

Diabetik Retinopatide Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri*

Mucize YARARCAN**

Kronik hiperglisemi, diabet süresi ve tipi, diabet tedavi şekli, diabet başlama yaşı, Puberte, hiperstansiyon, diabetik nefropati, gebelik ve genetik faktörler diabetik retinopati (DR) gelişmesinde önemli oldukları klinik çalışmalarla kanıtlamış risk faktörleridir.

KRONİK HIPERGLİSEMİ

Araştırmacıların çoğu diabetin komplikasyonlarının uzun süren hipergliseminin direkt sonuçları olduğunu düşünmektedirler. Muhtemelen bir şahıstan diğerine değişkenlik gösteren genetik veya sistemik faktörler kronik hipergliseminin oluşturduğu etkilere sadece yardımcı olmaktadır¹.

Yapılan çok çeşitli çalışmalarda²⁻⁴ kronik hipergliseminin diabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarının en major belirleyici faktörü olduğu hipotezi doğrulanmıştır. O halde hipergliseminin kontrolü çok önemlidir. Bu amaçla evde kan glukoz ölçümlerini yapabilecek cihazlar geliştirilmiş, hastaların ev ve iş yerlerinde hızlı, basit ve kesin olarak açlık ve özellikle tokluk kan glukoz seviyelerini ölçebilmeleri mümkün olmuştur.

Total gliközile hemoglobin (Hb) veya çok yakın olan HbA1C ölçümleri ile son 6 - 12 hafta içindeki kan glukoz seviyelerinin ortalamasını saptamak mümkün olmaktadır⁵.

Glikozile Hb seviyesinin yüksekliği DR gelişimi için en önemli faktördür³. Yapılan bir çalışmada⁶ 230 insüline bağımlı diabet olgusundan glikolize Hb değerleri normalin 1,5 katı daha fazla olan, yani uzun süreli kan şekeri kontrolü iyi olmayan olgularda, kan şekeri iyi kontrol altına alınmış olgulara göre mikroalbuminürinin 3.6 kat, retinopatinin ise 2,5 kat daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır.

Hastaların fizyolojik profillere yakın miktarlarda insülin alabilmeleri için bugün insülin kalemleri ve pompaları kullanılmaktadır. İnsülin kalemleri ile çok sayıda günlük insülin enjeksiyonu yapabilmekte, insülin pompaları ise devamlı düşük bir bazal insülin dozu enjekte ederek ve yemek sıralarında büyük bolus dozları halinde insülin pompalayarak kanda hormon seviyesinin fizyolojik profillere yakın tutulmasını ve kan şekerinin daha iyi kontrol altına alınabilmesini sağlamaktadır⁷. Başarılı pankreas ve böbrek trasplantasyonları ile de glikozile Hb seviyesinin normaleştiği, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin azaldığı gözlenmiştir⁸.

Başlangıçta hipergliseminin çok hızlı ve çok sıkı bir kontrolle normalizasyonu veya ani gelişen hipoglisemilerin diabetik retinopatide geçicide olsa bir alevlenmeye, kötüleşmeye neden olabileceği^{7,9,10}, bu nedenle de tedavi başlangıcında 6 aylık bir dönemde HbA1C değerlerindeki düşüşün %2 den fazla olmaması gerektiği savunulmuştur¹¹. Uzun süreli takip sonucunda ise kan şekerleri "sıkı" kontrol al-

(*) T.O.D. X. Yaz Sempozyumunda "Diabetik retinopati" panelinde sunulmuştur. (Kuşadası Haziran 1997).

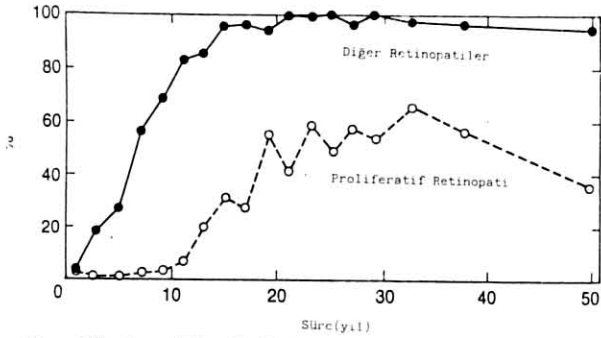
(**) Şef Yard. İzmir Atatürk Eğitim Hast. Göz Kliniği.

