

Diabetische Retinopathie und Makulopathie nehmen zu

Ein Update zu Ursachen und Folgen des Diabetes mellitus an den Augen

Die Zahl der Patienten, die an einem Diabetes mellitus leiden, wird in den nächsten Jahrzehnten erheblich zunehmen, und damit auch die Zahl derjenigen, die in der Folge der Erkrankung eine Sehbehinderung entwickeln. Der folgende Beitrag behandelt wesentliche Faktoren diabetischer Sehstörungen, zeigt die präventive Bedeutung der Einstellung von Blutzucker, Blutdruck und Lipiden und skizziert die aktuellen Therapieoptionen.

Justus G. Garweg

MERKSÄTZE

- ❖ Die Prävalenz von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus, insbesondere des Typs 2, dürfte sich in den nächsten 20 Jahren verdoppeln. Eine diabetische Retinopathie mit bis zu 29 Prozent und Makulopathie mit bis zu 18 Prozent sind häufige Komplikationen.
- ❖ Sehstörungen sind ein Spätsymptom der bereits fortgeschrittenen Augenbeteiligung. Die Prävention, nicht die Therapie von Sehstörungen, ist entscheidend für eine langfristige Erhaltung der Sehfunktion.
- ❖ Eine konsequente Behandlung auch der vaskulären Begleiterkrankungen (Hypertonus und Arteriosklerose infolge der Dyslipidämie) kann das Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen im Allgemeinen sowie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie um Jahre hinauszögern und ist damit als kosteneffiziente Präventivmassnahme anzusehen.
- ❖ Moderne pharmakologische Therapieoptionen ermöglichen – dies allerdings mit einem für die Patienten recht hohen Aufwand – eine Stabilisierung der Sehfunktion oft auch noch bei fortgeschrittenen diabetischen Veränderungen.
- ❖ Nur die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Nephrologen, Angiologen, Ophthalmologen und Hausärzten kann eine Prävention und Progressionskontrolle diabetischer Sekundärerkrankungen erreichen.

Nach WHO-Schätzungen lag die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus (DM) im Jahr 2000 bei 2,8 Prozent und wird bis 2030 auf 4,4 Prozent ansteigen (1). Damit wird die Zahl der Diabetiker von derzeit circa 228 auf 366 Millionen ansteigen und sich in den nächsten 15 Jahren auch die Zahl der Patienten mit einer diabetesbedingten Sehbehinderung verdoppeln. Die Augenbeteiligung bei Diabetes (diabetische Retinopathie [DRP]) und diabetische Makulopathie [diabetisches Makulaödem = DME]) ist die wichtigste Ursache für einen Visusverlust und Erblindung bei Patienten im arbeitsfähigen Alter (20- bis 65-jährige). Eine diabetische Retinopathie findet sich bei jedem dritten Patienten mit Diabetes, in der Schweiz sind nach BAG-Schätzungen bis zu 5 Prozent aller Männer und 4 Prozent der Frauen betroffen. Unter den über 40-jährigen Patienten beträgt der Anteil mit diabetischer Retinopathie weltweit bis zu 40 Prozent, darunter 8,2 Prozent mit visusrelevanter diabetischer Makulopathie (2, 3).

Die Rolle der Komorbidität für den Verlauf des Diabetes

Ein Grossteil der sehr komplexen Pathophysiologie des Diabetes mellitus ist nach wie vor unklar. Erhöhte Blutzuckerwerte als Biomarker der Schwere der Stoffwechselstörung sind grundsätzlich prädiktiv für den langfristigen klinischen Verlauf der Erkrankung, reichen jedoch nicht aus, um im Einzelfall klinischen Verlauf und Komplikationen zu erklären. Denn selbst eine perfekte Blutzuckereinstellung kann zwar den Zeitpunkt von Komplikationen beeinflussen, das Fortschreiten der offensichtlich multifaktoriellen Erkrankung jedoch nicht verhindern (4, 5). Andere, unter anderem genetische und ethnische Faktoren sowie Ernährung und Lebensgewohnheiten haben mindestens eine katalysierende Wirkung (6–8). Folglich lassen sich auch das Auftreten und die Schwere einer diabetischen Retinopathie (DRP) nicht vorhersagen. Während die DRP Ausdruck einer fortgeschrittenen mikrovaskulären Schädigung ist, kann die diabetische Makulopathie auch ohne offensichtliche retinale mikrovaskuläre Veränderungen auftreten, weshalb dann eine angiografische Standortbestimmung sinnvoll ist. Mikrovaskuläre Veränderungen sind bei Diagnosestellung bereits bei knapp 18 Prozent der Typ-2-Diabetiker zu finden. Das bedeutet, dass vermutlich die Diagnose in bis zu einem Fünftel der Fälle Jahre bis Jahrzehnte nach Beginn der Stoffwechselerkrankung gestellt wird.

