Утицај дужине трајања diabetes mellitus-а на развој дијабетесне ретинопатије

Биљана Вељковић¹

Influence of Diabetes Mellitus Duration on Diabetic Retinopathy Development

Biljana Veljković

Сажетак: Циљ: Дијабетесна ретинопатија представља једну од најчешћих и најранијих компликација diabetes mellitus-а. Слепило је 25 пута чешће код дијабетичара него код опште популације и његова инциденца у Европи је 60-65 на 100.000 у популацији, годишње. Циљ рада јесте анализа повезаности дијабетесне ретинопатије са полом, старошћу, породичном предиспозицијом, дужином трајања и типом diabetes mellitus-а.

Метод: Истраживање је спроведено у Заводу за здравствену заштиту радника у Крагујевцу, у периоду 15. 11. 2009. до 15. 11. 2010. и обухватило је 135 испитаника. Експерименталну групу чини 90 испитаника са развијеном дијабетесном ретинопатијом, а контролну 45 испитаника оболелих од diabetes mellitus-а, али без развијене дијабетесне ретинопатије.

Резултати: У обе испитиване групе мушкарци чине две трећине пацијената. Позитивна породична предиспозиција је нађена код 68 пацијената (50,4%), од чега је 47 (69,1%) у експерименталној групи. Највише пацијената је старосне доби 51-60 година, а просечна старост испитаника контролне групе је 57,5, а експерименталне групе 60,1 година. Код контролне групе просечна дужина трајања diabetes mellitus-а износила је 11,7, а код експерименталне групе са дијабетесном ретинопатијом 14,4 година.

Закључак: Истраживање је показало да пол и породична предиспозиција не утиче на испољавање и развој дијабетесне ретинопатије. Старост испитаника, такође, не утиче

Summary: Objective: Diabetes retinopathy is one of the most common and earliest complications of diabetes mellitus. Blindness is 25 times more common at the diabetics than in common population and its incidence in Europe amounts to 60-65 at the population of 100.000 diabetics, yearly. The aim of this study is to analyse causality of the diabetes retinopathy with the sex, age, family predisposition, time of duration and type of the diabetes mellitus.

Method: Research was conducted at the Institute for the the workers health care, in Kragujevac, for period from 15th November 2009. to 15th November 2010. and involved 135 patients. Experimental group had 90 patients with progressive diabetes retinopathy and the other, control one, involved 45 patients with diabetes mellitus without progressive diabetes retinopathy.

Results: In both examined groups men make two thirds of patients. Positive family predisposition was found in 68 patients (50,4%), from which 47 (69,1%) were from experimental group. Most of patients were 51-60 years old, and average oldness is 57,5 years in control group and 60,1 years in experimental group. The average duration of diabetes in control group was 11,7 years and 14,4 years in experimental group.

Conclusion: Researching show that the sex and family predisposition don't influence to the manifestation and progres of the diabetes retinopathy. The age of the patients also doesn't influence to the manifestation of this complication. Time of duration diabetes mellitus inflences to the appearance of diabetes retinopathy. If the

1 Мр сц. др Биљана Вељковић, Застава - Завод за здравствену заштиту радника, Крагујевац.

на испољавање ове компликације. Дужина трајања *diabetes mellitus*-а утиче на појаву дијабетесне ретинопатије. Ако се дужина трајања болести повећа за једну годину, шанса за појаву дијабетесне ретинопатије се повећава 1,068 пута, односно за 6,8%.

Кључне речи: *Diabetes mellitus*, дужина трајања, дијабетесна ретинопатија.