ında tutulan olguların, "standart" kontrol rejiminde olanlara göre daha az diabetik retinopati, nefropati ve nöropati progresyonu gösterdikleri saptanmıştır⁹.

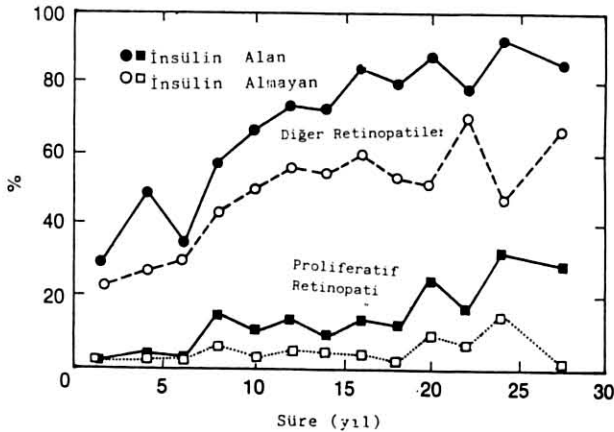
DİABET SÜRESİ

Diabet süresi hiperglisemi gibi DR gelişmesinde çok önemli bir risk faktörüdür^{1,12-14}.

Tip I, insüline bağımlı genç diabetiklerde retinopati, diabetin başlamasını takiben en az 3 - 5 yıl görülmemektedir (Grafik 1). Tip II, insüline bağımlı olan veya olmayan 30 yaşın üstündeki diabetiklerde de hastalığın başlangıcında retinopatiye pek rastlanmamakla birlikte (Grafik 2), bu grup olgularda diabetin başlangıç zamanını ve dolayısıyla da diabet süresini kesin olarak saptamak daha güçtür¹⁵.



Grafik 1: Tip I diabetik olgularda diabet süresine göre retinopati görülme sıklığı



Grafik 2: Tip II diabetik olgularda diabet süresine göre retinopati görülme sıklığı

15 yıllık bir sürenin sonunda tip I diabetik olguların %50 sinde proliferatif DR görülmektedir (Grafik1). Aynı sürenin sonunda tip II diabetiklerde proliferatif DR görülme sıklığı çok daha düşüktür (Grafik 2). Bu gözlemin 2 muhtemel açıklaması olabilir: Birincisi proliferatif retinopati tip II diabetiklerden ziyade tip I diabetik kişilerde gözlenen uzun süren, çok yüksek ortalama kan glukoz seviyelerinin bir sonucu olarak ortaya çıkıyor olabilir. İkincisi ise proliferatif retinopatinin daha ziyade tip I diabetik genç hastalarda olan, tip II diabetik daha yaşlı kişilerde bulunmayan retinanın farklı bir metabolik özelliğinden kaynaklanarak ortaya çıkması söz konusu olabilir^{2, 15}.

Basit DR ömür boyunca ilerlemeye devam eder. Proliferatif DR ise diabetik nefropati gibi 15 - 18 yıllık bir diabet süresi sonunda maksimuma erişir, bundan sonra da yavaş yavaş azalır. Tip I diabetik bir olguda 30 yıllık bir diabet süresi sonunda PDR veya nefropati görülmemişse, bundan sonra görülme ihtimali çok azdır¹⁶

DİABET TİPİ ve TEDAVİ ŞEKLİ

Klein'in çalışmasında¹⁷ 30 yaşın altında insüline bağımlı tip II diabeti olan 996 olgu ile, 30 yaşın üstünde tip II diabeti olan 1370 olgu karşılaştırılmıştır. Genç olgularda PDR % 23 oranında görülürken, yaşlı grubun insülin alan olgularında % 10, insülin almayan olgularında ise % 3 oranında PDR'ye rastlanmıştır. İnsülin bağımlılığı proliferatif retinopati görülme riskini artırmaktadır^{13, 17}.

