatif stres daha çok ROS üretimine neden olan kısır döngünün yanı sıra protein kinaz C, polyol yolağı gibi diğer metabolik yolların da aktivasyonuna, ve AGE ve VEGF oluşumuna neden olur. Lipid peroksidasyonuna karşı E Vitaminin antioksidan etkisi gösterilmiştir ancak E Vitamini henüz tedaviye girmemiştir.²⁰

Protein Kinaz C

Hiperglisemi, diasilgliserol düzeylerini arttırarak retinada hücreSEL PKC aktivasyonuna yol açar. On iki izomerden oluşan PKC ailesinin aktivasyonu ise matriks proteinleri ve vazoaaktif medyatörlerde artışı beraberinde getirir. Retinal kan akımı artar, bazal membran kalınlaşır, vasküler geçirgenlik, apoptozis, anjiogenez, lökosit adezyonu ve sitokin aktivasyonu artar.^{21,22} Protein kinaz C'nin selektif inhibisyonunun diabetik vasküler hasarı durdurabileceği ya da geciktirebileceği öngörülmektedir. PKC-β'nın ruboxitaurin ile inhibisyonu son yıllarda pek çok araştırmanın konusu olmuştur ve diabetik hastalarda bu ajan ile görme kaybının engellenebileceği gösterilmiştir.^{23,24}

Sorbitol

Hiperglisemi polyol yolağına glikoz akışını arttırır. Glikozun fazlası polyol yolağında sorbitole metabolize olur, bu da fruktoza dönüşür. Sorbitol oluşumunda anahtar enzim aldoz redüktazdır.



Şekil: Hiperglisemi, retinal vasküler endotelial disfonksiyon ile sonuçlanan olaylar silsilesini başlatmaktadır.⁵ AGE; İleri Glikasyon Son Ürünleri, PKC; Protein Kinaz C, RAS; Renin-Angiotensin Sistemi. DMÖ; Diabetik Makula Ödemi, VEGF; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü GH-IGF; Büyüme Hormonu-Insulin Benzeri Büyüme Faktörü, PDR; Proliferatif Diabetik Retinopati., VH; Vitreus Hemorajisi. RD; Retina Dekolmanı.

NADPH kofatör olarak yer alır. Bu yolun aktivasyonu NADPH azalışına ve bu da oksidatif strese yol açar.²⁵ Diabetik retinopatili olgularda sinir lifi, ganglion ve Müller hücrelerinde aldoz redüktaz proteininin ve çeşitli dokularda sorbitolün arttığı gösterilmiştir.^{25,26} Sorbitol, hiperozmolariteye yol açarak retina endotel hücreleri ve perisitlere ozmotik hasar vermektedir.²⁷ Polyol yolağının aktivasyonu oksidatif stres, AGE üretimi, PKC aktivasyonu gibi olayları da indüklemektedir. Aldoza redüktaz inhibitörü olan fidarestatin deneysel diabette retinada lökosit-endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir.²⁸

AGE

Diabette uzun süreli hiperglisemi nonenzimatik kondansasyon reaksiyonu (Millard reaksiyonu) ile glikoz ile protein, lipid ve DNAların amino grupları arasında komplike çapraz bağlantılar sonucunda ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) açığa çıkmasına neden olur. Bu enzimatik olmayan dönüşümsüz glikasyon proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. AGE makrofajlar, glomerüler mezangial hücreler ve vasküler endotel hücreler üzerinde etkilidir. Makrofajlar ve mezangial hücrelerde sitokinler ve büyüme faktörlerinin (IL-1, IGF 1, TNF α , TGF β , MCSF, GMCSF ve PDGF) ekspresyonunu uyarırlar.²⁹ AGE vitreusta da bulunurlar; arka vitreus korteksi üzerindeki vitreoretinal interfazda ve ILMda gösterilmişlerdir. AGE, arka hyaloidde yapısal değişikliklere yol açarak arka hyaloid ve ILM arasındaki vitreomaküler adezyonu arttırabilir.³⁰ Vasküler endotel hücrelerinde AGE, endotelin geni ekspresyonunu etkileyebilir ve VEGF ekspresyonunu değiştirebilir, IL-1 ve TNF üretimini arttırabilir, pro-koagülan ve pro-inflamatuar moleküllerin (trombomodülin, doku faktörü ve VCAM-1) ekspresyonunu arttırır, damar duvarı bazal membranındaki Tip IV kollajen çapraz bağlanmasını arttırır, fibronektin ve laminin sentezini azaltır ve oksidatif strese yol açar.³¹ Nükleer faktör-B (NF- κ B) ve NADPH oksidaz aktivasyonu ise ROS artışına ve perisit apoptozisine neden olur.² AGE, AGE reseptörleri (RAGE) ile etkileşerek mikrovasküler hemostazı bozar. AGE-RAGE aksı diabetik retinopatide inflamasyon, nörodejenerasyon ve mikrovasküler disfonksiyonda önemli rol oynar.³² AGE, retinal perisit kaybı, damarlarda endotel hasarı ve mikroanevrizma oluşumunda önemli rol oynarlar. AGE inhibitörü olan pimgedin ile retinopatide ilerlemenin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır.³³

