

# DIABETİK MAKÜLOPATİ

## Diabetik Maküler Ödem Risk Faktörleri, Patogenez ve Sınıflaması

### Risk Factors for Diabetic Macular Edema, Pathogenesis and Classification

Banu ÖZTÜRK

#### ÖZ

Diabetik maküler ödem (DMÖ) retinal kapillerlerin aşırı geçirgen hale gelmesi sonucu maküladaki retinal dokuya sıvı sızıntısı nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve neden olduğu görme kaybı nedeniyle sağlığa bağlı yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. En önemli risk faktörleri diabetin süresi, insülin kullanımı, glukoz regülasyonu, hiperlipidemi, hipertansiyon ve nefropatidir. DMÖ patogenezinde genel olarak 3 faktör etkilidir: Kan retina bariyerindeki bozulma, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), protein kinaz C, heparin, histamin gibi vazoaktif faktörlerin etkisi ve vitreoretinal yüzey değişiklikleri. Bu faktörlerle foveadaki daha geniş difüzyon mesafesi, DM'da retina pigment epitel fonksiyonunda bozulması gibi değişikliklerin biraraya gelmesi DMÖ'ü ortaya çıkarmaktadır. Etiyopatogeneze göre retinovasküler (fokal/difüz/iskemik/mikst) veya traksiyona bağlı; yüzey özelliklerine göre subklinik/klinik vb sınıflamaları yapılan DMÖ'de halen en etkin tedavi henüz klinik olarak saptanacak DMÖ gelişmeden hiperglisemiye bağlı metabolik hafıza değişikliklerini önlemek olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik maküler ödem, risk faktörleri, patogenez, sınıflama.

#### ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) appears due to fluid leakage into the retinal tissue of the macula as a result of abnormally permeable retinal capillaries and the related visual loss has a negative impact on the quality of life. The most significant risk factors are duration of diabetes, insulin use, glucose regulation, hyperlipidemia, hypertension and nephropathy. Three factors are important in the pathogenesis: Impairment of blood retinal barrier, effect of vasoactive factors like vascular endothelial growth factor (VEGF), protein kinase C, heparin, histamine and changes in the vitreoretinal surface. These factors together with the large diffusion distance and disfunction of retinal pigment epithelium give rise to DME. For DME classified into retinovascular (focal/diffuse/ischemic/mix) and tractional subgroups according to ethiopathogenesis and subclinical/clinical subgroups according to surface properties; the most efficient treatment already appears to avoid changes in the metabolic memory related to hyperglycemia before clinical overt DME develops.

**Key Words :** Diabetic macula edema, risk factors, pathogenesis, classification.

1- M.D. Associate Profesoor, Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY  
OZTURK B.T, ozturkbanuturgut@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 04.06.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 08.06.2012  
**Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:61-65**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Associate Profesoor,  
Banu TURGUT ÖZTÜRK  
Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Konya/TURKEY

**Phone:** +90 532 316 78 33  
**E-Mail:** ozturkbanuturgut@yahoo.com

## GİRİŞ

Diabetik maküler ödem (DMÖ) tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun (DM) oküler komplikasyonlarından biridir ve her tip diabetik retinopati (DR) ile birliktelik gösterebilir.<sup>1</sup> Retinal kapillerlerin diabetin etkisiyle aşırı geçirgen hale gelmesi sonucu maküladaki retinal dokuya sıvı sızıntısı nedeniyle ortaya çıkan DMÖ'in doğal seyirinde 3 yıl içerisinde olguların %24'ünde en az 3 sıra görme kaybına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> DMÖ ayrıca sağlığa bağlı yaşam kalitesini de olumsuz etkilemekte, sağlık merkezlerinin daha fazla kullanımını, daha yüksek sağlık giderleri ve daha düşük iş verimine de neden olmaktadır.<sup>3</sup>

DMÖ'in çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda prevalansı %0.85 ile %12.3 arasında bildirilmektedir.<sup>4-6</sup> Zenci ırk, Hispanik ve Çinliler'de beyaz ırka göre daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte ırk DMÖ için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Cinsiyet açısından da anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.<sup>7</sup> Hemen tüm epidemiyolojik çalışmalarda DMÖ insidansı DM tipine özellikle de insüline kullanımı ve hastalık süresine göre değişiklik göstermektedir.<sup>8-10</sup>