Frühe systemische Prävention

Die mikrovaskulären Veränderungen an Augen und anderen Organen korrelieren mit der Dauer und Schwere des

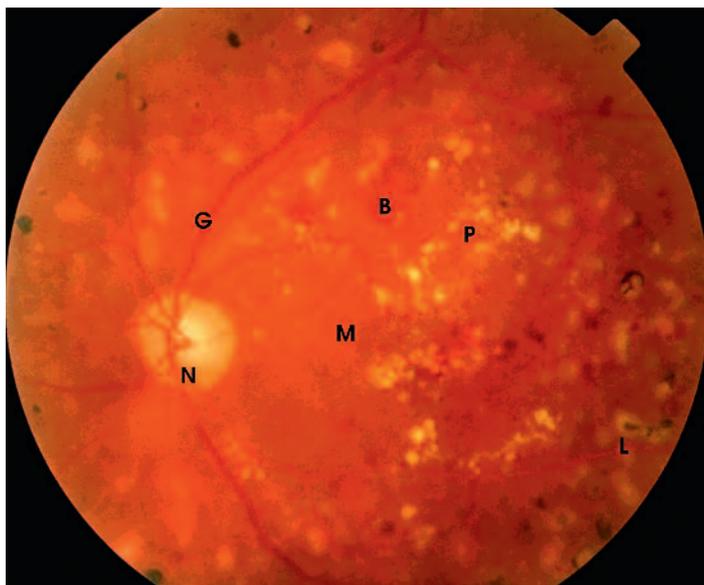


Abbildung 1a: Fortgeschrittene diabetische Retinopathie und Makulopathie: B = Blutung, P = Protein- und Lipidablagerung, L = Laserherd, N = N. opticus, G = Gefäße, M = Makula

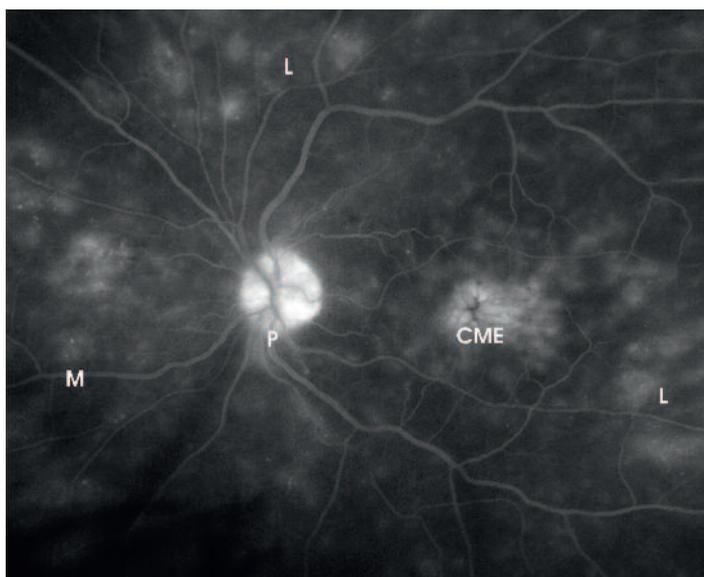


Abbildung 1b: Angiografischer Befund: Die Papille fluoresziert vermehrt wegen einer Fluoreszein-Leckage infolge der Angiopathie auch an der Papille (P). In der Makula zeigt sich die typische zystoide Ödemstruktur (CME), die kleinen aufleuchtenden Punkte entsprechen Mikroaneurismata (M) mit dem typischen hyperfluoreszenten Hof als Ausdruck der Leckage und die wolkigen Aufhellungen überall diffusen Gefäßleckagen (L) aus defekten Kapillaren auch ausserhalb der Makula.

