

Diyabetik Retinopatisi Olmayan Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Santral Retina Kalınlığının Optik Koherans Tomografi ile Değerlendirilmesi

İsa YUVACI*, Yudum YÜCE*, Ali AKAL**, Emine PANGAL*, Ahmet GÜLHAN**, Mustafa ATAS*
Süleyman DEMİRCAN*

ÖZET

Amaç: Diyabetik retinopatisi (DR) olmayan tip 2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda, santral retinal kalınlığın DM'un süresi, glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyesi, kullanılan ilaç tipinden etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde düzenli takipleri yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak araştırıldı. DR gelişmemiş DM'li 70 hastanın 130 gözü çalışmaya dahil edildi. Benzer demografik özellikleri olan, hiçbir oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı 70 gönüllünün 140 gözü kontrol grubuna alındı. Her iki grubun optik koherans tomografi (OKT) cihazı ile ölçülen santral retinal kalınlık (SRK) değerleri kıyaslandı. Sonuçlar, SPSS istatistik yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol ve diyabetik grupların her ikisinde çalışmaya alınan 70 hastanın 31'i erkek (%44), 39'u kadındı (%56). Diyabetik grupta ortalama yaş $53,52 \pm 10,15$; ortalama HbA1c düzeyi $8,47 \pm 1,99$; ortalama kan şekerleri $188,76 \pm 72,73$ mg/dl; ortalama SRK değerleri $217,68 \pm 15,48$ μ m olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise ortalama yaş $52,79 \pm 10,73$ ve ortalama SRK $218,08 \pm 14,38$ μ m olarak ölçüldü. Hastaların ortalama DM süresi; 6,75 yıl olarak bulundu. Oral Anti Diyabetik (OAD) kullananlarda, SRK $221,14$ μ m, insülin kullananlarda SRK $213,52$ μ m olarak ölçüldü.

Sonuç: Kontrol grubu ile diyabetik grup arasında SRK açısından anlamlı fark izlenmedi. Diyabetin süresinin ve HbA1c düzeyinin SRK'ya etkisinin olmadığı, insülin kullanan hastaların OAD kullanan hastalara göre istatistiksel olarak daha ince SRK değerine sahip olduğu anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik retinopati, Santral retinal kalınlık, Optik koherans tomografi

Evaluation of Central Macular Thickness with Optical Coherence Tomography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Without Retinopathy

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate whether there are any relationships between the central retinal thickness and the duration of diabetes, glycosylated hemoglobin (HbA1c) level or type of antidiabetics in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy.

Materials and Method: The study was conducted between January 2011 - December 2012. 130 eyes of 70 type 2 diabetic patients without DR and 140 eyes of 70 healthy individuals with similar demographic characteristics were included in this study. The central retinal thickness of both groups was measured with optical coherence tomography. Duration of diabetes, glycosylated hemoglobin (HbA1c) level and type of antidiabetic were recorded in diabetic patients. Results were evaluated through the SPSS program.

Results: Both the diabetic group and the control group include 31 (44%) males and 39 (56%) females (the average age was 53.52 ± 10.15 and 52.79 ± 10.73 , respectively), the mean serum glucose level, HbA1c level and the central retinal thickness of the diabetic group were 188.76 ± 72.73 , 8.47 ± 1.99 and $218.08 \pm 14.38 \mu$ m, respectively. The central retinal thickness was 221.14μ m in patients taking oral antidiabetic and 213.52μ m in patients taking insulin.

Conclusion: There was no statistical differences in the central retinal thicknesses between the patients group and the control group. The central retinal thickness of patients using insulin was lower than patients taking oral antidiabetics.

Keywords: Diabetic retinopathy, Central retinal thickness, Optik coherens tomography

* Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri. **Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma Adresi: İsa Yuvacı, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri. e posta: mdisay@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.03.2014 Kabul Tarihi: 14.07.2014

Giriş

İnsülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokular tarafından insülin hormonuna karşı gösterilen direnç nedeniyle gelişen DM; vücutta hemen hemen tüm organların etkilendiği bir hastalıktır.