A.B.D'de yapılan en geniş epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Wisconsin Diabetik Retinopati Çalışma Grubu verilerine göre hastalık süresi 20 yılın üzerinde olan olgularda DMÖ prevalansı tanı esnasında 30 yaş altında olan, insülin kullanan bireylerde %32 iken, tanı anında 30 yaşın üzerinde olan tip 1 ve tip 2 DM'li bireylerden insülin kullananlarda %38, kullanmayanlarda %18'dir.<sup>11</sup>

Avrupa'da yapılan çalışmalarda da DMÖ prevalansı DM tipi ve insülin tedavisi ile bağlantılı bulunmuştur.<sup>12,13</sup> İngiltere'de yapılan 'Exeter' Diabetik Retinopati Tarama Programında tanı anında olguların %6.1'inde klinik olarak anlamlı maküler ödem saptanmıştır. Bu oran Tip 1 DM'lerde %11.5, insülin kullanmayan tip 2 DM'lerde %4.1, insülin kullananlarda ise %9.1'dir.<sup>14</sup>

DM tipi, süresi ve insülin kullanımının yanısıra eşlik eden DR'nin şiddeti, yüksek kan basıncı, nefropati, hiperlipidemi ve glukoz regülasyon durumu da DMÖ ile ilişki göstermektedir.<sup>15</sup> Her şiddetteki DR'ye eşlik edebilen DMÖ Imura ve ark.,<sup>16</sup> çalışmasına göre DM'lilerin %1.0-5.7'sinde görülürken, retinopatisi olan olguların %2.7-11'inde saptanmaktadır. Bu oran hafif ve orta proliferatif olmayan DR'li olgularda %4 iken, şiddetli proliferatif olmayan ve proliferatif DR'lerde %15'e çıkmaktadır.

Yüksek kan basıncının ise DMÖ insidansını 3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Çoğu çalışmada yüksek sistolik kan basıncı daha riskli bulunmuştur, yüksek diastolik kan basıncının önemli olduğunu vurgulayan otörler de mevcuttur.<sup>9,10,17,18</sup>

Bu etkinin özellikle retinada otoregülasyonunun bozulması, endotel hasarının hızlanması ve retina endotelinde vasküler gerilime bağlı olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörlerinin artması sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.<sup>19</sup>

Nefropati de DMÖ ile yakın ilişki göstermekte, özellikle geç başlangıçlı insülin kullanan grupta gros proteinüri riski ciddi derecede arttırmaktadır.<sup>9,10,20</sup> Aroca ve ark.,<sup>21</sup> çalışmasında dializ sonrası difüz maküler ödemde azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak mikroalbuminüri ile DMÖ arasında bir ilişki gösterilememiştir.<sup>22</sup>

Hiperlipidemi DMÖ'lü olgularda eksudasyonu artırması açısından özellikle görsel prognoz için önemlidir.<sup>23</sup> Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL dışı kolesterol düzeyi klinik olarak anlamlı DMÖ ile ilişkili bulunmuş ancak DM tipi, DR şiddeti, maküla kalınlığı ile bağlantı bulunamamıştır.<sup>24</sup>

DM'li olgularda alınan tedavi de bazen risk taşıyabilmektedir. Örneğin insülin hassasiyetini arttıran tiazolidinedion grubu ilaçların bir dönem DMÖ riskini arttırdıkları ileri sürülmüştür. Ancak yakın zamanlı çalışmalarda subklinik DMÖ'e dahi neden olmadıkları gösterilmiştir.<sup>25,26</sup>

İnsülin tedavisi ise insidans çalışmalarında hep daha yüksek DMÖ insidansı ile birliktelik göstermiştir. Önceleri insülin kullanımı ile DMÖ arasında direkt nedensel bir ilişki olmadığı insülin kullananlarda daha şiddetli DR görüldüğü için insidansın daha yüksek olduğu ileri sürülmüş ve daha sıkı glukoz regülasyonu ile insülin kullananlarda insidansın azaldığı gösterilmiştir.<sup>9,11</sup>

Ancak yakın zamanlı çalışmalarda insülinin akut dönemde hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF) VEGF promotör bölgesine bağlanmasını artırarak kan retina bariyerini bozduğu ileri sürülmüştür. Uzun dönemde ise insülin antiinflamatuvar, antiapoptotik, oksidatif stresi azaltıcı etkileri nedeniyle DMÖ üzerine olumlu etki göstermektedir.<sup>27,28</sup>

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study grubunun çalışmalarında oral antidiabetikten insüline geçen tip 2 DM olgularında özellikle HbA1c'nin %3'den fazla azalması durumunda DMÖ'de artış olduğu saptanmış ancak patolojik bulguları olmayan olgularda herhangi bir progresyon saptanmadığı rapor edilmiştir.<sup>29,30</sup> Bu nedenle insülin tedavisine geçen ve DR'si olan olguların bu dönemde yakın takibi önerilmektedir.