Diabetes, aber andere, vermutlich mindestens so relevante Faktoren steuern Beginn und Verlauf der Mikroangiopathie und der Retinopathie. Nach grossen Feldstudien mit Level-I-Evidenz wird deshalb eine früh einsetzende präventive systemische Therapie diabetischer Begleiterkrankungen empfohlen, um das Auftreten und die Progression der Mikroangiopathie zu verlangsamen, bevor fortgeschrittene Stadien erreicht werden (9).

pathie zu verlangsamen, bevor fortgeschrittene Stadien erreicht werden (9).

Blutzucker, Lipide und Blutdruck kontrollieren

Die Strategie beinhaltet nicht nur eine möglichst gute Blutzuckerkontrolle, wie in der DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) und der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) gezeigt wurde. Der Stellenwert einer Therapie der Dyslipidämie zusätzlich zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung kann das Risiko makro- und mikrovaskulärer Komplikationen erheblich reduzieren, wie die ACCORD-Studie (10) gezeigt hat: Wenn neben einer guten Blutzuckerkontrolle auch eine gute Blutdruckkontrolle mit Zielwerten von 130/90 mmHg erreicht wird, kann die Progression einer vorliegenden diabetischen Retinopathie um 33 Prozent reduziert werden. Dass eine multifaktorielle therapeutische Intervention sehr viel Sinn macht, wurde in der Steno-II-Studie an Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und Mikroalbuminurie gezeigt: nach knapp 8 Jahren strikter Kontrolle nicht nur des Blutzuckers, sondern auch des Blutdruckes sowie der Dyslipidämie mit konsekutivem Rückgang der Mikroalbuminurie konnte das Neuauftreten mikrovaskulärer Veränderungen, insbesondere auch der diabetischen Retinopathie, um etwa 50 Prozent gesenkt werden (11, 12).

Präventive Therapie kosteneffizient

Inzwischen hat sich der Diabetes Typ II zu einer weltweiten Epidemie entwickelt und verursacht heute bei uns Kosten in Höhe von mindestens 4 Prozent der gesamten Gesundheitskosten (BAG-Schätzung 2012). Wegen der hohen Folgekosten für die Behandlung der Diabeteskomplikationen ist eine präventive Therapie trotzdem bei Weitem kosteneffizient (13). Andererseits ist davon auszugehen, dass mit all den neuen systemischen therapeutischen Möglichkeiten sehr viel mehr Diabetiker bei relativ guter Lebensqualität spätere Stadien ihrer Mikroangiopathie erreichen und damit das Risiko, eine schwere Sehbehinderung zu erleben, deutlich grösser wird.

Epidemiologische Informationen

Epidemiologische Daten zum Einfluss der Therapie auf langfristige Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie und Makulopathie liegen nicht vor. Nach der bereits 30 Jahre alten, aber bisher nach wie vor wichtigsten epidemiologischen Studie zur DRP, der Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), wird angenommen, dass die Prävalenz des diabetischen Makulaödems bei bekanntem Diabetes mellitus Typ I und Typ II nach 20 Jahren bei etwa 28 Prozent liegt (14, 15). Bei insulinpflichtigem Diabetes mit einer Erstmanifestation vor dem 30. Lebensjahr liegt eine DRP nach 10 Jahren bereits in 20 Prozent vor, bei über 30-Jährigen mit insulinpflichtigem Diabetes sogar bei 25,4 Prozent, wohingegen über 30-Jährige mit nicht insulinabhängigem Diabetes eine Inzidenz von 13,9 Prozent zeigen (16). Die kumulative Inzidenz über 25 Jahre bei Typ-1-Diabetikern liegt bei etwa 29 Prozent, für ein DME bei 17 Prozent (17). Dabei wird das sogenannte «klinisch signifikante diabetische Makulaödem» (CSME) definiert als eine Netzhautverdickung mit einem Abstand von bis zu 500 µm von der Fovea, im Zusammenhang mit der diabetischen Netzhautgefäss-Schädigung (18).