Увод

Diabetes mellitus се данас убраја међу најчешћа ендокринолошка обољења са преваленцом у сталном порасту, нарочито у развијеним земљама света. Према подацима Светске здравствене организације, у 2006. години од *diabetes mellitus*-а боловало је најмање 170 милиона људи широм света. Инциденца је у наглом порасту, па се процењује да ће до 2030. године овај број бити удвостручен. У Србији је 2006. године регистровано 500.000 оболелих, што представља 6,7% популације. Ове чињенице су довеле до тога да се на Генералној скупштини Уједињених нација, одржаној 2006. године, једногласно усвоји Резолуција о дијабетесу. Први пут је једно незаразно обољење означено као глобални проблем који се третира попут инфективне епидемије. Епидемиолошка истраживања *diabetes mellitus*-а показују забрињавајућу тенденцију пораста инциденце ове болести, нарочито типа 2, па се може говорити и о пандемији ове болести. На епидемиологију *diabetes mellitus*-а тип 1, поред сезонских варијација, велики утицај има и географска дистрибуција, јер се са удаљавањем од екватора примећује изразит пораст преваленце од 0,3/1000 на југу (сем Малте) до 3/1000 на северу планете. У студији „Оптерећење хроничним незаразним болестима у Републици Србији – анализа постојеће ситуације” од свих поремећаја здравља, становништво Србије је највише оптерећено хроничним незаразним болестима. Водећи узроци смрти у нашој земљи готово су идентични водећим узроцима смрти у развијеним деловима света^{1, 2}. У Републици Србији у 2006. години, болести срца и крвних судова и малигни тумори чинили су преко три четвртине свих узрока смрти. У структури мор-

time of illness duration is prolonged for one year, chance for appearance diabetes retinopathy is increased for 1,068 time, more exactly 6,8%.

Key words: *Diabetes mellitus*, Duration time, Diabetes retinopathy.

талитета за 2,5% становништва разлог умирања су била компликације дијабетеса.

Да је *diabetes mellitus* веома озбиљан и комплексан здравствени проблем указује чињеница да је он најчешћи узрок слепила, а 20-25% болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом су дијабетичари. Дијабетичари имају 15-20 пута више ампутација стопала у односу на недијабетичаре; животни век оболелих краћи је за 8-10 година, а трудноћа жена са дијабетесом још увек има неповољан исход по плод.

Компликације *diabetes mellitus*-а могу бити акутне и хроничне. Акутне компликације су: дијабетесна кетоацидоза, хиперосмоларна хипергликемијска некетогена кома, лактатна ацидоза и хипогликемија. Хроничне компликације дијабетес меллитус-а су: дијабетесна ретинопатија, нефропатија, неуропатија, кардиомиопатија, дијабетесно стопало.

Дијабетесна ретинопатија представља једну од најчешћих и најранијих компликација *diabetes mellitus*-а. Почетне промене у виду микроанеуризми, микрохеморагија и тачкастих дегенеративних промена развијају се у пределу макуле, да би касније захватиле цело очно дно. Ове промене временом доводе до пролиферације глијалног ткива које у потпуности замењује нормално ткиво ретине. У почетку су промене вида и видног поља безначајне да би касније довеле до слепила.

Дијабетесну ретинопатију чешће виђамо код оболелих од *diabetes mellitus*-а тип 1 (40%)³ него код оболелих од *diabetes mellitus*-а типа 2 (20%). Најчешћи узрок слепила између 20 и 65 године живота је управо дијабетесна ретинопатија¹.

Клинички дијабетесна ретинопатија може да буде:

- „background“ (непролиферативна), у којој патолошки процес остаје интратетинално,
- препролиферативна, која има карактеристике пратеће пролиферативне болести и
- пролиферативна, код које се патолошки процес проширио на или изван површине ретине.

Код свих пацијената код којих постоји ретинопатија која угрожава вид (почевши од умерене пролиферативне дијабетесне ретинопатије) треба да се врши ласерфотокоагулација^{4, 5}.

Код пацијента са озбиљном препролиферативном или благом пролиферативном дијабетесном ретинопатијом треба спроводити строго праћење или већ започети ласер лечење⁶.

Фокална или модификована грид ласерфотокоагулација треба да се примењује код пацијената са фокалним клинички значајним макуларним едемом, али не и код пацијената са исхемичном макулопатијом^{5, 7, 8}.

Дифузна макулопатија треба да се третира ласером уколико се сумња да болест напредује^{7, 8}.