YAŞ

Adult diabetiklerde yaş faktörünün retinopti üzerindeki etkisi araştırılmış, tip II, insüline bağımlı olmayan yaşlı (53 - 80y) diabetiklerde retinopati sıklığının metabolik kontrol, has-

talığın süresi ve diğer risk faktörlerine bağlı olmaksızın yaşlanma ile belirgin derecede arttığı saptanmıştır¹⁸. Hipertansiyonunda yaşla beraber arttığı göz önüne alınırsa, yaşlı kişilerde diabetik komplikasyonların artışının, diabete bağlı değişikliklerle genel yaşa bağlı değişikliklerin etkileşimi sonucunda olabileceği düşünülebilir.

Bir çalışmada¹⁹ tip I diabeti olan 501 genç olgu incelenmiş, diabet süresi aynı olduğu halde diabet başlama yaşı 15 yaşın altında olan olgularda proliferatif retinopatinin 15 yaşın üstünde olan olgulara göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bunda pubertenin rolü olduğu düşünülebilir.

PUBERTE

Puberte'nin erken retinopati gelişmesine hangi mekanizmalarda yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Büyüme ile ilgili hormonal faktörlerin yol oynadığı düşünülmektedir. Daneman ve arkadaşları²⁰ çok labil tip I diabet, yağlı karaciğer, gecikmiş büyüme ve gecikmiş puberte ile giden Mauriac sendromlu 5 olgu tanımlamışlardır. Bu olgularda kan glukoz seviyeleri kontrol altına alındığında somatik büyümenin arttığını, puberte'nin oluştuğunu bununla birlikte proliferatif retinopatinin de hızla geliştiğini gözlemişlerdir.

Proliferatif diabetik retinopatili olgularda plasmada büyüme hormonu (Growth Hormon: GH, somatotrapin) seviyeleri, fundusları normal olan diabetik olgularınkinden daha yüksek bulunmuştur^{21, 22}. Diabetik olgularda, özellikle de glisemi kontrolü iyi olmayanlarda glukoz kullanılmayınca temin edilmektedir (glukoneogenezis). Bu GH artışına sebep olmaktadır. Büyüme hormonu artışının ise protein sentezi ile birlikte yeni damar oluşumunu da artırdığı ileri sürülmektedir.

Insüline benzer growth faktör 1 (IGF - 1) GH'un büyümeyi artırıcı etkileri için bir mediatördür²³. Bir polipeptid olan IGF - 1 insülinin A zincirine çok benzerlik gösterir. Hipofiz bezinden salgılanan GH'un etkisi ile karaciğerde yapılır¹.

Çeşitli çalışmalarda proliferatif diabetik retinopatili olgularda paslama ve vitreus IGF - 1 seviyelerinin, retinopatisi olmayanlardan daha yüksek olduğu rapor edilmiştir²³⁻²⁶. IGF'ler vasküler endotel dahil olmak üzere çeşitli tip hücrelerin proliferatif kapasitelerini artırmaktadır. Vasküler permeabilite tartışına da yol açabilecekleri ileri sürülmüştür^{1, 26, 27}.

Genç kişilerde, geç adolesans ve erken erişkin dönemde sıklıkla görülen ve hızla ilerleme gösteren "florid retinopati" gelişmesinden yükselmiş GH ve IGF'ler sorumlu tutulmuştur. Kendiğinden veya cerrahi ile ya da radyasyonla (ytrium ablasyonu) hipofiz bezinin ablasyonunu, alınmasını veya harabiyetini takiben bu hormonların seviyelerinin düşmesiyle proliferatif retinopatinin remisyona geçebileceği gösterilmiştir¹. Ancak böyle bir tedavide sonucunda panhipopituitarizm gelişeceği unutulmamalıdır. Bu nedenle selektif olarak GH sekresyonunu azaltıcı veya önleyici yani tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

HİPERTANSİYON

Hipertansif diabetiklerde DR, diabetik nefropati, kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite, hipotansif diabetiklere nazaran daha fazla görülmektedir^{28, 29}. Çeşitli çalışmalarda hem background hem de proliferatif DR ilerlemesinin sistematik sistolik ve diastolik kan basıncı seviyeleri ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir^{14, 19, 30 - 32}. Hipertansiyon hem retinopati gelişme ihtimalini artırmakta,

hem de oluşmuş diabetik retinopati ve makulopatinin ilerlemesine neden olmaktadır³³.

