

Diyabetik Makula Ödemi: Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Maliyet

Diabetic Macular Edema: Epidemiology, Risk Factors and Cost

Seyhan TOPBAŞI¹

1- M.D. Professor, Osmangazi University
Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Eskisehir/TURKEY
TOPBAS S., seyhantopbas@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 22.05.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 28.05.2015
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:26-31

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
M.D. Professor, Seyhan TOPBAS
Osmangazi University Faculty of Medicine, Department
of Ophthalmology, Eskisehir/TURKEY

Phone: +90 542 252 86 20
E-Mail: seyhantopbas@gmail.com

ÖZ

Dünyada diyabet (DM) epidemisi yaşanmakta ve değişen yaşam tarzları, obezite ve yaşlanan nüfusun artmasıyla özellikle tip 2 DM artmaktadır. International Diabetes Federation tarafından diabetli sayısının 387 milyondan 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabetik makula ödeminin (DMÖ) yükü de diyabetin prevalansı arttıkça artmaktadır. DMÖ'nün global prevalansı %8.3'tür ve insidansı son dekatlarda hem DM hem de DMÖ'nün daha iyi yönetilmesi ile azalmaktadır. DMÖ için temel değiştirilebilen risk faktörleri hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemidir. DMÖ'ne bağlı maliyet ve tıbbi harcamalar DMÖ bulunan hastalarda DMÖ bulunmayan diyabetiklere göre çok daha fazladır ve bu önemli bir ekonomik ve sosyal yük oluşturur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik makula ödemi.

ABSTRACT

There is currently an epidemic of diabetes in the world, especially type 2 diabetes that is related to changing lifestyle, obesity, and increasing age of the population. Latest estimates from the International Diabetes Federation (IDF) forecasts a rise from 387 million people worldwide to 592 million by 2035. The burden of diabetic macular oedema (DME) is likely to increase as the prevalence of diabetes is expected to rise. The global prevalence of DME is 8.3% and the incidence may be decreasing in the last decades due to better management of diabetes and DME. Major modifiable risk factors for DME are hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia. DME-related costs and medical expenditures for DME patients are much higher than for diabetic patients without retinal diseases, representing a substantial economic and societal burden.

Key Words: Diabetic macular oedema.

DMÖ: EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde diyabet hızla yaygınlaşmakta olup dünya çapında bir diyabet epidemisinin söz edilebilir. 2014 yılında tanı almamış olanlar ile birlikte diyabetik olguların sayısının yaklaşık 387 milyon olduğu ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Nüfusu en yüksek olan ülkelerde yakın zamana kadar diyabet önemli bir sorun değilken bu durum hızla değişmekte, Hindistan ve Çin gibi ülkelerde diyabet hızla artmaktadır. Günümüzde diyabetik olguların %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde ortalama yaşam sürelerinin artması, nüfus artışı, obezite ve daha hareketsiz yaşam gibi değişen yaşam biçimleri nedeniyle özellikle tip 2 diyabet (T2DM) çok artmaktadır. 2014 ve 2035 yılları arasında %93'lük bir artış ile Afrika kıtası başı çekmekte, bunu %85'lik bir artış ile Ortadoğu ülkeleri izlemektedir. 2014 yılında 20 yaş üzerindeki global popülasyondaki prevalans %8.3 iken bunun 2035'te %10.1 olması beklenmektedir. Türkiye'de diyabetin prevalansı ile ilgili önemli çalışma, 1997 yılı için TURDEP I ve 2010 yılı için TURDEP II bulunmaktadır. Bu iki çalışma arasındaki 13 yılda kadınlarda ortalama ağırlık artışı 6 kg, erkeklerde 8 kg olmuş ve diyabetin prevalansı %90 artarak 1997'de %7.2 iken 2010'da %13.7'ye ulaşmıştır.¹ 2035 yılında 11.8 milyon diyabetik sayısı ile Türkiye dünyada 9. sıraya çıkma riski taşımaktadır. T2DM'teki bu artışın yanında tüm diyabetiklerin yaklaşık %5'ini oluşturmakta olan Tip 1 diyabet (T1DM) prevalansı da son dekatlarda artış göstermektedir. Bunun yanı sıra ilginç olarak T2DM çocukluk çağında obezite nedeniyle hızla artış göstermektedir.²