İnsülin tedavisinin erken dönemdeki bu olumsuz etkisine karşın sağladığı sıkı glukoz regülasyonu DR progresyon riskini azaltmak açısından önemlidir. Çünkü bildiğimiz gibi glukoz regülasyon durumu da DMÖ için risk faktörlerinden biridir.<sup>10</sup>

DCCT grubunun 4. ve 7. yıldaki takip verileri yoğun insülin tedavisi alan hastalarda tedavi sonlandırıldıktan sonra dahi DR progresyonundaki azalmanın devam ettiğini göstermektedir. Benzer şekilde hastalığın ilk 5 yılındaki kötü glukoz regülasyonunun neden olduğu endotel disfonksiyonunun normoglisemi sonrası sebat ettiği bildirilmiştir.<sup>31,32</sup> Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada da 6 ay kötü glukoz regülasyonu sonrası normoglisemide mitokondriyal DNA hasarının sebat ettiği gösterilmiştir.<sup>33</sup> Bu bulgular DM'da hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres, ileri glikozilasyon ürünleri ve epigenetik değişikliklerle ortaya çıkan "metabolik hafıza" kavramını gündeme getirmekte ve DM'da erken tanı ve iyi glukoz regülasyonu ile metabolik hafızada kalıcı değişiklikleri önlemenin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.<sup>34</sup> Kalıcı değişiklikler ortaya çıktıktan sonra gelişen DMÖ'nün etkin tedavisi içinse patogenezin aydınlatılması, doğru tanı ve sınıflama şarttır.

DMÖ patogenezinde genel olarak 3 faktör etkilidir:

- 1- Kan retina bariyerindeki bozulma,
- 2- VEGF, protein kinaz C, heparin, histamin, anjiotensin II, pigment epitelden derive faktör (PEDF) gibi vazoaaktif faktörlerin etkisi,
- 3- Vitreoretinal yüzey değişiklikleri.

Sağlıklı retina kapillerlerinde her endotel hücrelerine bir perisit düşüyor, diabetiklerde ise perisit kaybı sözkonusu. Buna eşlik eden endotel hücre kaybı, bazal membranda kalınlaşma, ilk değişikliklerden biri olan lökostazın etkisi ve sıkı bağlantı proteinlerindeki değişiklikler iç kan retina bariyerinde yıkılmaya yol açmakta. Hipergliseminin etkisiyle ortaya çıkan ileri glikozilasyon ürünleri, reaktif oksijen türevleri ise özellikle vitreusta birçok vazoaaktif faktörün ortaya çıkmasına neden olmaktadır.<sup>35</sup>

DM'nin yol açtığı bu değişikliklere tüm retina maruz kalmasına rağmen DMÖ yalnız maküla bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum maküla anatomisinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Bildiğimiz gibi retinanın iç katmanları kapiller sistemden, derin tabakaları koryokapillaristen beslenmektedir ve kapiller sistem makülada biri ganglion hücre tabakası diğeri iç nükleer tabakada seyreden iki tabaka halindedir, ancak foveal avasküler zon (FAZ) kenarında yalnız ganglion hücre tabakasında bulunun tek tabaka şeklinde seyretmektedir.

Makülada kapillerler arasındaki maksimum mesafe 65-100 µm'dir, normal fonksiyonun sürdürülebileceği difüzyon mesafesi ise 45 µm'dir.<sup>36,37</sup> Bu nedenle en küçük bir difüzyon etkilenmesinde makülada iskemi olur ve iç nükleer tabakada VEGF yükselir. VEGF'e mikrovasküler bir yanıt olan mikroanevrizmaların da %80'i iç nükleer tabakada ortaya çıkmaktadır.<sup>38</sup>

Foveal avasküler zonda ise sıvı rezorbsiyonu yalnız RPE aracılığı ile olmakta, ayrıca bu bölgede periferden 5 kat daha fazla miktarda olan Müller hücreleri de ekstraselüler alandan su transportuna katkıda bulunmaktadır.