Son yapılan çalışmalarda hipertansiyonun primer mi? Yoksa ilerleyen nefropatiye sekonder mi olduğu araştırılmaktadır^{30, 34, 35}. Sekonder ise bağımsız bir risk faktörü olmayıp sadece nefropatiye eşlik eden bir faktör olduğu düşünülebilir. 273 tip I diabetik olgu üzerinde yapılan bir çalışmada³⁴ retinopati sıklığının hipertansif ve normoalbuminürik olgularda, normotansif ve normoalbuminürik olgulara eşit olduğu, hipertansif ve nefropatik olgularda, hipertansif ve normo - albuminürik olgulardan daha fazla retinopati görüldüğü (kan basıncı seviyeleri aynı) saptanmıştır (Tablo 1). Nefropatik ve normotansif olgularda, hipertansif ve normoalbuminürik olgulardan daha fazla retina değişikliklerinin olduğu, fakat proliferatif DR'nin en fazla hipertansif ve nefropatik olgularda gözleendiği saptanmıştır ($p < 0,001$). Sonuç olarak nefropatinin retinopati gelişimi üzerine hipertansiyondan daha fazla etkili olduğu, hipertansiyonun ise nefropatinin etkilerini artırdığı söylenebilir³⁴.

Bütün diabetik olgularda hipertansiyon kontrolü önerilmelidir. Bir çalışmada³⁵ diastolik kan basıncını yaşa göre normal olan 90'ıncı presantilin altında tutmak komplikasyonların önlenmesi yönünden önerilmiştir. Hipergliseminin kontrolü ve proteinürinin önlenmesi ile uzun süreçte hipertansiyon görülme sıklığında azaltılabileceği gözlenmiştir³⁶.

Tablo 1 : Hipertansiyon ve nefropatide PDR görülme sıklığı

- Hipertansif + Normoalbuminürik = Normotansif + Normoalbuminürik
- Hipertansif + Nefropatik > Hipertansif + Normoalbuminürik
- Normotansif + Nefropatik > Hipertansif + Normoalbuminürik
- Hipertansif + Nefropatik \Rightarrow PDR $\uparrow\uparrow$ ($p < 0,001$)

DİABETİK NEFROPATİ

Diabetik nefropati, diabetin bir diğer önemli mikroanjiopatik komplikasyonudur. Proliferatif DR'ye benzer bir seyir gösterir ve aynı risk faktörlerinden etkilenir^{16, 37, 38}.

Yapılan çeşitli çalışmalarda nefropati ve proteinüri (albuminüri) varlığında diabetik retinopati gelişimi ve ilerlemesinin hızlandığı kanıtlanmıştır^{13, 33, 34, 39}. Nefropatinin kan basıncını yükselterek, fibrinojen değerlerini yükselterek, lipoprotein profilini değiştirerek ve diğer bazı mekanizmalarla proliferatif retinopati gelişme riskini artırabileceği düşünülmektedir⁴⁰. Renal patolojilerin özellikle diabetik makulopati gelişimini hızlandırdığı saptanmıştır⁴¹.

Wilson ve arkadaşlarının çalışmasında⁴² plasma pro-renin seviyelerindeki artışın genç diabetik olgularda retinopati veya nefropatinin habercisi olabileceği ve bu olgularda bu komplikasyonlar ortaya çıkmadan en az 18 ay önce plasma pro-renin seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır.

GEBELİK

Gebeliğin diabetik retinopati ilerlemesini hızlandırdığı kanıtlanmıştır^{43,44}. Gebelik esnasında retinopati gelişimini hızlandıran faktörler şunlardır: Gebeliğin kendisi, hiperglisemi, kan şekerinin gebeliğin başlangıcında hızlı normalizasyonu ve hipoglisemiler, hipertansiyon, diabet süresi^{43, 45 - 47}.

Diabetik gebe kadınlarla, gebe olmayan aynı yaş ve diabet süresine sahip, aynı risk faktörleri altındaki kadınlar karşılaştıklarında gebeliğin kendisinin retinopati gelişimini hızlandırdığı kanıtlanmıştır^{43, 45, 47}).

Gebelik öncesi ve gebelik sırasında kan şekeri kontrolüne çok önem verilmelidir. Bu fetus içine çok önemlidir^{44, 48}. Gebeliği planlamadan önce, kan şekeri 6 - 8 aylık bir süre içinde yavaş yavaş normalize edilmelidir^{43, 46}. Gebeliğin başlangıcından kan şekerinin çok hızlı ve sıkı bir kontrolla normalizasyonun retinopatinin alevlenmesine ne-den olabileceği unutulmamalıdır.