Tüm diyabetiklerin %90'ından fazlasında yaşamlarının herhangi bir döneminde DR gelişir. Diyabetiklerin, diyabetik olmayanlara oranla 25 kat daha fazla körlük riskine sahip oldukları belirtilmiştir.¹ DR'ye bağlı bulgular klinik olarak gelişmeden, retina damar yapısında perisit kaybı, bazal membran kalınlaşması, endotel

kaybı gibi histopatolojik bulgular oluşur. Deneysel DM modellerinde hasarın öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve müller hücrelerinde olduğu, bunun da apoptozisle sonuçlandığı gösterilmiştir.² DR'ye bağlı fonksiyonel kayıplar gelişmeden gerekli önlemleri almak, koruyucu tıbbın amaçlarından biridir.

Optik koherans tomografi; girişimsel olmayan, kısa sürede sonuç alınabilen, objektif yoruma imkan sağlayan, yüksek çözünürlükte analiz yapabilen, etkin bir tanı aracıdır.^{3,4} Bu özelliklerinden dolayı OKT, maküla kalınlığının ölçülmesi ve maküla ödeminin tespitinde kullanılabildiği gibi aynı zamanda maküla ödeminin tedaviye verdiği cevabının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.⁵⁻⁷ OKT'nin bu avantajları sayesinde henüz klinik olarak retinada değişikliklerin olmadığı DM'lular da, retina sinir liflerinin, koroidin ve maküler alanın hastalıktan ne kadar etkilendiğini inceleyen çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.^{8,9}

Biz de çalışmamızda, kliniğimizde düzenli takipleri yapılan ve henüz DR gelişmemiş, tip 2 DM'lu hastalarda SRK'nın, glikozile hemoglobin seviyesine (HbA1c), diyabetin süresine, kullanılan ilaçlara (oral antidiyabetik veya insülin) göre değişip değişmediğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde, Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında düzenli takipleri yapılan, tip 2 DM'lu hastalarda, OKT ile SRK ölçümünün, diyabetin süresi ve HbA1c seviyesi, hasta ilaç kullanımı ile ilişkisi geriyeye dönük olarak araştırıldı. Çalışmaya 70 hastanın 130 gözü alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; DM'ü olan fakat DR olmayan, refraksiyon değerleri +3 ile -3 arası olan, düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile 0,7 veya daha ileri seviyede olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya alınmama kriterleri ise; diyabetik retinopatisi olmak, glokomu olmak, retinal vasküler veya maküler hasar yapan patolojileri olmak, daha önce göz içi cerrahisi veya intravitreal enjeksiyon geçirmiş olmak, görüntü almaya engel olacak derecede kataraktı olmak, +3 ve -3'ten daha yüksek refraksiyon bozukluğu olmak veya açıklanamayan görme azalması olmak şeklinde belirlendi. Kontrol grubu, Aralık 2103-Şubat 2014 tarihleri arasında göz polikliniğine başvuran, benzer demografik özellikte, hiçbir oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan sağlam hasta grubundan seçilmiştir.

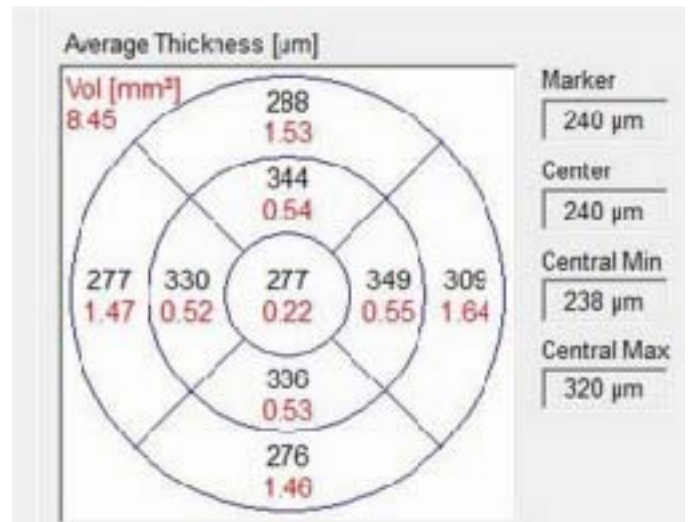
Tüm hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçülmüştür. Biyomikroskop ile ayrıntılı ön segment muayeneleri yapılmıştır. Applanasyon tonometri ile göz içi basınçları (GİB) ölçülmüştür. %1'lik tropikamid (Tropikamid®) damlatılarak pupil dilatasyonu sağlandıktan sonra biyomikroskop ile nonkontakt +90 D lens kullanılarak göz dibi muayeneleri yapılmıştır.