DM'da ise kapiller sıvı sızıntısı 12 kat artarken, RPE fonksiyonu yalnız 2 kat artabilmektedir. Ayrıca Müller hücreleri de DM'da hasar görebilmektedir. Bu nedenle ödem en çok foveal avasküler zonda ortaya çıkmaktadır.<sup>39</sup>

Bu değişikliklerin yanısıra DM'lu olgularda glial ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı arka hyaloid kalınlaşması, posterior vitreus dekolmanının daha az olması ve makülaya yapışık kalan posterior kortikal vitreusun traksiyon yapması gibi lokal faktörler de ödemin ortaya çıkmasına yada artmasına etkili olabilmektedir.<sup>40,41</sup>

Ortaya çıkan DMÖ'nin doğru şekilde tedavisi için de doğru tanı ve sınıflama şarttır. ETDRS grubunun tanımına göre maküla santralinden 1 disk çapı mesafede maküla kalınlaşması ve sert eksuda bulunması DMÖ olarak tanımlanır. Klinik olarak anlamlı maküla ödemi ise maküla merkezinden 500 µm uzaklıkta retinal kalınlaşma veya sert eksuda ve beraberinde retinal kalınlaşma veya foveanın 1 disk çapı çevresine taşmış olan 1 disk çapından büyük retinal ödem olarak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Bu tanımda görme keskinliği, OKT ve fundus flöresein anjiyografi dikkate alınmamıştır. Ancak DMÖ sınıflamasında OKT ve FA bulgularına göre çeşitli sınıflamalar yapılmıştır.

Bunlar;

- Etiyopatogeneze göre: Retinovasküler/Traksiyona bağlı.

- Klinik özelliklerine göre: Subklinik/klinik.

- Klinik sürece göre:

- *Erken-Akut DMÖ*: Takipli hastada kısa sürede gelişen ödem

- *Geç-Kronik DMÖ*: Takipli hastada uzun zamandır varolan ödem

- *Refrakter DMÖ*: En az bir kez tedaviye (laser/int-ravitreal enjeksiyon) rağmen gerilemeyen HbA1c'si yüksek olgulardır.

- *Gerilemiş DMÖ*: En az bir kez tedavi ile (laser/intra-vitreale enjeksiyon) gerileyen DMÖ (OKT ve FA Optik koherens tomografi ve fundus flöresein anjiyografi ile teyit edilmeli).

- *Nüks ödem*: Tedaviye cevap veren ama periyodik olarak tekrar eden ödemlerdir.

Etiyopatogeneze göre yapılan sınıflamada retinovasküler DMÖ'yü 4 alt grupta incelenmektedir.

Bunlardan fokal ödem intraretinal mikroanevrizma, dilate ve normal kapillerlerden özellikle de mikroanevrizmalardan sızıntıya bağlı ortaya çıkar ve sıklıkla çevresinde eksuda (lipid veya lipoprotein yapısında) birikimi olur ve bazen ödem alanının çevresinde halka şeklinde yapı oluştururlar. Bu durum sirsine retinopati olarak adlandırılır.

Difüz ödemde İKRB bozulmasına bağlı sadece mikroanevrizmalardan değil retinal kapillerlerden hatta arteriollerden sızıntı olur. RPE fonksiyon bozukluğunun da katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup>

Ödem miktarı DMÖ de tek faktör olsaydı görme prognozunun daha iyi olması beklenirdi. Ancak bir diğer önemli faktör de maküla iskemisidir, özellikle temporalde perfüze olmayan alanların varlığı ve perifoveal tıkanıklığa bağlı FAZ'da genişleme iskemik makülopatiyi düşündürür.

Tanıda FA'nın şart olduğu iskemik makülopatide görsel prognoz kötüdür.<sup>44</sup> Genellikle olgularda bu bulguların birden fazlasının birlikte olması mikst DMÖ kavramını kullanıma sokmuştur. Vitreomaküler traksiyona bağlı DMÖ ise OKT klinik kullanıma girmesi ile DMÖ oluşumundaki rolü anlaşılan bir alt gruptur.<sup>41,42</sup>