Diabetik gebe kadının oftalmolojik durumu gebelik öncesinde değerlendirilerek gerekiyorsa tedavi edilmeli ve stabil hale getirilmelidir. Gebeliğin başlangıcında retinopati iyi değerlendirilerek gebelik esnasında bu ilk bulgulara göre belirlenen aralıklarla sıkı oftalmolojik takip yapılmalıdır.

Gebeliğin başlangıcında retinopati yoksa retinal komplikasyonların gelişme riski düşüktür, tam tersi başlangıçta retinopati ne kadar şiddetli ise gebelik esnasında ilerleme ihtimali o kadar fazla olacaktır^{44, 49}.

Bir çalışmada⁴⁴ başlangıçta retinopatisi olmayan 94 olgunun %7'sinde gebelik esnasında retinopati gösterilmiştir. Minimal başlangıç retinopatisi olanlarda ise %8 oranında ilerleme gözlenmiştir⁴⁹. Çeşitli çalışmalar-da gebelik başlangıcında basit DR'si bulunan olgularda retinopatinin %10 ile %47 arasında değişen oranlarda ilerlediği bildirilmiştir^{44, 49, 50}. Bu olgularda postpartum dönemde normale tam dönüş olmasa bile düzelme gözlenmektedir.

Diabetik makula ödemi gebelik esnasında belirginleşip sonra düzelmektedir. Stoessel ve arkadaşlarının çalışmasında⁵⁰ diabetik retinopatisi olan gebe kadınların 56 gözünün

16'sında (%29) gebelik esnasında kistoid makuler ödem geliştiği gösterilmiştir. Fotokoagülasyon tedavisi uygulanmaksızın yapılan takipte postpartum dönemde 16 gözün 14'ünde (%88) makuler ödem gerilemiş ve görme keskinliği düzelmiştir⁵⁰. Bu nedenle diabetik makuler ödemli gebe kadınları tedavi yapmaksızın dikkatli bir şekilde izlemeli ve ancak kalıcı görme kaybı riskinin olduğu düşünülen durumlarda tedavi yapılmalıdır.

Bir çalışmada başlangıçta basit DR'si olan 90 diabetik gebenin 39'unda (%43) daha önce gözlenmeyen yeni cotton-wool eksudalar izlenmiştir⁴⁹. Bunların 3 tanesinde (%8) proliferatif retinopati gelişmiştir. Bu eksudaların görülmesi bazı olgularda "sıkı" glukoz kontrolüne bağlanmıştır^{44, 51}. Bu tür eksudalar bulunan gözlerin sıkı takibi gerekir.

1978 - 1988 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde yapılan 12 çalışmada proliferatif DR saptanan 122 diabetik gebenin %46'sının gebelik esnasında kötüleşme gösterdiği saptanmıştır⁴⁹. Gebelik öncesinde fotoagülasyon uygulanmayan olgularda %58 oranında, DRS (Diabetic Retinopathy Study) grubunun önerileri doğrultusunda tedavi edilenlerde ise %26 oranında gebelik esnasında PDR'de ilerleme saptanmıştır. Bu nedenle gebelik öncesinde retinopatinin mutlaka tedavi edilemesi gerekir.

Tüm diğer retinopati tipleri gibi gebelik esnasında gelişen proliferatif retinopati gebeliğin son trimesterinde ve postpartum dönemde parsiyel olarak veya tamamen kendiliğinden gerileyebilir (spontan regresyon). Bir çalışmada gebelik esnasında PDR gelişen 5 kadından 4'ünde postpartum dönemde 2 ay içerisinde nonproliferatif retinopatiye kendiliğinden gerileme olduğu gösterilmiştir. Bu spontan regresyon ihtimali nedeniyle tedavi yaklaşımında görüşler çeşitlidir. DRS grubunun tanımladığı yüksek risk proliferatif retinopati kriterlerini

taşıyan gebe diabetik olguları hemen yüksek risk proliferatif retinopati kriterlerini taşıyan gebe diabetik olguları hemen bütün retinacılar agresiv olarak tedavi ederler. Bu kriterleri taşımayan PDR gelişmiş gebeleri ise çoğu otörler gebelik esnasında gözlenebilen hızlı ilerlemeyi de göz önüne alarak tedavi ederler. Bazıları ise çok dikkatli olarak takip ederek hastalara kendiliğinden regresyon şansını tanırlar⁴⁴.