Santral retinal kalınlık, spektral domain çekim yapan SD-OKT (Spectralis, Heidelberg Engineering; Heidelberg, Almanya) ile deneyimli tek bir teknisyen tarafından ölçüldü (Resim 1). Cihazın retina kalınlık protokolü seçildikten sonra, santral retinal alan Diyabetik Retinopati Çalışma Grubu (ETDRS) tarafından tarif edilen 9 bölgeye ayrıldıktan sonra çekim yapıldı¹⁰ (Resim 2). SRK'nın; diyabetin süresi, HbA1c düzeyi, kullanılan ilaçlar ile bağlantısı araştırıldı.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 istatistik programı, t-testi (2-independent t-test) ve varyans analizi (one-way ANOVA) testleri kullanılmıştır.



Resim 1: Çekim aşamasında bir hastaya ait maküler optik koherans tomografi görünümü



Resim 2: Bir hastaya ait ETDRS'ye göre 9 kadrana ayrılmış optik koherans tomografi görüntüsü

Bulgular

Kontrol ve diyabetik grupların her ikisinde çalışmaya alınan 70 hastanın 31'i erkek (%44,28), 39'u kadındı (%55,71). Diyabetik grupta ortalama yaş 53,52±10,15, ortalama HbA1c düzeyi 8,47±1,99 olarak ölçüldü. Ortalama kan şekerleri 188,76±72,73 mg/dL, ortalama SRK değerleri 217,68±15,48 µm olarak ölçüldü. Hastaların ortalama DM' lu olma süreleri; 6,75 yıl olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 52,79±10,73 ve ortalama SRK 218,08 ±14,38 µm olarak ölçüldü. Hastaların ve kontrol gru-

bunun demografik özellikleri tablo 1'de verilmektedir. SRK, hastaların diyabet sürelerine, HbA1c seviyelerine, kullandıkları ilaçlara göre alt gruplara ayrılarak da değerlendirildi.

Hastaların diyabetli olarak geçirdikleri süreler göz önüne alınarak yapılan alt grup analizlerinde; 0-4 yıl arası olanlarda SRK 219,41 μ m, 5-9 yıl olanlarda 216,45 μ m, 10 yıldan daha fazla olanlarda ise 216,13 μ m olarak ölçüldü. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Hastalar HbA1c düzeylerine göre ayrıldığında; 6,5 ve altı olanlarda SRK 220,00 μ m, 6,5-8 arası olanlar 213,65 μ m, 8-9,5 arası olanlar 219,87 μ m, $>9,5$ olanlar ise 218,02 μ m olarak ölçüldü. Bu ölçümlerde çıkan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar kullandıkları ilaçlara göre oral anti diyabetik (OAD) kullananlar ve insülin kullananlar şeklinde ayrıldığında; SRK, OAD kullananlarda 221,14 μ m, insülin kullananlarda SRK 213,52 μ m ve olarak ölçüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tartışma

Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı, başlıca diyabetin tipi, diyabetin başlama yaşı ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Hipergliseminin uzun süre devam etmesi ile vasküler endotelyal hasar gelişmekte, böbrek hastalığı, sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik faktörler ile de DR gelişimi hızlanmaktadır.¹¹ Hammes ve ark.² diyabetik kobaylarda yaptıkları çalışmada, hasarın öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve Müller hücrelerinde olduğunu, bunun da apoptozisle sonuçlandığını göstermişlerdir. Postmortem insan gözlerinde ve diyabetik ratlarda yapılan bir diğer çalışmada ise iç pleksiform, iç nükleer tabaka ve ganglion hücrelerinde nöral hücre apoptozisi gösterilmiştir.¹² Aynı çalışmada diyabetin çok erken aşamalarında dahi nöral hücre apoptozisinin tetiklendiği saptanmıştır.