OKT'nin gündeme getirdiği bir diğer kavram da subklinik DMÖ'dür. Muayenede maküler ödem saptanmayan gözlerde santral bölge kalınlık ölçümünün ortalamasının >2SD olması olarak tanımlanır ve Bhavsar KV ve ark.,<sup>45</sup> çalışmasında klinik olarak anlamlı DMÖ gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak DMÖ DR zemininde gelişen, tedavi edilmediği takdirde ciddi görme kayıplarına yol açabilen bir hastalıktır. ETDRS çalışmasında görme keskinliği 20/40'ın üzerinde olan gözlerde 48 günde 1 ETDRS kaybının gerçekleştiğini bildirmektedir.<sup>46</sup> Kesin tedavisi erken dönemde yani henüz hiçbir bulgu gelişmeden hiperglisemik hafızanın düzeltilmesi olmakla birlikte patogenezin doğru anlaşılması, etiyolojik sınıflamasının doğru yapılması tedavi stratejisi açısından büyük önem taşır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Lang GE, Lang SJ. Clinical treatment of diabetic macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011;228:R1-R11.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res* 2010;26:1587-97.
- Reuterving CO, Kratholm J, Wachtmeister L. Ophthalmic health care in diabetes mellitus: a cross sectional study in northern Sweden. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:267-78.
- Ling R, Ramsewak V, Taylor D, et al. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme Eye 2002;16:140-5.
- Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, et al. Prevalance of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye* 1999;13:160-5.
- Wong TY, Klein R, Islam FMA, et al. Diabetic retinopathy in a multiethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141:446-55.
- 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.
- 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.
- 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.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- Knudsen LL, Lervang HH, Lundbye-Christensen S, et al. The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study (NCDRS) 2. Non-ophthalmic parameters and clinically significant macular edema *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1593-5
- Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, et al. Prevalance of diabetic eye disease in an inner city population: The Liverpool Diabetic Eye Study *Eye* 1999;13:160-5.
- Ling R, Ramsewak V, Taylor D, et al. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme *Eye* 2002;16:140-5.
- Varma R, Torres M, Pena F, et al. Los Angeles Latino eye study group. Prevalance of diabetic retinopathy in adult latinos. *Am Acad Ophthalmol* 2004;111:1298-306.
- Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;115:533-39.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32
- Sinclair SH, Grunwald JE, Riva CE, et al. Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus *Ophthalmology* 1982;89:748-50.
- Perkovich BT, Meyers SM. Systemic factors affecting diabetic macular edema *Am J Ophthalmol* 1988;105:211-12.
- Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, et al. Risk factors for diffuse and focal macular edema *J Diabetes Complications* 2004;18:211-15.
- Romero P, Baget Mi Mendez I, et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of type 1 diabetes mellitus patients in a 15 year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 172-80.
- 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.
- 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

25. Tarbett AK, Van Roekel RC, Howard RS, et al. The use of optical coherence tomography to determine the effect of thiazolidinediones retinal thickness in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:945-51.
26. Ambrosius WT, Danis RP, Goff DC, et al. ACCORD Study Group. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye sub-study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:312-8.
27. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Current Eye Res* 2011;36:168-77.
28. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, et al. Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase / target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J Biological Chemistry* 2002;277:27975-81.
29. Diabetes Control and Complication Trial. Early worsening in the diabetes control and complications trial 1998;116:874-86.
30. Rury RH, Sanjoy KP, Bethel, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in Type 2 diabetes *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
31. 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;126: 707-15.
32. Kowluru RA, Koppolu P, Chakrabarti S, et al. Diabetes induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res* 2003;37:1169-80.
33. Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, et al. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon associated with its progression *Antioxid Redox Signal* 2010;13:797-805.
34. Kowluru RA, Chan P. Metabolic memory in diabetes-from in vitro oddity to in vivo problem: Role of apoptosis *Brain Research Bulletin* 2010;81:297-302
35. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
36. Iwasaki M, Inomata H. Relation between superficial capillaries and foveal structures in the human retina *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1698-1705.
37. Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy *Surv Ophthalmol* 2006;51:364-80.
38. Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina *J Anat* 1999;194:89-100.
39. Bringmann A, Uckermann O, Pannicke T et al. Neuronal versus glial cell swelling in the ischemic retina *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:528-38.
40. Distler C, Dreher Z. Glia cells in the monkey retina II. Muller cells *Vision Res* 1996;36:2381-94.
41. Sebag J, Buckingham B, Charles A. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy *Arch Ophthalmol* 1992;110:1472-76.
42. Sebag J Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: consideration of vitreoretinal adhesions *Surv Ophthalmol* 1984;28:493-498.
43. Browning DJ. Diabetic macular edema In: Browning DJ, Diabetic retinopathy Evidence based medicine, Springer New York 2010;7:141-202.
44. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, et al., Foveal avascular zone in diabetes mellitus *Retina* 1993;13:125-8.
45. Bhavsar KV, Subramanian ML. Risk factors for progression of subclinical diabetic macular edema *Br J Ophthalmol* 2011;95:671-4.
46. Gangnon R, Hubbard LD, Aiello LM, et al. A severity scale for diabetic macular edema developed from ETDRS data *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5041-47.