Diyabetin prevalansının artması ve yaşam sürelerinin uzaması ile diyabetik retinopati (DR) ve DMÖ olan hasta sayısı da kaçınılmaz olarak artmıştır. Diyabetik olguların yaklaşık üçte birinde DR belirtileri bulunur ve bunların üçte birinde de görmeyi tehdit eder düzeydedir. DR erişkin yaş grubunda (20-65) hala en sık görme kaybı nedenidir.³ Yakın zamana ait bir meta-analiz çalışmasında 1980-2008 arası ABD, Avustralya, Avrupa ve Asya'da yapılan 35 ayrı çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarında global prevalans 20-79 yaş arasında DR için %34.6, proliferatif diyabetik retinopati (PDR) için %7.0 ve DMÖ için %6.8 bulunmuştur. Tüm prevalans değerleri diyabetin süresinden bağımsız olarak T1DM'da T2DM'dan daha yüksektir.

Bu çalışmada bir diğer hesaplama ile 2010 dünya nüfusu göz önüne alındığında dünyada 93 milyon DR ve 21 milyon DMÖ olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada DMÖ prevalansı 10 yıldan az diyabetiklerde %3, 20 yıl ya da daha uzun olanlarda %20 bulunmuştur. DR ve DMÖ prevalansları erkek ve kadınlarda benzer, çeşitli etnik gruplar arasında ise farklıdır. En sık Afrika kökenli Amerikalılarda en az ise Asyalılardadır. DMÖ prevalansı Asyalılarda %5, beyaz ırkta %8.4, Afrika kökenli Amerikalılarda ise %10.4 olarak hesaplanmıştır. Prevalanstaki etnik farklılıklar alt popülasyonların tıbbi olanaklara ulaşımı, risk faktörlerine olan duyarlılıkları veya genetik farklılıkları nedeniyle olabilir.⁴

Bu olgulardaki görme kaybının ne kadarından DMÖ'nin sorumluluğu tam olarak belirlenmemiş olsa da diyabetik nüfusta ciddi bir sorun olduğu kesindir.

DMÖ prevalansında rol oynayan etkenler olarak diyabetin tipi, süresi, tanı sırasındaki yaşı ve insülin tedavisi önemlidir. DMÖ T1DM'de daha yüksek oranda, yaklaşık %14, T2DM'de ise yaklaşık %6 görülür. Ancak T2DM sıklığının çok daha fazla olması nedeniyle DMÖ nedeniyle karşımıza gelen olguların büyük çoğunluğu T2DM olgularıdır. DMÖ T2DM olgularında ve tüm diyabetik popülasyonda ilk sıradaki görme kaybı nedenidir.⁵ Görme üzerindeki etkilerinin yanı sıra DR ve DMÖ birlikte bulunan diğer diyabetik organ komplikasyonlarının da işaretleridir.

Birçok ülkede DR sadece çalışan yaş grubunda (20-65) değil daha ileri yaşlarda da sık görme kaybı nedenidir. ABD'de erişkin diyabetiklerin yaklaşık %29'unda DR ve %3'ünde DMÖ bulunur. 40-64 yaş ve 65 yaş üzerinde de prevalans oranları benzerdir.⁶ Türkiye'de ise 2014 nüfusu göz önüne alınırsa 20 yaş üzerinde %13.7 prevalansı ile 6.620.000 diyabetik olduğu hesaplanabilir. DMÖ prevalansı ise Asyalılardaki prevalans ve global prevalans değerleri alınırsa %5-6.8) 330-450.000 arası bir yada iki gözünde DMÖ olan olgu olduğu tahmini yapılabilir.

