

Metabolik Sendrom ve Göz Hastalıkları ile İlişkisi: Kısa Derleme

Metabolic Syndrome and its Relation with Eye Diseases: Mini-Review

Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU^a,
Mehmet ALIKAŞIYOĞLU^b

^aGöz Hastalıkları AD,
^bTıbbi Genetik AD,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 03.02.2018
Received in revised form: 27.03.2018
Accepted: 29.03.2018
Available online: 27.05.2019

Correspondence:
Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
h_taylan@yahoo.com

ÖZET Metabolik sendrom (MetS), çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik faktörlerin varlığında morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. MetS'in kendi ve komponentlerinin pek çok hastalıkla yakın etkileşimine dair kanıtlar mevcuttur. Tedavisinde hayat tarzı değişikliği ve farmakolojik yöntemler önerilmektedir. Göz hastalıkları arasında en sık yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkisi çalışılmış olsa da diğer göz hastalıkları ile ilişkisini inceleyen araştırmalar da mevcuttur. MetS'in tanınması ve hastalık-risk ilişkisinin aydınlatılması çok sayıda hastalığın gelişme riskinin azaltılabilmesi açısından yakın gelecekte son derece önemli olacaktır. Bu kısa derlemede, MetS tanımlanmış ve göz hastalıkları ile olan ilişkisine ait mevcut verilerin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; glom; hipertansiyon; katarakt; metabolik sendrom; yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ABSTRACT Metabolic syndrome (MetS) increases the risk of morbidity and mortality in the presence of various biochemical and physiological factors. Lifestyle modification and pharmacological methods have been proposed in the treatment. There is evidence about the close interaction between MetS and/or its components and many diseases. Even though the majority of the researches investigated the relation between MetS and age-related macular degeneration, there have been many studies inquiring its relationship with other eye diseases. Identification of MetS and elucidation of risk-disease correlation will be mandatory in respect with risk reduction for many diseases in near future. In this mini-review, MetS is described and current data regarding its relationship with eye diseases were discussed.

Keywords: Diabetes; glaucoma; hypertension; cataract; metabolic syndrome; age-related macular degeneration

Metabolik sendrom (MetS); pek çok biyokimyasal ve metabolik komponenti içermektedir. MetS tanımı yıllar içerisinde değişerek bugünkü hâlini almıştır. MetS tanımının temelleri 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Kylin, ilk kez 1920 yılında hiperglisemi, hipertansiyon ve gut ilişkisinden bahsetmiştir.¹ Ancak sonrasında MetS ile ilgili pek çok farklı tanımlama yapılmıştır. Kaplan 1989 yılında sendromu, “ölümcül dördü” olarak üst beden obezitesi, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonu dâhil ederek tanımlamış olsa da 1992 yılında tablonun ismi tekrar değiştirilerek “insülin direnci sendromu” adı verilmiştir.^{2,3} MetS için pek çok grup tarafından farklı tanı kriterleri önerilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)] MetS tanımını yenilemiştir.⁴ IDF tarafından; vücut ağırlığı, kan lipit profili,

kan basıncı, glukoz düzeyi ve ırksal yatkınlığı da içeren insülin direncine ait risk faktörlerini kapsayan bir tanımlama yapılmıştır.⁴ IDF, insülin direncini tanımlamasına dâhil etmemiş, obezite ile birlikte dislipidemi, hiperglisemi veya hipertansiyon risk faktörlerinden en az ikisinin olmasını MetS olarak tanımlamıştır.⁴ Bu risk faktörleri ayrıntılı olarak; trigliserid düzeyinin 150 mg/dL ve üzerinde olması veya trigliserid düzeyini düşürmeye yönelik tedavi alınması, yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] düzeyinin erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL'nin altında olması veya HDL düzeyini yükseltmeye yönelik tedavi alınması, sistolik kan basıncının 130 mmHg ve üzerinde olması veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi alınması, kan şekerinin 100 mg/dL'nin üzerinde olması veya diyabetik olma şeklinde tanımlanmıştır.⁴