Фактори ризика за настанак дијабетесне ретинопатије су:

1. дужина трајања diabetes mellitus-a је најважнији фактор. Код оболелих од diabetes mellitus-a тип 1 након десет година болести 50% оболелих има дијабетесну ретинопатију, а након 30 година 90% њих, док се пре пубертета и након пет година болести ретко јавља. За разлику од diabetes mellitus-a тип 1 код оболелих од diabetes mellitus-a тип 2, 5% новооткривених болесника на првом прегледу већ има дијабетесну ретинопатију^{9, 10};
2. лоша метаболичка контрола је други фактор ризика за даљи развој и прогресију дијабетесне ретинопатије^{11 - 13};
3. трудноћа је некада праћена брзом прогресијом дијабетесне ретинопатије; предиспонирајући фактори су лоша контрола дијабета у трудноћи, брзо успостављање чврсте контроле над болешћу у раним фазама трудноће, развој пре-еклампије и дисбаланса телесних течности;
4. артеријска хипертензија, уколико је лоше контролисана, доводи до погоршања дијабетесне ретинопатије и развоја пролиферативне дијабетесне ретинопатије (ПДР) и код diabetes

mellitus-a тип 1 и код diabetes mellitus-a тип 2^{14, 15};

5. нефропатија доводи до погоршања дијабетесне ретинопатије; Лечење болести бубрега (трансплатација) може да доведе до побољшања ретинопатије и бољег одговора на фотокоагулацију^{16, 17};
6. пушење, гојазност и хиперлипидемија, физичка неактивност су, такође, фактори ризика за дијабетесну ретинопатију¹⁸.

Циљ рада

Циљ истраживања јесте испитивање утицаја дужине трајања diabetes mellitus-a на развој дијабетесне ретинопатије, при чему су као параметри узимани пол болесника, старост болесника, породична предиспозиција, дужина трајања болести и тип diabetes mellitus-a.

Пацијенти и методологија

Време и место истраживања: Истраживање је спроведено у једногодишњем периоду од 15. 11. 2009. до 15. 11. 2010. године, у Заводу за здравствену заштиту радника у Крагујевцу и Офталмолошкој клиници Клиничког центра у Крагујевцу.

Испитивана популација: Истраживање је обухватило 135 испитаника који су јављали на офталмолошки преглед. Формиране су експериментална и контролна група. Услов за улазак у експерименталну групу студије била је дијагностикована дијабетесна ретинопатија која представља хроничну компликацију diabetes mellitus-a. Ову групу је чинило 90 испитаника. Контролну групу су чинили испитаници са diabetes mellitus-om, али без компликација, и њих је било 45.

Општи протокол истраживања:

- Испитаницима је на Офталмолошкој клиници Клиничког центра у Крагујевцу и Офталмолошком кабинету Завода за здравствену заштиту радника у Крагујевцу урађен офталмолошки преглед фундуса ока. Код једног броја испитаника се приликом тог прегледа поставила дијагноза дијабетесне ретинопатије, а код

великог броја испитаника тај преглед је био контролни, јер је дијабетесна ретинопатија код њих била дијагностикована раније. Резултати прегледа су били, почевши од непролиферативне дијабетесне ретинопатије, благог, умереног и озбиљног степена, преко пролиферативне дијабетесне ретинопатије благог, умереног и озбиљног степена, до макулопатије.

- Увидом у медицинску документацију и узимањем анамнезе од испитаника дошло се до података о њиховој старости и полу, типу diabetes mellitus-a, дужини трајања болести и генетској предиспозицији.
- Статистичка анализа: За обраду резултата су коришћене следеће статистичке методе: дескриптивна статистика, мере централне тенденције (аритметичка средина и слично) и варијабилитета (SD), утврђивање дистрибуције података, Т-тест, χ^2 -тест, Fisher-ов тест, методе бинарне логистичке регресије.

Резултати

Анализа расподеле испитаника испитиваног узорка према полу показује већу заступљеност испитаника мушког пола. Разлика у учесталости испитаника мушког и женског пола у експерименталној и контролној групи није статистички значајна (χ^2 -тест; $p=0,347$). Мушкарци чине 69,1% експерименталне групе и 60,5% контрол-

не групе, док је жена са дијабетесном ретинопатијом било 39,5%, а без ње 30,9%. Дијабетесна ретинопатија се јавља код оба пола и не региструје се статистички значајан утицај пола на испољавање дијабетесне ретинопатије ($p>0,05$). Учесталост испитаника мушког пола у експерименталној и контролној групи није показала статистички значајну разлику (t - тест; $p=0,347$). Такође, учесталост испитаника женског пола није показала статистички значајну разлику између ове две групе испитаника. Статистичка обрада података у овој студији показала је да су пол и групе испитаника формирани на основу постојања дијабетесне ретинопатије међу собом независне ($p=0,344$), односно утицај пола на испољавање и развој дијабетесне ретинопатије није доказан (табела 1).