Proliferatif retinopatiye bağlı komplikasyonlar ve diyabetin her tipinde görülebilen maküler ödem, DR'ye bağlı görme kaybının en önemli nedenleridir. Görme seviyesinin etkilenmesi ise daha çok santral foveal tutulumla ilişkilidir.^{13,14}

Santral retinal bölge veya retina sinir lifi tabakasında oluşan değişikliklerin, DR taramasında kullanılıp kullanılmayacağı konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Suugimoto ve ark.⁸ yaptığı çalışmada DR olmayan gözlerde SRK'nın üst kadranda arttığını, retinal sinir lifi kalınlığının ise azaldığını saptamışlardır. Bunun klinikte erken hasarların tanınmasında faydalı olabileceğini göstermişlerdir.

Browning ve arkadaşları,¹⁵ DR olmasına rağmen maküla ödemi

olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada, OKT ile ölçülen SRK'ı değerlendirilip, etkileyen faktörlere bakmış,¹⁷ aylık takip sonucunda çıkan değerlerin maküler ödem olan veya maküler ödem olmayan gözlerden farklı olmadığını ortaya koymuşlardır. Maküler ödem takibinde başlangıçtan %10 veya daha fazla olan artışların gerçek artış olarak dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

Bressler ve arkadaşları,¹⁶ DR olmayan veya çok hafif DR olan gözlerde maküla kalınlıklarını normal ölçümlerle kıyaslamışlardır. Sonuçta makular kalınlığının normal bireylerden istatistiksel olarak farklı olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda DM'lu hastalarda SRK 217,68 μ m iken, bu değer kontrol grubunda 218,08 μ m olarak bulundu. Bu sonuç Bressler ve ark.¹⁶'nın bulgularına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda yalnızca DR bulgusu olmayan hastalar çalışmaya alınmışken, Bressler ve ark.¹⁶ hafif DR bulguları olan kişileri de çalışmaya almıştır. DR bulgusu olmayan tip 2 DM'lu hastalarda çalışma yapan Demir ve ark.¹⁷'da benzer şekilde, SRK'nın DM'lularda normal kişilerden farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Uzun dönem hiperglisemi takibi için kan HbA1c düzeyi iyi bir göstergedir. Çalışmamızda ortalama HbA1c düzeyi 8,49 olarak bulundu. Yapılan alt grup analizinde HbA1c $<6,5$ olanlarda SRK 220,00 μ m, 6,5-7,9 olanlarda 213,65 μ m, 8,0-9,4 olanlarda 219,82 μ m ve $>9,5$ olanlarda ise 218,02 μ m olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak HbA1c düzeyi ile SRK arasında bir anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,864$). Demir ve ark.¹⁷ da benzer şekilde yükselmiş HbA1c ile SRK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterememiştir. Farklı olarak Chou ve ark.¹⁸ HbA1c seviyelerinin 8 ve üstü olduğu değerlerin SRK'da kalınlaşma ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine Moon ve ark.¹⁹ yüksek HbA1c düzeyinin veya HbA1c dalgalanmalarının maküler kalınlıktaki artışla bağlantılı olduğunu vurgulamışlardır. Yeung ve ark.²⁰ tip 1 ve tip 2 DM'lu kişilerde 10 yıl ve daha fazla süreli takiplerinde maküler ödem olmasa bile HbA1c düzeyinin makular kalınlıkla bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Chou ve ark.¹⁸, HbA1c düzeyinin 8 ve üzeri olmasının, DR'li hastalarda maküler kalınlık artışı ile orantılı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda yüksek değerdeki HbA1c düzeyine sahip hastalarda, SRK değerleri normal sağlıklı göz değerlerinden yüksek bulunsada (HbA1c düzeyi 8 ve üstü olanlarda 218,88 μ m), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Seçilen hasta sayısı, bölge farklılıkları, hastaların daha kısa veya uzun süreli takip değerleri bu sonuçta etkili olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların DM süreleri göz önüne alınarak yapılan alt grup analizinde; 0-4 yıl arası olanlarda SRK 219,44 μ m, 5-9 yıl arası olanlarda 216,45 μ m ve >9 yıl olanlarda ise 216,13 μ m olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,637$). Demir ve ark.¹⁷ yaptıkları çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda SRK'nın DM'un süresinden etkilenmediğini göstermiş-