Az sayıda popülasyon tabanlı çalışmada DR ve DMÖ'nin insidansı ve ilerlemesi ile ilgili bilgi vardır. Bunlar arasında en önemli yeri olan 'The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy' (WESDR) 15 yıllık diyabetiklerde 10 yıllık takip süresinde DMÖ insidansının T1DM'de %20, insülin kullanan (insülin+)T2DM'da %25, insülin kullanmayan (insülin-) T2DM'da ise %14 olarak bildirilmiştir.⁷

WESDR'de 25 yıllık takipte ise T1DM'da hemen tüm olgularda DR gelişmiş (%97), bunların %42'sinde PDR, %29'unda DMÖ ve %17'sinde ise klinik olarak önemli diyabetik makula ödemi (KÖDMÖ) gelişmiştir.⁸ DMÖ'ne ilerleme hastalığın süresi, kötü glisemik kontrol ve T2DM'de insülin gereksinimi ile ilişkilidir. İnsülin tedavisi, süre ve kötü kontrolden daha belirleyicidir.^{9,10}

İnsidans çalışmalarındaki önemli bir soru da zamanla DR ve DMÖ prevalans ve insidansında azalma olup olmadığıdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde son 20-30 yılda tıbbi tedavilerdeki gelişmeler, yaşam tarzı ile ilgili bilinçlenme, hiperglisemi ve hipertansiyonun daha iyi kontrolü, düzenli kontrollerin yapılması ve yeni tedavilerin oluşması DMÖ'nin daha erken tanınması ve daha yavaş ilerlemesine yol açabilir. Ancak bu gelişmelerin gerek gelişmiş gerek daha az gelişmiş ülkelerde DMÖ'nin prevalans ve insidansını ne ölçüde etkilediği belirli değildir.

Daha yakın zamanda tanı konulan T1DM'da PDR ve DMÖ prevalans ve insidanslarının düştüğüne dair bulgular vardır. WESDR'de DMÖ ve PDR insidansı son 13 yılda (1994-2007) ilk 12 yıldan (1980-1992) daha düşüktür.¹¹

'Blue Mountains Eye Study' ise Avustralya'da 1992-94 arasında DR prevalansı T2DM'de %29 ve 1997-2000 arasında ise %33 iken daha yakın zamanda görülen olgularda orta ve ileri DR ve PDR prevalansı daha düşük bildirilmiştir.¹² Danimarka'da DMÖ insidansı tanıdan 15 yıl sonra 1965-1969 ve 1970-1974 arası tanı konulanlarda sırasıyla %11, %12, 1975-1979 arası tanı konulanlarda ise %5 bulunmuştur.¹³ 2009'da Wong T1DM ve T2DM olgularında değişik zaman dönemlerinde DR'ye ilerlemeyi incelemiş, 1985'ten bu yana PDR'ye ciddi görme kaybına ilerlemede azalma saptamıştır. Bu retinopati risk faktörlerinin daha iyi anlaşılmasına, retinopatinin daha erken farkına varılmasına, gerekli tedavinin daha erken verilmesine, hiperglisemi, hipertansiyon ve serum lipidlerinin daha iyi yönetilmesine bağlanabilir.¹⁴ Ancak tüm çalışmalar bu azalmayı göstermemektedir. İspanya'da 1993 ve 2006 yılında iki diyabetik grubu inceleyen bir araştırmada T1DM ve T2DM'da iki ayrı zaman süresinde prevalanslar benzer bulunmuştur.¹⁵ Özellikle düşük yada orta gelirli ülkelerde yeterli HbA1c taramaları etkili glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü olmaması nedeniyle DMÖ'nde azalma olmayabilir.

DMÖ: RİSK FAKTÖRLERİ

DMÖ kısmen önlenilebilen önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bu nedenle risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekir. DR ve DMÖ için risk faktörleri değiştirilebilen ve değiştirilemeyen olarak ayrılabilir.

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Süre, yaş, genetik, etnik özellikler, puberte ve gebelik değiştirilemeyen risk faktörleridir.