Bir çalışmada doğum esnasında PDR'li 5 kadında vitreus hemorajisi geliştiği bildirilmeğe de⁵² halen tek başına proliferatif retinopatinin varlığı gebeliği sezeryanla sonlandırmak için yeterli bir gerekçe olarak kabul edilmemektedir⁴⁹.

Diabetik retinopatinin şiddeti fetusun geleceğini önceden tespit etmek açısından en önemli faktördür⁴⁴. Klein'in çalışmasında 28 proliferatif DR'li gebenin %43'ünde abortus, perinatal ölüm veya şiddetli konjenital malformasyon görüldüğü, buna karşılık non - proliferatif retinopatisi olan 131 diabetik gebe kadının %13'ünde bu tür fetal problemlerin yaşandığı gözlenmiştir⁴⁸. İyi glisemik kontrol fetusla ilgili bu sonucu retinopati varlığında bile düzeltilir^{44, 48}.

GENETİK FAKTÖRLER

Bir grup araştırmacı diabetik retinopatiyi ve diabetin diğer komplikasyonlarını ayarlayan genetik lokusların, diabetin kendisinin oluşumuna yol açan lokuslardan farklı olduğunu kabul etmektedirler. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından "Diabetsiz diabetik retinopati" kavramı ortaya atılmış, fakat çok fazla taraftar bulmamıştır¹.

Çeşitli çalışmalarda hücre yüzeylerinde bulunan HLA antijenleri ile diabetik retinopati arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırmacılar HLA - DR4 ve DR3 fenotipi bulunan ol-

gulara PDR gelişme riskinde belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır. Özellikle HLA - DR4'ün varlığı proliferatif retinopatiye yakınlığın genetik bir işareti olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada HLA - DR4 olan olgulara olmayanlara göre 5 kez daha fazla oranda PDR görüldüğü saptanmıştır⁵³.

HLA - A, HLA - B veya HLA - C ve bazı diğer grup fenotiplerinin varlığında da artmış veya azalmış retinopati riski gösterilebilmiştir. Bu durumda hastalıkla bağlantılı olan major HLA antijeninin (Bu hastalıkta D grubu) sıklıkla genetik olarak diğer bir grup (A, B veya C) içindeki HLA anjijenleri ile sıkı bağlantılar içinde olduğu düşünülmektedir. Burada hastalığın primer bağlantısı HLA - D grubuyladır, fakat HLA - D grubunun da diğer bazı grup antijenleri ile genetik bağlantısı söz konusu olabilmektedir. HLA - C2, AK2, MNS5 - S'nin de proliferatif retinopati ile pozitif bir bağlantı içinde olduğu, HLA - DR8'in ise bu komplikasyonla ters bağlantılı olduğu saptanmıştır. HLA - B8 ve B15 gruplarının varlığında retinopati oluşsa da daha ılımlı seyretmektedir⁵³.

Stewart ve arkadaşlarının çalışmasında immün bağlantılı genetik faktörlerin diabetik retinopati gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmış, 102 tip I diabetik olguda immünglobulin allotipleri incelenmiştir⁵⁴. Retinopatisi olan olguların %75'inde IgG2 m (23+) iken, retinopatisi olmayan, aynı diabet süresine sahip olguların %48'inde G2 m (23+) bulunmuştur (p=0,006). Sonuç olarak IgG2 subklas ağır zincirlerini kodlayan lokustaki G2 m²³ ile diabetik retinopati gelişme riski yönünden istatistiksel olarak da anlamlı bir bağlantı olduğu ortaya konmuştur⁵⁴. Yalnız retinopatinin gelişmesi üzerine Gm'nin etkisinin doğrudan G2 m²³ allotipinin kendisine mi, yoksa bununla yakından bağlantılı olan diğer genlere mi bağlı olduğu konusu henüz açıklık kazanmamıştır.