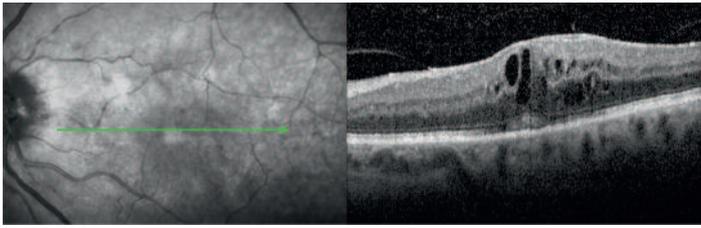


Abbildung 1c: OCT-Befund
Gleicher Patient, optische Kohärenztomografie durch die Makula: Man sieht hier die angiografisch dargestellten Zysten im Querschnitt, ausserdem einen adhären Glaskörper mit vermutlich leichter Traktion und eine Strukturunregelmässigkeit auch im retinalen Pigmentepithel subfoveal.

Der Sehverlust bei diabetischer Retinopathie und Makulopathie

Sehstörungen sind ein Spätsymptom des Diabetes und werden in der Regel erst bei fortgeschrittener Krankheitsdauer und fehlender Netzhautbehandlung beobachtet. Gutes Sehen wird trotz des Diabetes oft fälschlicherweise mit einer gesunden, nicht behandlungsbedürftigen Netzhaut gleichgesetzt. Häufigste Ursache der Diabetes-assoziierten Sehstörungen ist eine diabetische Makulopathie, die bei Typ 1-Diabetes um ein Drittel seltener als bei Typ 2 auftritt, wobei in 55 Prozent ein Auge, in 45 Prozent beide Augen betroffen sind. Ein Sehverlust kann aber auch entstehen durch eine Glaskörperblutung bei proliferativer diabetischer Retinopathie oder eine Traktion bzw. traktionsbedingte Netzhautablösung, die Ausdruck einer weitest fortgeschrittenen diabetischen Netzhautschädigung sind. Diese Veränderungen sind als Gewebsreaktion auf eine zunehmende Ischämie in der Netzhaut zu verstehen, im Sinne eines frustranen Versuchs einer Perfusionverbesserung mit Vasoproliferationen. Wenn die Ischämieareale durch eine Laserbehandlung gezielt zerstört werden, führt dies zu einer Rekompensation des Sauerstoffbedarfs im Gewebe mit Reduktion der Gefässwandleckagen, Gefässaussprossungen und Proliferationen, auch wenn die Perfusion dadurch nicht verbessert wird. Auch der diabetischen Makulopathie liegt eine Gefässschädigung zugrunde, die aber besonders die perifovealen Kapillaren betrifft. Diese kann, muss aber nicht mit ischämischen Netzhautveränderungen vergesellschaftet sein. Hingegen ist sie sehr viel mehr an die systemische Gefässregulation gekoppelt. Dabei spielen die Blutdruckeinstellung, der Fettstoffwechsel, Hämoglobin und Albumin sowie die kardiale Pumpfunktion eine wesentliche Rolle (19–21). Klinisch und angiografisch beobachtet man Lipid- und Proteinablagerungen in der Netzhaut, Punktblutungen, Mikroaneurysmata (*Abbildungen 1a* und *1b*) und mit moderner Bildgebung (optische Kohärenztomografie [OCT]) intraretinale Flüssigkeit und Entzündungszellen in der Retina (*Abbildung 1c*). Während das Risiko einer Erblindung durch die diabetische Retinopathie mittels Laserbehandlung und Vitrektomie abgenommen hat, ist die diabetische Makulopathie nach wie vor die wichtigste visusbedrohende Komplikation.

Lasern, Chirurgie oder Medikamente?