Diyabetin süresi DMÖ oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. WESDR'de başlangıç yaşı 30'dan küçük olgularda diyabetin süresi 5 yılın altında iken DMÖ %0, 20 yılın üzerinde ise %29 bulunmuştur. Başlangıç yaşı 30'un üzerindeki olgularda ise 5 yılın altında %3, 20 yılın üstünde %28 bulunmuştur. DMÖ gelişiminde süre yanında diyabetin başlangıç yaşı da önemlidir. 4 yılda DMÖ insidansı genç yaşta başlayan T1DM insülin+ olgularda %8.2, daha geç yaşta başlayan insülin+ T2DM olgularda %8.4, geç başlayan ancak insülin- T2DM olgularda ise %2.9 bulunmuştur.¹⁶ Bu bulgular klinik olarak önemli diyabetik makula ödemi (KÖDMÖ) olan grupta da benzerdir ve aynı sıra ile %4.3, %5.1 ve %1.3'tür.¹⁷ 10 yıllık sürede ise DMÖ insidansı aynı sıra ile %20.1, %25.4 ve %13.9 bulunmuştur.¹⁸ Puberte DR için bir risk faktörü kabul edilse de DMÖ için belirgin bir etkisi yoktur. Gebelikte T1DM'da DR ve DMÖ hızla ilerleyebilirse de bu genellikle geçici bir değişikliktir.¹⁹

Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Değiştirilebilen risk faktörleri arasında önemli olarak hiperglisemi, hipertansiyon ve serum lipidleri düzeyindeki bozukluktur. Bunun yanında sigara, nefropati ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer risk faktörlerinden de söz edilebilir.

DR ve DMÖ gelişimi için glisemik kontrolün düzeyi en önemli belirleyici etkenlerden biridir. İki temel çalışma, UKPDS ve DCCT sıkı glisemik kontrolün (HbA1c <%7) T1DM ve T2DM'de DR ve DMÖ gelişme riskini azalttığını gösteren güçlü deliller sunmaktadır.²⁰ Yoğun glisemik kontrol grubunda DMÖ insidansında geleneksel tedavi gören gruba göre çalışma sonunda %46'lık bir azalma, 4 yıl daha sonrasında ise %58'lik bir azalma belirlenmiştir.²¹

DCCT'de yoğun glisemi kontrolü ile retinopatide ilk yılda hafif bir artış görülse de sonraki yıllardaki azalma bunu önemsizleştirmiştir. HbA1c'deki her %1'lik azalma retinopati riskinde %30-40'lık bir düşme sağlamıştır.²² Ancak ADVANCE ve ACCORD çalışmalarında agresiv glisemik kontrolün (HbA1c<%6.5) T2DM'da retinopati gelişimi ya da ilerlemesini belirgin olarak etkilemediği gibi artmış mortalite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.^{23,24}

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar hipertansiyonun da önemli bir değiştirilebilen risk faktörü olduğunu desteklemektedir.²⁵ Kan basıncında her 10 mm Hg artışı DR gelişimi için fazladan %10, PDR ve DMÖ gelişimi için ise fazladan %15'lik bir risk artışı getirmektedir.^{26,27} VADT çalışmasında hem sistolik hem diastolik hipertansiyon DMÖ ile ilişkili bulunmuş ancak istatistiksel analiz sonucunda sadece diastolik basınç yüksekliği anlamlı bir risk faktörüdür.²⁸

UKPDS'de sıkı kan basıncı kontrolü T2DM hastalarında retinopati gelişimini %34 azaltmıştır.²⁹ Ancak bu yarar kan basıncı kontrolünde uzun süreli kontrol sağlanamazsa devam etmemektedir.³⁰

Dislipidemi de DR patogenezinde rol oynayabilir ancak popülasyon tabanlı ve klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlara da rastlanabilmektedir.^{31,32} Total kolesterol, LDL ve DMÖ arasında ilişkiyi belirleyen de az sayıda çalışma vardır ve bunlarda bazıları serum lipidlerinin sadece DMÖ ve KÖDMÖ ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermektedir.³³⁻³⁵