İnflamasyon

Diabetik retinalarda inflamasyonun karakteristiği olan pek çok moleküler ve fonksiyonel değişiklik gösterilmiştir.⁴ Parainflamatuar cevap, anormal lökosit-endotel etkileşimi ve retinal mikrovasküler hasar diabetik retinadaki başlıca değişikliklerdir. Farelerde intraperitoneal streptozosin enjeksiyonu 1. Haftada

retinal damarlarda lökosit birikimine neden olmakta, bu da kapiller tıkanıklıkla sonuçlanmaktadır. Lökosit birikimi endotel ve perisit hasarına yol açarak kapillerlerin asellüler hale gelmesine neden olmaktadır.³⁴ Lökosit birikimi ICAM 1 ve CD-18 gibi sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Erken evre diabetik retinopatide artmış retinal ICAM-1 ve nötrofilik integrin ekspresyonu gözlenmiş ve VEGF'in, retinal ICAM-1 ve eNOS ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır.³⁵ Proliferatif diabetik retinopatili olguların vitreus örneklerinde ise ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış saptanması DR patogenezinde inflamasyonun yerini göstermektedir.^{36,37} Proinflamatuvar sitokinlerin diabetik retinada artması kan retina bariyer yıkımı, retinal lökostaz ve DR'ye bağlı apoptozis ile ilişkilendirilmektedir.³⁸

Günümüzde DR'nin düşük dereceli bir inflamasyonun bir bulgusu olduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır. Bu inflamasyon nedeniyle açığa çıkan sitokinlerin ve lökositlerin retinaya hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir ve tedavide başta kortikosteroidler olmak üzere antiinflamatuvar ajanların yeri araştırılmaktadır.

Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)

Hipertansiyon DR'de mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. DR olgularında kan basıncının sıkı kontrolü hastalığın ilerlemesini önlemektedir. Kan basıncı kontrolünde RAS son yıllarda önem kazanmıştır. Renin anjiyotensinogeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin konverting enzim de anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirmektedir. Anjiyotensin II damar endotel hücrelerinde VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyararak DR patogenezinde yer almaktadır. Son yıllarda DR önlenmesi konulu çalışmalar RAS inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. DIRECT çalışmalarında candesartan, RASS çalışmalarında da enalapril ve losartanın DR önlenmesindeki yeri araştırılmıştır.^{39,40} Candesartanın retinopati insidansını azalttığı ancak progresyonu etkilemediği saptanmıştır.³⁹ Araştırılan bir diğer molekül olan telmisartanın hayvan deneylerinde nöroprotektif etkisi de gösterilmiştir.⁴

Karbonik Anhidraz

Çeşitli çalışmalarda hücre dışı karbonik anhidrazın pH değerini arttırarak retinal vasküler geçirgenliği arttırdığı saptanmıştır.⁴¹ Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diabetik retinopati tedavisindeki yeri araştırılmaktadır.⁴²

VEGF

Hipoksi sonucu retina endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitel hücrelerinden açığa çıkan VEGF retinada başlıca anjiyogenez (neovaskülarizasyon) ve vasküler geçirgenlik artışına (ödem) yol açar.^{43,44}

VEGF okkludin espresyonunu azaltarak endotel sıkı bağlantılarına hasar verir ve retinal damarlarda ICAM-1 ekspresyonunu artırır.⁴⁵ Diabetik makula ödeminde antiVEGF tedavi ruhsatlı (ranibizumab) yada endikasyon dışı (bevacizumab) olarak yıllardır günlük pratikte kullanılmaktadır. Bu konuda yeni FDA onayı alan bir ilaç olan VEGF-trap henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Eritropoietin

Retinal iskemi ve yüksek glikoz düzeyleri, oksidatif stres, inflamasyon ve bazı sitokinler gibi diğer intraoküler faktörlere yanıt olarak açığa çıkan eritropoietinin nöroprotektif etkilerinin olduğu ve retina damar endotel hücrelerinde angiogenik aktiviteyi VEGFten bağımsız arttırdığı saptanmıştır. İnsanlarda proliferatif DR'de göz içi eritropoietinin arttığı gösterilmiş ve hayvan deneylerinde eritropoietin inhibisyonu hipoksiye ikincil retinal neovaskularizasyonu azaltmıştır.⁴⁶

Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

Bu iki hormon retina endotelindeki öncü hücrelerin fonksiyonlarını etkilerler.