У испитиваном узорку који чине контролна и експериментална група заједно од diabetes mellitus-a тип 1 болује 9 испитаника (6,7%), при чему је 88,9% пацијената из експерименталне, а 11,1% пацијената из контролне групе. Од diabetes mellitus-a тип 2 болује 126 испитаника (93,3%), при чему је 65,1% пацијената из експерименталне групе (82), а 34,9% пацијената из контролне групе (44). Fisher-ов тест потврђује да су тип болести и групе одређене према дијабетесној ретинопатији независне ($p=0,271$) (табела 2).

Позитивна породична предиспозиција је нађена код 68 пацијената, што је 50,4% свих

Табела 1: Утицај пола на испољавање дијабетесне ретинопатије

Пол	Контролна група		Експериментална група		Укупно	
	Број	%	Број	%	Број	%
Мушки	30	66.7	67	74.4	97	71.9
Женски	15	33.3	23	25.6	38	28.1
Укупно	45	100	90	100	135	100

Табела 2: Утицај типа дијабетесне болести на испољавање дијабетесне ретинопатије

Тип болести	Контролна група		Експериментална група		Укупно	
	Број	%	Број	%	Број	%
DM тип 1	1	2.2	8	8.9	9	6.7
DM тип 2	44	97.8	82	91.1	126	93.3
Укупно	45	100	90	100	135	100

Табела 3: Утицај породичне предиспозиције на испољавање дијабетесне ретинопатије

Породична предиспозиција	Контролна група		Експериментална група		Укупно	
	Број	%	Број	%	Број	%
Постоји	21	46,7	47	52,2	68	50,4
Не постоји	24	53,3	43	47,8	67	49,6
Укупно	45	100	90	100	135	100

Табела 4: Утицај старости испитаника на испољавање дијабетесне ретинопатије

Групе	Број испитаника	Просечна старост	Стандардна девијација	p
Контролна	45	57.5556	4.8503	0.084
Експериментална	90	60.1333	9.2932	

Табела 5: Утицај дужине трајања diabetes mellitus-а на испољавање дијабетесне ретинопатије

Године трајања болести	Контролна група	%	Експериментална група	%
0-5	10	22.22	16	17,78
6-10	16	35.55	14	15,56
11-15	13	28,89	21	23,33
16-20	4	8,89	19	21,11
21-25	1	2,22	10	11,11
26-30	1	2,22	8	8,89
преко 30	0	0	2	2,22
Укупно	45	100	90	100

пацијената, од чега је 69,1% у експерименталној групи (47 пацијената), док је 30,9% у контролној групи (21 пацијент). Негативну породичну предиспозицију има 67 пацијената (49,6%), од чега је 64,2% у експерименталној групи, а 35,8% у контролној групи. Применом χ^2 -теста показује се да су породична предиспозиција и групе одређене према дијабетесној ретинопатији независне ($p=0,543$). По питању породичне предиспозиције између експерименталне и контролне групе испитаника није нађена статистички значајна разлика и није доказан њен утицај на испољавање и развој дијабетесне ретинопатије ($p>0,05$) (табела 3).

Просечна старост испитаника контролне групе је $57,55\pm 4,85$ а експерименталне групе $60,13\pm 9,29$. Разлика у годинама између експерименталне и контролне групе није статистички значајна (t-тест; $p=0,084$). Добијена вредност t-теста нас наводи на закључак да годи-

Графикон 1: ROC крива - маркер дијабетесне ретинопатије у односу на дужину трајања болести

не старости не утичу на развој дијабетесне ретинопатије (табела 4).

Код контролне групе испитаника просечна дужина трајања diabetes mellitus-а износила је $11,71 \pm 5,85$ година, а код испитаника експерименталне групе где је откривена дијабетесна ретинопатија $14,40 \pm 7,68$ година. Резултат t-теста показује да је разлика у дужини трајања болести између експерименталне и контролне групе статистички значајна (t-тест; $p=0,026$). Експериментална група има у просеку већу дужину трајања болести која самим тим утиче на развој дијабетесне ретинопатије (табела 5).