Tablo 1: Hastalara ve kontrol grubuna ait ortalama veriler

	Erkek	Kadın	Ort. Yaş	Ort. Srk	Ort.HbA1c	Ort Kş
Çalışma	31	39	53,52±10,15	217,68±15,8	8,47±1,99	188,76±72,73
Kontrol	31	39	52,78±10,73	218,08±14,38	5,06±0,26	92,02±2,74
P			0,9	1,21	0,02	0,02

lerdir. Bizim sonuçlarımız da bu bulgularla benzerdir. DM'un düzenli kontrolü ile maküler fonksiyonun bozulması engellendiğinden ya da yavaşladığından DR gelişimi gecikmektedir.

Çalışmaya alınan hastalar kullandıkları ilaçlara göre; OAD kullananlar ve insülin kullananlar şeklinde alt gruplara ayrıldı. Bu grupların SRK'ları OAD kullananlarda 221,14 µm iken, insülin kullananlarda bu sonuç 213,52 µm olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). Bu sonuç tesadüfi olabileceği gibi, insülin kullanan hastaların kan şekeri düzeylerini daha titiz takip etmeleri ile de ilişkili olabilir. Ayrıca Tip 2 DM'lu hastaların insülin kullanımı için daha uzun süre diyabetli olmaları ihtimali göz önünde bulundurulunca, hücrel apoptozise bağlı

mikro düzeyde incelmeyeyle ilişkili olabileceği de akılda tutulmalıdır. Literatürde, tip 2 DM'lularda kullanılan ilaç gruplarında SRK ölçümünün yapıldığı bilinen bir çalışma olmadığından, geniş serili, prospektif çalışmalar daha net bilgi verici olacaktır.

Sonuç olarak; çalışmamızda tip 2 DM'u olan, DR'si olmayan hastalarda SRK'nın diyabetin süresi, HbA1c düzeyine göre incelendiğinde normal kişilerden istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı görüldü. DM'lu hastalarda insülin kullananların, OAD kullananlara göre ve sağlıklı bireylere göre daha ince SRK'ya sahip oldukları izlendi. DM'nun komplikasyonu olan DR taramasında SRK kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi amacıyla daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;78:58-61.
2. Hammes HP, Federof HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillar pathology in experimental diabetes. *Mol Med* 1995;1:527-34.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
4. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Satman H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993;116:113-4.
5. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102(2):217-29.
6. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(8):1019-29.
7. Oral D, Atmaca LS. Optik koherens tomografi. *T Klin J Ophthalmol* 2001;10:34-40.
8. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219(6):379-85.
9. Kırkkaya E, Menteş J, Erakgün T. Diyabetik Retinopatisi Olmayan Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Optik Koherens Tomografi ile Maküler Kalınlık ve Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümleri, *Retina-Vitreus* 2010;18(4):297-304.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report No. 7: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. *Ophthalmology* 1991;98:741-56.
11. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Durukan AH, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47(3):164-74.
12. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102(4):783-91.
13. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X: Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS2) Study Group. Diabetic macular oedema and visualloss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol* 2009;87:709-713.
14. Sakata K, Funatsu H, Harino S, Noma H, Hori S: Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:2061-9.
15. Browning DJ, Fraser CM, Propst BW. The variation in optical coherence tomography-measured macular thickness in diabetic eyes without clinical macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:889-93.
16. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, Danis RP, Elman MJ, Friedman SM, Glassman AR, Gross JG, Li HK, Murtha TJ, Stone TW, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):894-901.
17. Demir M, Oba E, Dirim B, Ozdal E, Can E. Central macular thickness in patients with type 2 diabetes mellitus without clinical retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2013;13:11.
18. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, Lai CH, Kuo CN: Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond)* 2009;23:1360-3.
19. Moon SW, Kim HY, Kim SW, Oh J, Huh K, Oh IK: The change of macular thickness measured by optical coherence tomography in relation to glycemic control in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:839-48.
20. Yeung L, Sun CC, Ku WC, Chuang LH, Chen CH, Huang BY, et al: Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010;88:753-8.