Yüksek lipid profilleri olan hastalar DMÖ oluşumu yönünden daha yüksek risk taşırlar. 1400 diyabetik hastada DMÖ riski yüksek LDL kolesterolü olanlarda düşük olanlara göre iki misli, HDL kolesterolü yüksek olanlarda düşük olanlara göre dört kez fazla bulunmuştur.³⁶ Ancak serum lipid düzeyleri ile makula ödemi şiddeti arasında bir ilişki bulunamayan çalışmalar da bulunmaktadır.³⁷ Yau ve arkadaşlarının meta-analizinde DR için temel risk faktörlerinin diyabetin süresi, HbA1c yüksekliği ve kan basıncı yüksekliği olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında bu çalışmada yüksek serum kolesterolünün DMÖ oluşum üzerindeki etkisi olduğu onaylanmış ve bu konudaki çelişkili sonuçlar açıklığa kavuşmuştur.⁵

Nefropati kan retina engeline bozulma sonucu DMÖ'ne yol açabilir. Nefropati ve DMÖ arasında ilişki olduğunu mikroalbuminürinin de bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar vardır.^{38,39} Bir başka muhtemel risk faktörü de obstrüktif uyku apnesidir (OUA). Bu hipersomnia, obezite (BMI>30), geniş boyun çevresi ve sabah baş ağrıları ile karakterize bir durumdur. Diyabetik olguların %50'inde belirgin OUA vardır. OUA DR'yi tekrarlayan hipoksi, hiperkapni ve hipertansiyon yaparak etkileyebilir ve DMÖ için de risk faktörü olabilir. Ancak uyku sırasında sürekli pozitif basınçlı hava desteği ile görmede 1 sıra artış sağlansa da OCT ile yapılan ölçümlerde makula ödeminde iyileşme bulunmamıştır.⁴⁰

DMÖ: MALİYET

Ekonomik hassasiyetlerin ve maliyet değerlendirmelerinin çok dikkatli yapıldığı günümüz toplumlarında hastalıkların ve tedavilerin maliyeti ve sisteme getirdiği yük önem kazanmaktadır. Bu nedenle DMÖ'nin epidemiyolojisi (prevalans ve insidansı), oluşan sağlık sorunları, fonksiyonel bozukluklar ve buna bağlı kaynak kullanımı, hastanın görme kaybına bağlı 'sağlığa bağlı yaşam kalitesi' (HRQoL) üzerindeki etkisi ve bütün bunların getirdiği ekonomik yük üzerinde durulması gereken noktalar. Hastalığın yükü ve maliyeti ile ilgili değerlendirmeler değişik bağlantılar içerir. Epidemiyolojik yük özellikle yöneticilerin öncelikler, önlemler ve girişimler konusunda ölçümler yapmalarını sağlar. Prevalans ve insidans dışında bu yük ve maliyet aynı zamanda hastalığın ülke ve sağlık sistemine ekonomik etkisinin de değerlendirilebilmesini sağlar.

DMÖ'ü olan hastalarda kaynak kullanımı DMÖ olmayan diyabetik hastalara göre yüksek bulunmuştur. DMÖ hastalarında floresein anjiyografi, OCT, lazer fotokoagülasyon, intravitreal enjeksiyonlar, değerlendirme, takip ve tedavi için vizit sayıları çok daha fazla olmaktadır. Bunun yanında çalışma alanındaki işgücü kaybı da önemlidir. İş veriminde düşüklük, işe gidememe, kısa veya uzun süreli engellilik hali kayıplara yol açmaktadır.

Yine hastaneye yatarak yapılan işlemler, acile başvurular, poliklinik muayeneleri önemli maliyet getirmektedir. DMÖ olguları daha fazla sağlık kaynağı tüketirler. Muayene sayıları birkaç kez daha fazladır ve retinopati olmayan olgulara göre %30 daha fazla maliyet oluştururlar.⁴¹ Almanya'da DMÖ hastalarının yılda ortalama 7.3 kez muayeneye geldikleri, kaynak kullanımının orta veya ileri NPDR hastalarına göre iki kez daha fazla olduğu hesaplanmıştır.