Применом ROC криве показано је да дужина трајања болести може да буде маркер за дијабетесну ретинопатију ($r=0,607$; $p=0,044$). Cut off је 14,5, сензитивност 0,511, а специфичност 0,733. Између дужине трајања болести и дијабетесне ретинопатије нађена је статистички значајна корелација ($r=0,66$; $p=0,02$). Подаци добијени применом ROC curve (Cut-off=14,50; сензитивност 0,511, а специфичност 0,733) дужину трајања болести дефинишу као маркер за дијабетесну ретинопатију. Бинарна логистичка регресија такође показује да појава дијабетесне ретинопатије зависи и од дужине трајања diabetes mellitus-а ($p=0,032$). Количник ризика (odds ratio) за дужину трајања болести је 1,068. Ако се дужина трајања болести повећа за једну годину, шанса за појаву дијабетесне ретинопатије се повећава 1,068 пута, односно за 6,8%, под условом да се друге променљиве не мењају (графикон 1).

Дискусија

Дијабетес, који у неким случајевима може да буде смртоносна болест, погодио је 246 милиона људи широм света, а очекује се да ће од те болести до 2025. године оболети 380 милиона људи, показују предвиђања Међународне дијабетичке федерације. Године 2005. било је приближно 15.000 нових случајева обољења у Европи. Ако се те тенденције потврде, предвиђа се 24.400 нових случајева 2020. године, уз двоструко већи број обољења деце млађе од пет година. Укупан број случајева дијабетеса типа 1 код деце млађе од 15

година у Европи порастао би са 94.000 (2005) на 160.000 (2020), што је скок од невероватних 70%¹⁹.

Најчешћи узрок слепила код радно способне популације старости од 20 до 65 година јесте diabetes mellitus¹. Слепило је 25 пута чешће код дијабетичара него код опште популације и његова инциденца у Европи је 50 до 65 на 100.000 у популацији дијабетичара годишње^{2, 20, 21}. Код оболелих од diabetes mellitus-а тип 1 компликације пролиферативне дијабетесне ретинопатије су најчешћи узрок оштећења вида. Код оболелих од diabetes mellitus-а тип 2 узрок слабог вида је углавном дијабетесна макулопатија, при чему ови пацијенти имају и двоструко већи ризик од појаве катаракте^{22, 23}, а лоша гликемијска контрола тај ризик још и повећава^{24, 25}.

Око 40% оболелих од diabetes mellitus-а тип 2 у тренутку постављања дијагнозе основне болести има већ развијену дијабетесну ретинопатију, а 4 до 8% тих људи има и значајно оштећен вид^{26, 27}. Diabetes mellitus тип 1 откривен у препубертетском узрасту развија дијабетесну ретинопатију врло брзо након почетка пубертета. Откривена болест у постпубертетском узрасту до дијабетесне ретинопатије доводи у просеку за 3,5 године. Како су наши пацијенти углавном преко 40 година старости и већина пацијената је са дијабетесом тип 2 (скоро девет десетина), то је потребно посебно испитати пацијенте са типом 1, јер је у обе испитиване групе био недовољан узорак испитаника, који би дао значајнији одговор. Просечна старост испитаника експерименталне групе у овој студији износи 60,1, а контролне групе 57,6. Разлика у годинама између контролне и експерименталне групе није статистички значајна, тако да старост испитаника, такође, не можемо да повежемо са испољавањем дијабетесне ретинопатије, а добијени резултати се поклапају са добијеним резултатима других студија, као што је она у Великој Британији²⁷.

Иако између позитивне породичне предиспозиције не постоји статистички значајна корелативна веза, те између контролне и експерименталне групе није нађена статистичка значајност, то се да приметити да је позитив-

на породична predispozicija у обрнутом односу код експерименталне и контролне групе. У експерименталној групи преовлађују пацијенти који имају позитивну породичну predispoziciju, док у контролној групи преовлађују пацијенти који немају породичну predispoziciju.

Етиологија дијабетесне ретинопатије је веома комплексна и зависи од међусобног дејства многобројних чинилаца које називамо факторима ризика. Према Левићу, факторе ризика можемо да дефинишемо као стања или обољења која у дужем временском периоду доводе до таквих патофизиолошких промена које значајно повећавају апсолутни ризик (вероватноћу) за настанак одређене болести. Данас је идентификован велики број фактора ризика за настанак дијабетесне ретинопатије попут лоше гликемијске контроле^{11, 12, 13}, повишеног крвног притиска^{14, 15}, повишених триглицерида¹⁶, дужине трајања дијабетеса^{9, 10}, али постоји мишљење да је синергичко дејство више фактора ризика много опасније, те у том правцу треба базирати даља истраживања^{28, 29}.