Während bei proliferativer diabetischer Retinopathie die Laserkoagulation der Netzhaut nach wie vor der Goldstan-

dard ist, wird diese bei DME – bis auf wenige Ausnahmen – nicht mehr empfohlen, da ihre Wirkung intravitrealen anti-VEGF- und Steroidtherapien deutlich unterlegen ist (siehe unten). Die vitreoretinale Chirurgie wird heute im wesentlichen bei schwereren Komplikationen der diabetischen Retinopathie mit Glaskörperblutung, Makulatraktion oder traktiver Netzhautablösung erwogen (22). Patienten mit diabetischer Retinopathie haben auch mit all diesen Therapieoptionen eine deutlich reduzierte Lebensqualität in allen Bereichen (23–25).

Liegt der diabetischen Mikroangiopathie eine entzündliche Pathologie zugrunde?

Als Ursache der sichtbaren Gefässschäden an der Netzhaut wurden erhöhte Konzentrationen des Zytokins VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sowie multipler anderer Zytokine, insbesondere IL-6 und IL-8, nachgewiesen. Seit 15 Jahren wurden deshalb intravitreal applizierte Steroide, seit inzwischen mehr als 10 Jahren auch anti-VEGF-Präparate eingesetzt, um das diabetische Makulaödem erfolgreich zu behandeln. Nach neuesten Untersuchungen sind auch Akutphase-Zytokine, insbesondere PTX3, bereits in der Frühphase der diabetischen Makulopathie signifikant erhöht und korrelieren besser mit dem Ausmass der Störung der Blut-Retina-Schranke als die VEGF-Konzentration. Deshalb wird inzwischen vermutet, dass proinflammatorischen Entzündungsmediatoren wie PTX3 eine erhebliche Bedeutung in der Entstehung und Frühphase der diabetischen Makulopathie einzuräumen ist (26–28). In den letzten Jahren wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass der Entstehung der diabetischen Mikroangiopathie eine retinale Neurodegeneration um Jahre vorausgeht (29). Im Tierexperiment ist diese bereits wenige Monate nach Auftreten eines experimentellen Diabetes, bei Patienten lange vor dem Auftreten von ersten Gefässveränderungen und Sehstörungen feststellbar (30). Im weiteren Verlauf ist auch lange vor klinisch fassbaren vaskulären Veränderungen eine Basalmembranverdickung in den Wänden mittlerer und kleinerer Gefässe als wesentliche strukturelle Veränderung des Diabetes nachweisbar (31). Das Ausmass der Veränderungen korreliert offensichtlich direkt mit der mittleren Höhe der Blutzuckerspiegel. Die Basalmembranverdickung wird über eine Aktivierung der Proteininkinase C, die Produktion von Advanced Glycation Endproducts (AGEs) und freien Sauerstoffradikalen sowie die vermehrte Expression von Matrixproteinen (insbesondere Kollagen und Fibronectin) infolge einer verminderten Aktivität von Matrixmetalloproteinasen, insbesondere MMP2 und MMP9, erklärt (32–34).

All diese Veränderungen führen nicht nur zu Schäden an den Augen, sondern erklären auch eine 2- bis 6-fache Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität sowie des Fortschreitens der Nephropathie und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die die häufigste Ursache für Amputationen an den unteren Extremitäten ist (35, 36). Entsprechend überrascht es nicht, dass neben der Blutzucker-, Blutdruck- und Fettstoffwechsel-Kontrolle auch der Schweregrad der Nierenschädigung, das Vorhandensein einer Anämie und Schlafapnoe (insbesondere im Rahmen des metabolischen Syndroms) und möglicherweise die Therapie mit Glitazonen wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung des DME darstellen (37).