Şehir yaşamı, değişen beslenme alışkanlıkları, azalan fiziksel aktivite MetS'in insidansının giderek artmasına neden olmaktadır. Pek çok hastalık ile ilişkisi ortaya çıkarılmış ve çıkarılmakta olduğundan giderek önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmektedir. MetS varlığı Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsü gelişme riskini ve ayrıca bu hastalıklara bağlı ölüm riskini artırmaktadır.⁵⁻⁷ Ayrıca, aterosklerotik komplikasyonların gelişimi için de en önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır.⁴

MetS'in tüm dünyadaki prevalansı coğrafi bölgeye, yaş, cinsiyet, ırk ve etnik gruplara bağlı olarak değişmektedir. Sıklığı toplumlara bağlı olarak değişmekle birlikte, %84 kadar yüksek olabilmektedir.^{4,8,9} Sadece obezlerde görülen bir tablo olmayıp; normal kiloluların %5'inde, fazla kiloluların ise %22'sinde görülebilmektedir.¹⁰

Abdominal obezite, serbest yağ asitleri, tümör nekrozis faktör alfa, C-reaktif protein (CRP), interlökin 6, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, adiponektin, leptin, diyet, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, hiperkoagülabilite, genetik yatkınlık, kronik stres, glukokortikoidler gibi faktörlerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkan düşük seviyeli inflamasyonun MetS'in patofizyolojisinde etkili ol-

duğu düşünülmektedir.⁴ Bu nedenle MetS'in yönetimi temel olarak hayat tarzı değişikliği ve mevcut risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik tedaviyi içermektedir.⁴

MetS ile ilgili çalışmalar yapıldıkça bu sendromun göz hastalıkları ile olan yakın ilişkisine dair kanıtlar da elde edilmeye başlanmıştır.

Bu kısa derlemede, MetS'in gözün ön ve arka segment hastalıkları ile olan ilişkisinin kısaca ele alınması amaçlanmıştır.

ÖN SEGMENT HASTALIKLARI

MetS ile ilişkisi araştırılan ön segment hastalıkları arasında katarakt, glokom ve göz kuruluğu bulunmaktadır.

Maralani ve ark., MetS ve komponentleri ile yaşa bağlı katarakt arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir.¹¹ Yüksek kan glukozu ve beden kitle indeksinin beş yıllık izlemde kortikal katarakt; hem beş hem 10 yıllık izlemde ise arka subkapsüler katarakt riskini artırdığını, düşük HDL düzeyinin ise 10 yıllık izlemde artmış kortikal katarakt insidansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹¹

Tan ve ark., 10 yıllık izlemde, diyabetin yaşa bağlı katarakt için risk faktörü olduğunu, yeni tanı diyabette arka subkapsüler katarakt riskinin arttığını ve bozulmuş açlık glukozunun da kortikal katarakt için muhtemel bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.¹² Yüksek MetS indeksinin kortikal katarakt ile anlamlı ilişkisi olduğunu, obezitenin nükleer katarakt riskini artırdığını göstermişlerdir.¹²

MetS'in gözyaşı hacminde azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir.¹³ Tang ve ark.nın yaptığı meta-analizde, obezite dışındaki tüm MetS komponentlerinin kuru göz sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Glokom da MetS ile ilişkisi değerlendirilen hastalıklardan biridir. Oldukça sinsi ilerleyen bu hastalıkta semptomlar geç ortaya çıktığından, ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. MetS ve komponentlerinin glokom ile ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur.

Newman-Casey ve ark.nın yaptığı çalışmada, diyabet ve/veya hipertansiyonu olan kişilerde açık

açılı glokom riskinin artmış olduğu, ancak hiperlipideminin bu riski azalttığı gösterilmiştir.¹⁵ Diyabetin vasküler, otonomik-endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres üzerinden glokomatöz hasar gelişme riskini artırıyor olabileceği öne sürülmüştür.¹⁵ Hipertansiyonun ise siliyer cisim kan akımını, dolayısıyla aköz üretimini artırarak açık açılı glokom gelişimine neden olabileceği fikri öne sürülmüştür.¹⁵ Ayrıca, hipertansiyonlu kişilerde aterosklerozun, ilaç kullanımına bağlı hipotansiyon ataklarının yol açtığı bozulmuş optik sinir dolaşımının ve iskemiye yatkınlığının da glokomatöz hasar riskini arttırdığı düşünülmektedir.^{15,16}