Закључак

Дијабетесна ретинопатија је несумњиво једна од најзначајних компликација дијабетеса, јер води ка трајном губитку вида. Хормонални

статус мушкараца и жена дефинитивно не утиче на развој ретинопатије и она се подједнако јавља код оба пола. Такође, старост испитаника не утиче значајно на испољавање дијабетесне ретинопатије. Тип дијабетеса нема значајног утицаја на испољавање дијабетесне ретинопатије. Истовремено, на основу свега изнетог, истраживање је несумњиво доказало корелативну везу између дужине трајања шећерне болести и појаве и развоја дијабетесне ретинопатије, јер са дужином трајањем болести расте и шанса за њен развој. Здравствена едукација оболелих, праћење биохемијских параметара, редовне контроле, промена стила живота, одреднице су које засигурно могу утицати на каснију појаву дијабетесне ретинопатије и зато је рад у примарној здравственој заштити јако битан. Предложене мере превенције би биле редовне контроле група са више ризикофактора, редовни офталмолошки прегледи пацијената који имају вишегодишње трајање дијабетеса, нарочито после 10 година од почетка болести. Како је истраживање спроведено на малом узорку, то је потребно проширити даља истраживања, како по хоризонтали, тако и по вертикали, како би се узели у обзир сви ризикофактори, као и њихова међусобна интеракција, као и пацијенти којима се ретинопатија дијагностикује као први симптом, а накнадним скринингом се утврдило постојање шећерне болести.

Литература

1. Böker T: Diabetic Retinopathy: Overview and Epidemiological Approach. Focus on Diabetic Retinopathy 1995; 2: 57-8.
2. Comack TG, Grant B, Macdonald MJ, Steel J, Campbell IW: Incidence of blindness due to diabetic eye disease in Fife 1990-9. Br J Ophthalmol 2001; 85: 354-6.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE: Visual impairment in diabetes. Ophthalmology 1984; 91: 1-9.
4. No authors listed. Diabetic Retinopathy Study Research Group. DRS group 8: photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 1981; 88: 583-600.
5. No authors listed. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no.4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. In Ophthalmol Clin 1987; 27: 265-72.
6. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy. Preferred Practice Pattern by the American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 1993.
7. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no.1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-1806.
8. Olk RJ: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology 1986; 93: 938-950.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: 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 1984; 102: 527-32.

10. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: 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* 1984; 102: 520-6.
11. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
12. No authors listed. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-86.
13. No authors listed. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.
14. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
15. Bajović LM: Arterijska hipertenzija u diabetes mellitus-u. *Medicus* 2000, 1(2): 35-38.
16. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12: 482-7.
17. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1243-8.
18. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al: Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-52.
19. Cardwell CR, Carson DJ, Yarnell J, Shields MD, Patterson CC: Atopy, home environment and the risk of childhood-onset type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(3 Pt 1): 191-6.
20. Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M: Incidence of blindness in relation to diabetes. A population – based study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1147-53.
21. Rhatigan MC, Leese GP, Ellis J, Ellingford A, Morris AD, Newton RW, Roxburgh ST: Blindness in patients with diabetes who have been screened for eye disease. *Eye* 1999; 13: 166-9.
22. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Connell AM, Hyman L, Schachat A: Diabetes, hypertension and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. *Ophthalmol* 1999; 106: 35-41.
23. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG, Wans JJ: Diabetes, fasting blood glucose and age related cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7: 103-14.
24. Klein BE, Klein R, Lee KE: Diabetes, cardiovascular diseases, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 782-90.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
26. No authors listed. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
27. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC: United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 297-303.
28. Körner F: Diabetic retinopathy - pathophysiological knowledge and modern treatment methods. *Ther Umsch* 2001; 58(1): 41-7.
29. Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY: Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(2): 137-41.
30. Doft BH, Blankenship G: Retinopathy risk factor regression after laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91(12): 1453-7.
31. Witkin SR, Klein R: Ophthalmologic care for persons with diabetes. *JAMA* 1984; 251(19): 2534-7.
32. Saxena S, Jalali S, Meredith TA, Holekamp NM, Kumar D: Management of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48(4): 321-30.