Sonuç olarak proliferatif DR saptandığında mutlaka olguların genel bir sistemik kontrolden geçirilmesi gerekir. Çünkü PDR; diabetik nefropati, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik patolojilerin varlığı ve gelişmesi yönünden önemli bir göstergesidir. Ayrıca hipertansiyon, metabolik kontrol, proteinüri gibi sistemik risk faktörlerinin ortaya konulabilmesi ve tedavisi için dahiliyecilerle oftalmologların iyi bir ilişki ve dayanışma içinde olmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Frank RN: Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In Ryan SJ (ed), Retina, The C.V. Mosby Co, St Louis Vol 2, Chap 73: 1243 - 1276, 1995.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years, Arch Ophthalmol 102: 520 - 526, 1984.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy, JAMA 286: 2864 - 2871, 1988.
4. Palmberg P, Smith M, Waltman Set al: The natural history of retinopathy in insulin dependent juvenile - onset diabetes. Ophthalmology 88: 613 - 618, 1981.
5. Gabbay KH, Sosenko Jm, Banuchi GA et al: Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients. Diabetes 28: 337 - 340, 1979.
6. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL et al: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin - dependent diabetes. Comment in: JAMA, 1: 264 - 5, 573 - 4, 1990.
7. Austenat t.: Risk factors for the development of diabetic retinopathy in patients with insulin - dependent diabetes mellitus treated with continuous subcutaneous insulin infusions. Wien. Med. Wochenschr, 142 (13): 277 - 80, 1992.
8. Landgrat, R, Nisser J, Muller W et al: Rate of late complications in type 1-diabetic patients after successful pancreas - kidney transplantation. Diabetes, 38 suppl 1: 33 - 7, 1989.
9. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long - term complications in insulin - dependent diabetes. N Engl J Med 329: 977 - 986, 1993.
10. Kroc Collaborative Study Group: Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. N Engl J Med. 311: 365 - 372, 1984.
11. Funatsu H, Yamashita H, Unashi Y, Ishigaki I: Effect of rapid glycemic control on progression of diabetic retinopathy. Jpn J. Ophthalmol. 36(3): 356 - 67, 1992.
12. Chen MS, Kao CS, Chang CJ et al: Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among noninsulin - dependent diabetic subject. Am J. Ophthalmol 114 (6): 723 - 30, 1992.
13. Ukada Z, Ichiki K, Tanokuchi S et al: Factors related to the development and progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. J. Int. Med. Res. 24 (2): 214 - 20, 1996.
14. Lewis JM, Jovanovic - Peterson L et al: Significance of diabetes duration and systolic blood pressure J. Diabetes Complications 8 (1): 51 - 4, 1994.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch. Ophthalmol 102: 527 - 32, 1984.
16. Broch JK: Epidemiology of microangiopathy in type 1 diabetes mellitus. A review. Diabetes Metab. 19 (1): 133 - 7, 1993.
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy Diabetes Care. 15 (2): 1875 - 91, 1992.
18. Nalibott BD, Rosenthal M: Effects of age on complications in adult onset diabetes. J. Am. Geriatr. Soc. 3 (9): 838 - 42, 1989.
19. Agardh E, Torffuit U, Agardh CD: The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in teype 1 (insulin - dependent) diabetes mellitus. J. Inter Med. 226 (1): 47-52, 1989.
20. Daneman D, Drash AL, Lobes LA et al: Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome) Diabetes Care 4: 360 - 65, 1981.
21. Sönmez M, Özertürk Y, Örgü Yavuz ve ark.: Proliferatif diabetik retinopati oluşumunda büyüme hormonunun (GH) etkisi. Oftalmoloji, 4(3): 238 - 41, 1995.
22. Knopf RF, Fajan SS, Floyd JC et al. The elevated casual fasting plasma levels of growth hormone in patients with diabetic retinopathy. Diabetes, 21: 322, 1972.
23. Dills DG, Moss SE, Klein R et al: Is insulin - like growth factor I associated with diabetic retinopathy? Diabetes, 39 (2): 191 - 5, 1990.
24. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin - like growth factors: studies in diabetes with and without retinopathy. N. Engl. J. Med. 309: 527 - 30, 1983.