Retinal hipoksiye cevap olarak angiogeneziste rol oynarlar. IGF-1 kan retina bariyerini bozarak geçirgenliği artırılabilir. Cerrahi hipofizektomi sonrasında diabetik retinopatide düzelleme saptanmıştır.⁴⁷

Somatostatinin antianjiogenik ve retina için nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Küçük randomize, kontrollü çalışmalarda subkutan okreotidin diabetik retinopatinin ilerlemesini yavaşlattığı, lazer tedavi ihtiyacını ve vitreus hemoraji insidansını azalttığı görülmüştür.⁴⁸

Bütün bu mekanizmalar sonrasında DR'de ortaya çıkan en erken bulgu *perisit kaybı*dır. Perisitler mezan kim kaynaklı, kontraktıl hücreler olup endotel hücreleriyle kompleks parakrin iletişim (PDGF β , TGF β , VEGF, angiopoietin1 ve 2) içindedirler. Perisit kaybı başlıca AGE, Polyol yolağı ve oksidatif strese bağlı apoptozis ile gerçekleşir.

Bir diğer bulgu endotel hasarıdır. ICAM-1 aracılığı ile gerçekleşen lökosit adezyonu endotel hücre apoptozisi ile sonuçlanır. Perisit ve endotel hücrelerinin kaybı asellüler kapillere ve mikroanevrizmalara neden olur. Bazal membranda kalınlaşma ve kapiller kaybı iskemiye ve bu da neovaskularizasyona neden olur. Kan retina bariyeri yıkımı ise makula ödeminde önemli bir faktördür.

Kan retina bariyerinin yıkımı pek çok faktöre bağlıdır: Sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit kaybı, endotel hücre kaybı, retinal damar lökostazı, veziküler iletinin artması, retina damar endotel ve RPE hücrelerinin yüzey membranlarının geçirgenliğinin

artması, AGE reseptör aktivasyonu, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörün (GDNF) azalması, retinal damarlarda genişleme ve vitreoretinal traksiyon bu yıkımda önemlidir.

İç kan retina bariyerinin yıkımında glial hücreler (AGE \rightarrow VEGF \uparrow , GDNF \downarrow), perisitler (Apoptozis), retina damar endotel hücreleri (ölüm), retinal damar lökostazı (endotele lökosit adezyonu erken histolojik bulgu)-ICAM 1, AGE: ICAM 1 aktivasyonu \rightarrow lökostaz, sıkı bağlantı proteinleri (Okkludin) ve vazoaaktif faktörler (VEGF, PKC, histamin, MMP, angiotensin II, PEDF, PDGF, b-FGF) rol oynamaktadır.

Son yıllarda üzerinde en çok durulan soru diabetik retinopatinin yalnızca mikrovasküler hasarın mı sonucu ortaya çıktığıdır. Yeni çalışmalar DRnin nöroretinal bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Diabette hızlanmış nöronal apoptozis ve nöroretinal destek hücrelerinde kayıp-gliozis gösterilmiştir ve nöroprotektif ajanların tedavide yeri olabileceği düşünülmektedir.^{49,50}

Yeni yaklaşıma göre "Diabetik Retinopati" terimi retinada diabete bağlı yapısal ve fonksiyonel tüm değişiklikleri kapsar.

Daha önce kullanılan "Diabetik retinopati bir mikrovasküler hastalıktır" ifadesi retinal özellikleri tam olarak tanımlamamaktadır çünkü diabet retinanın bütün hücrelerini etkiler: İç retina nöronlarının ve uzantılarının kaybı, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikroglia (sinir sisteminin immun hücreleri) aktivasyonu ve pigment epitel dejenerasyonu diabetin vasküler hasar dışında yol açtığı başlıca değişikliklerdir.

Diabetteki nörodejeneratif değişiklikleri fundus muayenesi ile tanımak zordur. Retinadaki fonksiyonel değişiklikler vasküler patolojiden çok önce ortaya çıkar ancak klinik değerlendirme zor olduğu için diabetin nöral retinaya direkt etkisi mERG, kontrast duyarlılık, renk görme ve kısa dalga otomatize perimetri (SWAP) gibi yöntemler ile değerlendirilebilir.

Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diabetin hücre dışı glutamatı arttırmasının nörotoksisite ve apoptozis ile sonuçlanması ve diabetin insülin, PEDF, CNTF, NGF ve BDNF gibi nörotrofik faktörlere etkisiyle açıklanmaktadır. Nöron ve glial hücrelerden açığa çıkan histamin ve VEGF gibi faktörlerin kapiller sıkı bağlantılar üzerindeki etkileriyle vasküler hastalığın başladığı öne sürülmektedir. Diabetik farelerde intraoküler BDNF ile nörodejenerasyonun azaltılabileceği saptanmıştır.⁵¹

Sonuç olarak DR patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Çalışmaların çoğu hayvan deneylerine dayalıdır. İnsan vitreus materyalindeki çalışmalar ise çoğunlukla geç evre bulgularını yansıtmaktadır.

Retinopati mekanizmasının daha iyi aydınlatılması yeni, etkin terapötik ajanların geliştirilmesini sağlayacak ve bu komplikasyonun ortaya çıkması yada ilerlemesi engellenebilecektir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Misra GP, Imai H, Singh RJ, et al. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: Retinal Pharmacotherapy (Nguyen Q, Rodrigues E, Farah M, Mieler W, eds.) Saunders 2010;133-6.
- Yamagishi S and Matsui T. Advanced glycation end products(AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Current Pharm Biotechnol* 2011;12:362-8.
- El-Asrar AM, Al-Mezaine HS, Ola MS. Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:532-8.
- Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei M, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat* 2012;26:56-64.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
- Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem* 2001;276:43748-55.
- Sato H, Sato AS, Kawasaki AR, et al. A retinal cell damage due to oxidative stress in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:443.
- Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Cytosolic NADH/NAD, free radicals and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40:115-7.
- Madsen Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:315-27.
- Ola MS, Berkich DA, Xu Y, et al. Analysis of glucose metabolism in diabetic rat retinas. *Am J Physiol- Endoc M* 2006;290:1057-67.
- Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res* 2010;90:617-23.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Kanwar M, Kowluru RA. Role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in the development and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009;58:227-34.
- Kern TS, Kowluru RA, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia: ATPases and glutathione. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2962-7.
- Roginsky V, Barsukova T. Superoxide dismutase inhibits lipid peroxidation in micelles. *Chem Phys Lipids* 2001;111:87-91.
- Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595-603.
- Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, et al. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Curr Eye Res* 1998;17:251-6.
- Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRG-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol* 1993;265:210-25.
- Haefliger IO, Flammer J, Beny JL, et al. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:209-25.
- Pazdro R, Burgess JR. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mech Ageing Dev* 2010;131:276-86.
- Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007;55:498-510.
- Geraldes P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 2010;106:1319-31.
- Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1-4.
- Aiello LP, Vignati L, Sheetz MJ, et al. Oral protein kinase C inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina* 2011;31:2084-94.
- Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets* 2005;6:475-86.
- Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, et al. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53:2404-11.
- Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy. Old concepts and new questions. *Eye* 2002;16:242-60.
- Hattori T, Matsubara A, Taniguchi K, et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat attenuates leukocyte-endothelial interactions in experimental diabetic rat retina in vivo. *Curr Eye Res* 2010;35:2146-54.
- Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998;101:1219-24.
- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2916-24.
- Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci* 2006;79:1040-8.
- Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011;11:244-52.
- Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32-40.
- Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:95-103.
- Joussen AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal Vascular Endothelial Growth Factor Induces Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Initiates Early Diabetic Retinal Leukocyte Adhesion in Vivo. *Am J Pathol* 2002;160:501-9.
- Limb GA, Hickman-Casey J, Hollifield RD, et al. Vascular Adhesion Molecules in Vitreous from Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2453-7.
- Mocan MC, Kadayıfçılar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2006;41:747-52.
- Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Semin Immunopat* 2008;30:65-84.

39. 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.
40. Harindhanavudhi T, Mauer M, Klein R, et al. Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. *Diabetes Care* 2011;34:1838-42.
41. Gao BB, Clermont A, Rook S, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007;13:181-88.
42. Weiwei Z, Hu R. Targeting carbonic anhydrase to treat diabetic retinopathy: emerging evidences and encouraging results. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390:368-71.
43. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353:839-41.
44. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-87.
45. Murakami T, Felinski EA, Antonetti DA. Occludin phosphorylation and ubiquitination regulate tight junction trafficking and vascular endothelial growth factor-induced permeability. *J Biol Chem* 2009;284:21036-46.
46. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353:782-92.
47. Mohamed Q, Wong TY. Emerging drugs for diabetic retinopathy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13:675-94.
48. Vasilaki A, Thermos K. Somatostatin analogues as therapeutics in retinal disease. *Pharmacol Ther* 2009;122:324-33.
49. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55:2401-11.
50. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuro-Psychoph* 2003;27:283-90.
51. Seki M, Tanaka T, Nawa H, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in early retinal neuropathy of streptozotocin-induced diabetes in rats: therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor for dopaminergic amacrine cells. *Diabetes* 2004;53:2412-9.