Tıbbi araç gereç, tedavi uygulamaları ve geçici iş gücü kaybı bu maliyeti oluşturan en önemli faktörlerdir.⁴²

Görme bozukluğu erken emeklilik ve evde bakım gibi sosyal maliyetler de getirmektedir. 2.34 milyon diyabetik olduğu tahmin edilen İngiltere’de DMÖ için bu sosyal maliyetin 11.6 milyon pound olduğu hesaplanmaktadır.⁴³

DMÖ’ne bağlı görme bozulması hastanın diyabet ile mücadele etme kapasitesini de azaltır, hastaya ve bakımı ile ilgili kişilere de belirli yük getirir, sağlığa bağlı yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi vardır. Diyabetik olgular ile yapılan bir ankette hastaların diyabetik retinopati ile ilgili algılarının diğer diyabetik komplikasyonlar ile kıyaslandığında olumsuzluk sıralamasında ağır inme ve son safhasında renal yetmezlikten sonra ampütasyon ile birlikte 3. sırada algılandığı görülmüştür.⁴⁴

Sonuç olarak diyabetin hızla artması sonucu DMÖ hastaya, topluma ve ekonomiye önemli bir yük getirmektedir. Ancak tanı, takip ve etkili tedavilerle DMÖ yavaşlatılabilir. Bunun yanında tedavi edilmeyen DMÖ’ne bağlı hastanın ve toplumun kayıpları tanı, önleme ve tedavi için gerekli masrafları akılcı hale getirmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 6th Edition revised at 2014.
2. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children-an emerging problem. *Diabet Med.* 2000 Dec;17(12):867-71.
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic Retinopathy. *Lancet.* 2010 10;376:124-36.
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. (A meta-analysis of individual participant data on the prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy). *Diabetes Care.* 2012;35:556-64.
5. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* 2012;12:346-54.
6. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA.* 2010;304:649-56.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1995;102:7-16.
8. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2009;116:497-503.
9. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1587-97.
10. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, et al. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:700-6.
11. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. *Diabetes.* 2010;59:1853–60.
12. Cugati S, Kifley A, Mitchell P, et al. Temporal trends in the age-specific prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in older persons: Population-based survey findings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74:301–8.
13. Rossing K, Jacobsen P, Rossing P, et al. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 1998;21:2007-15.
14. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:2307-13.
15. Romero-Aroca P, Fernandez-Alart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Diabetic retinopathy epidemiology in type 2 diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:209-18.
16. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1989, 96:1501-10.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: an update. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1990;18:19-22.
18. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1995;102:7-16.
19. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? An update. *Curr Diab Rep.* 2008;8:270-3.
20. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:902–16.
21. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000;342:381-9.
22. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:874-86.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.

24. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
25. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:902-16.
26. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008;115:1859-68.
27. Gallego PH, Craig ME, Hing S, et al. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a918.
28. Emanuele N, Moritz T, Klein R, et al. Ethnicity, race, and clinically significant macular edema in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86(2):104-10.
29. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:902-16.
30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Longterm follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
31. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology.* 2008;115:1869-75.
32. Raman R, Rani PK, Kulothungan V. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. *Ophthalmology.* 2010;117:766-72.
33. Zander E, Herfurth S, Bohl B, et al. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:871-876.
34. Ucgun NI, Yildirim Z, Kilic N, et al. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type2 diabetic patients. *Ann NY Acad Sci,* 2007;1100:213-17.
35. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7464-9.
36. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:2883-92.
37. Ozer PA, Unlu N, Demir MN, et al. Serum lipid profile in diabetic macular edema. *J Diabetes Complications.* 2009;23:244-248.
38. Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, et al. Early nephropathy predicts vision-threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:85-9.
39. Roy MS, Klein R. Macular edema and retinal hard exudates in African Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 2001;119:251-9.
40. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, et al. Visual Improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respiration.* 2012;84:275-82.
41. Shea AM et al. Resource use and costs associated with diabetic macular edema in elderly persons. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1748-54.
42. Happich M, Reitberger U, Breitscheidel L, et al. The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:151-9.
43. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:345-9.
44. Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, et al. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care.* 2007;30:2478-83.