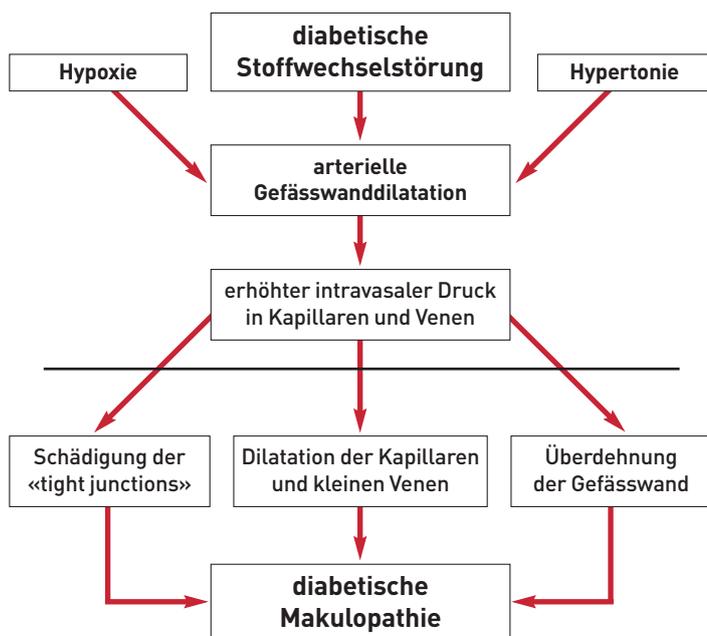


Abbildung 2

Therapeutische Strategie

Da die fortgeschrittene diabetische Retinopathie Ausdruck einer diabetischen Spätschädigung der kleineren Gefässe ist, hat die Modifikation der systemischen Komorbidität erheblichen Einfluss auf die Progression der Erkrankung (Abbildung 2). Sie kann die Situation jedoch nicht bessern, sodass der Lasertherapie für die Stabilisierung der Retinopathie nach wie vor eine zentrale Rolle zukommt. Ein multifaktorieller Zugang, der nicht nur die Blutzucker- und die Blutdruckkontrolle, sondern auch eine Therapie der Dyslipidämie und vermehrten Thrombozytenaggregation einbezieht und die Folgen einer möglicherweise vorhandenen Nephropathie (Anämie und Albuminverlust) kontrolliert, ist oftmals alleine bereits in der Lage, die Makulopathie und damit die Sehfunktion mindestens vorübergehend zu verbessern (38). Ist auf der Ebene der Kontrolle systemischer Erkrankungen eine Besserung nicht zu erreichen, so ist für die diabetische Makulopathie, aber auch für nicht-proliferative Stadien der DRP eine Behandlung durch intravitreale Medikamentenapplikationen nicht mehr zu umgehen. Dabei stehen anti-VEGF-Präparate trotz der hohen Therapiekosten wegen ihrer guten lokalen Verträglichkeit und funktionellen Verbesserung bei offensichtlich klinisch nicht relevant zunehmendem

Risiko vaskulärer Komplikationen im Vordergrund. Dafür sind in der Schweiz zwei Präparate, Lucentis® und Eylea®, zugelassen. Sie haben allerdings den Nachteil einer beschränkten Wirkdauer und müssen in vielen Fällen alle ein bis zwei Monate in die betroffenen Augen injiziert werden. Intravitreal applizierte Steroide wirken deutlich länger, je nach Steroid jedoch weniger stark und sind mit einem erheblichen Nebenwirkungsprofil (insbesondere Kataraktogenese und Sekundärglaukom) vergesellschaftet, sodass deren Anwendung über lange Zeit sehr zwiespältig gesehen wurde. Mit der Entwicklung von Drug-Delivery-Systemen können Wirkdauern bis über zwei Jahre erreicht werden. In der Klinik hat seit seiner Zulassung vor einem Jahr das wegen eines verhältnismässig günstigen Nebenwirkungsprofils als einziges Steroid in der Schweiz zugelassene Dexamethason-Implantat (Ozurdex®) mit einer Wirkdauer von 3 bis 5 Monaten zunehmend Anwendung gefunden. Dieses muss nicht operativ implantiert werden, sondern kann wie eine anti-VEGF-Injektion unkompliziert in das Auge injiziert werden, wird vollständig resorbiert und induziert auch langfristig verhältnismässig wenig Probleme mit dem Augendruck (39). Da an der Entstehung der diabetischen Makulopathie – wie oben erwähnt – multiple Faktoren, insbesondere Zytokine, involviert sind, ist anzunehmen, dass die derzeit häufig praktizierte intravitreale Monotherapie mit anti-VEGF-Präparaten auf die Dauer durch eine Kombinationstherapie ersetzt wird, die die Entstehung und Unterhaltung der diabetischen Makulopathie auf verschiedenen Ebenen angeht. Im Zentrum aller Bemühungen muss aber ein strukturierter und regelmässiger interdisziplinärer Austausch zwischen allen betroffenen Disziplinen, Hausärzten, Diabetologen, Angiologen, Kardiologen, Nephrologen, Neurologen, Podologen und Ophthalmologen stehen, um einen möglichst erfolgreichen multidisziplinären Zugang zu dem gemeinsamen Problem der Prävention und Progressionskontrolle der diabetischen Sekundärerkrankungen zu erreichen (40). ❖