25. Grant M, Russell B, Fitzgerald C et al: Insulin - like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes*, 35: 416 - 20, 1986.
26. Hyen SL, Sharp PS, Brooks RA et al: Serum IGF - I concentration in diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*: 356 - 60, 1988.
27. Lundbeak K, Christensen NJ, Jensen VA et al: Diabetic angiopathy and growth hormone. *Lancet I*: 131 - 3, 1970.
28. Chukwuma C: Comments on the clinical impact of hypertension in type 1 diabetes. *J. Diabetes complications* 6(3): 197 - 202, 1992.
29. Hsueh WA, Anderson PW: Hypertension, the endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension*, 20(2): 253 - 63, 1992.
30. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch. Intern. Med.* 149: 2427 - 31, 1989.
31. Bonnet S, Mrechal G: Influence of arterial hypertension on diabetic retinopathy. *J. Mal. Vasc.* 17(4): 308 - 10, 1992.
32. Cignarelli M, De Cicco ML, Domato A et al: High systolic blood pressure increase prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients. *Diabetes - Care*, 15 (8): 1002 - 8, 1992.
33. Bayraktar MZ: Diabetik retinopatinin seyrini etkileyen faktörler. *T. Oft. Gaz.* 20: 60 - 62, 1990.
34. Norgaard K, Feld RB, Deckert I: Is hypertension a major independent risk factor for retinopathy in type 1 diabetes? *Diabet - Med* 8 (4): 334 - 7, 1991.
35. Chase HP, Garg SK, Jackson WE et al: Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology*. 9(2): 155 - 9, 1990.
36. Klein R, Klein BEK, Lee KE et al: The incidence of hypertension in insulin - dependent diabetes. *Arch. Intern. Med.* 156 (2): 622 - 7, 1996.
37. Nomiya R, Nuno K, Isutsu N et al: One - day survey of albuminuria in diabetic outpatients in Hukuoka Prefecture, Japan. *Hukuoka Diabetic Clinic Group. J Diabet Complications.* 5(2 - 3): 155 - 6, 1991.
38. Reichard P, Rosenqvist U: Nephropathy is delayed by intensified insulin treatment in patients with insulin - dependent diabetes mellitus and retinopathy. *J. Intern. Med.* 226(2): 81 - 7, 1989.
39. Krolewski As, Barzilay J, Warram JH et al: Risk of early - onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes*, 41(4): 430 - 7, 1992.
40. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS et al: The epidemiology of diabetes complications study. IV. correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am. J. Epidemiol.* 133(4): 381 - 91, 1991.
41. Dodson PM, Gibson JM: Long - term follow-up and underlying medical conditions in patients with diabetic exudative maculopathy. *Eye*, 5: 699 - 703, 1991.
42. Wilson DM, Lvetscher JA: Plasma prorenin activity and complications in children with insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 323(16): 1101 - 6, 1990.
43. Klein BEK, Moss SE, Klein R: Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 13(1): 34 - 40, 1990.
44. Sunness JS: Pregnancy and retinal disease. In Ryan SJ (ed), *Retina*, The C.V. Mosby Co., St Louis Vol: 2, Chap 79: 1393 - 1403, 1995.
45. Rosenn B, Miodonik M, Kranias G: Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166(4): 1214 - 8, 1992.
46. Jovanovic - Peterson L, Peterson CM: Diabetic retinopathy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 34(3): 516 - 25, 1991.
47. Moloney JBM, Drury MI: The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol* 93: 745 - 56, 1982.
48. Klein BEK, Klein RK, Mever SM et al: Does severity of diabetic retinopathy predict pregnancy outcome? *Diabetic complications*, 2: 179 - 84, 1988.
49. Sunness JS: The pregnant woman's eye. *Surv. ophthalmol* 32: 219 - 38, 1988.
50. Stoessel KM, Liao PM, Thompson IT et al: Diabetic retinopathy and macular edema in pregnancy. *Ophthalmology* 98(Suppl): 146, 1991.
51. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE et al: Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. *Arch. Ophthalmol.* 104: 1806 -10, 1986.
52. Kitzmiller JL, Aiello LM, Kaldany A et al: Diabetic vascular disease complicating pregnancy. *Clin Obstet. Gynecol.* 24: 107 - 123, 1981.
53. Cruickshanks KJ, Vadheim CM, Moss SE et al: Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes before 30 year of age. *Diabetes*, 41(7): 879 - 85, 1992.
54. Stewart LL, Ross S et al: Genetic risk factors in diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 36(12): 1293 - 8, 1993.