Prof. Dr. med. Justus G. Garweg
 Berner Augenklinik am Lindenhofspital, Swiss Eye Institute,
 Bern und Rotkreuz, Universität Bern
 Bremgartenstrasse 119, 3012 Bern
 E-Mail: justus.garweg@swiss-eye-institute.com

Interessenkonflikte: keine

Literatur unter www.arsmedici.ch

Literatur:

1. Wild S et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–1053.
2. Tamayo T et al.: Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 206–217.
3. Kempen JH et al.: Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 552–563.
4. Nathan DM et al.: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643–2653.
5. [UKPDS] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713.
6. The DCCT Research Group [DCCT]. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988; 37(4): 476–481.
7. The DCCT Research Group [DCCT]. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988; 11(7): 567–573.
8. Standl E et al.: Glycemic control: a combination of lifestyle management and the use of drugs. *Cardiol Ther* 2013; 2(1): 1–16.
9. Liew G et al.: Systemic management of diabetic retinopathy. *BMJ* 2009; 338: 612–613.
10. Chew EY et al.: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2443–2451.
11. Gaede P et al.: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353(9153): 617–622.
12. Lingam G, Wong TY: Systemic Medical Management of Diabetic Retinopathie, Middle East Afr J Ophthalmol 2013; 20: 301–308.
13. Gray A et al.: Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000; 320(7246): 1373–1378.
14. Klein R 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* 1984; 102(4): 520–526.
15. Klein R 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* 1984; 102(4): 527–532.
16. Klein R et al.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102(1): 7–16.
17. Klein R 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 Mar; 116(3): 497–503.
18. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796–1806.
19. Lopes de Faria JM et al.: Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77(2): 170–175.
20. Hammes HP et al.: DPV Initiative – German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132492.
21. Diep TM, Tsui I: Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(3): 298–305.
22. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY: Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(8): 902–916.
23. Cheung N et al.: Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 121–136.
24. Haritoglou C et al.: Diabetische Makulopathie. *Ophthalmologie* 2015; 112 (10): 871–886.
25. Mitchell P, Wong TY: Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 505–513. e1-8.
26. Jousseaume AM et al.: Diabetic retinopathy. Pathophysiology and therapy of hypoxia-induced inflammation. *Ophthalmologie* 2003; 100(5): 363–370.
27. Funatsu H et al.: Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 73–79.
28. Noma H et al.: Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014; 232(3): 127–135.
29. Chhablani J et al.: Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6333–6338.
30. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(1): 23–33.
31. Van Geest RJ et al.: Connective tissue growth factor is involved in structural retinal vascular changes in long-term experimental diabetes. *J Histochem Cytochem* 2014; 62(2): 109–118.
32. Tien T et al.: Effects of high glucose-induced Cx43 downregulation on occludin and ZO-1 expression and tight junction barrier function in retinal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(10): 6518–6525.
33. Muto T et al.: High glucose alters Cx43 expression and gap junction intercellular communication in retinal Müller cells: promotes Müller cell and pericyte apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(7): 4327–4337.
34. Roy S et al.: Extracellular matrix, gap junctions, and retinal vascular – homeostasis in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2015; 133: 58–68.
35. Yau JW et al.: Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556–564.
36. Kelly PJ et al.: Predicting mortality in people with type 2 diabetes mellitus after major complications: a study using Swedish National Diabetes Register data. *Diabet Med* 2014; 31(8): 954–962.
37. Diep TM, Tsui I: Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(3): 298–305.
38. Hammes HP: Optimal treatment of diabetic retinopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4(2): 61–71.
39. Gillies MC et al.: A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2473–2481.
40. Garweg JG, Wenzel A: Diabetische Makulopathie und Retinopathie. Funktionelle und sozialmedizinische Bedeutung. *Ophthalmologie* 2010; 107(7): 628–635.