Zhao ve ark.nın yaptığı meta-analizde; diyabet ve kan şekeri düzeyi ile glokom, oküler hipertansiyon ve göz içi basıncı ilişkisi değerlendirilmiştir.¹⁷ Diyabet varlığının ve süresinin artmış glokom riski ile ilişkili olduğu, yüksek açlık şekerinin daha yüksek göz içi basıncı ve oküler hipertansiyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁷ Diyabette artmış göz içi basıncının olmasına dair pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Hipergliseminin, otonomik disfonksiyon yaratarak ön kamara aköz akışını artırıyor olabileceği, trabeküler ağ disfonksiyonuna yol açabileceği, ayrıca artmış korneal sertlik ve santral korneal kalınlığının göz içi basıncının yanlış olarak yüksek okunmasına neden olabileceği öne sürülmüştür.¹⁸⁻²² Ayrıca, diyabetin neden olduğu mikrovasküler hasarın da glokomatöz değişikliklerin oluşmasında rol oynayabileceği veya neden olduğu glial ve nöronal disfonksiyon nedeni ile glokomatöz hasara yatkınlığı artırıyor olabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁻²³ Park ve ark. ise MetS ve göz içi basıncı arasındaki ilişkinin sadece menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda olduğunu savunmuşlardır.²⁴ Chang ve ark., MetS'in göz içi basıncında 0,78 mmHg'lık, her bir komponentinin de 0,33 mmHg'lık bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir.²⁵

Kim ve ark., obez olmayan ancak yüksek trigliserid düzeyi, yüksek kan basıncı ve MetS'i olan kişilerde açık açılı glokom olma olasılığının yüksek olduğunu göstermişlerdir.²⁶

Zarei ve ark., metabolik sendromda retina sinir lifi kalınlığının azaldığını ve bu durumun MetS'in

patogenezinde nörodejenerasyonun olabileceği fikrini destekleyebileceğini göstermişlerdir.²⁷

ARKA SEGMENT HASTALIKLARI

MetS'in gözün arka segment hastalıkları içerisinde en çok yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) ile ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur. YBMD tedavisinde, intravitreal ilaç uygulamaları ön planda olsa da genetik yatkınlık çalışmaları ve değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalar önem kazanmaktadır.

YBMD'nin MetS ve komponentleri ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok araştırma mevcuttur. Yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler hastalıkların YBMD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁸ Yetmiş yaş üstü olmak, kadın cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık varlığı daha yüksek YBMD riski ile birlikte bulunmuştur.²⁸ Ayrıca 10 yıllık izlemde, 70 yaş altı kişilerde yüksek beden kitle indeksi, yüksek kan glukozu ve yüksek kan trigliseritinin geç YBMD gelişimi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir.²⁸

Obezite ile YBMD arasındaki ilişkiye yönelik pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri, obezitede artmış olan oksidatif stresin YBMD patogenezinde rol alıyor olabilesidir. Diğerleri ise obez kişilerde artmış CRP seviyesinin bir inflamasyon durumunu göstermesidir ki inflamasyon YBMD'nin en önemli komponentlerinden biridir.²⁸⁻³⁰

Yüksek kan glukozunun, özellikle uzun süreli diyabeti olan kişilerde koryokapillaris ve diğer küçük koroidal kan damarlarının duvarlarında, YBMD patogenezinde de yer alan yapısal değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{28,31,32}

Yüksek trigliserid düzeyi ile YBMD arasındaki ilişkinin ise sklerada ve Bruch membranında lipit birikimi ile açıklanabileceği düşünülmektedir.²⁸⁻³³ Yüksek leptin düzeyi olan hayvanlarda, normal olanlara göre retinal arter lökosit adezyonunun daha fazla olduğu gösterilmiş olsa da lipit ve adipokinlerin diyabetik retinopatideki rolü tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.³⁴

MetS, diyabetik komplikasyonların gelişmesi riskini artırmaktadır.³⁴ İnsülin direnci durumunda hiperinsülineminin arteriyel inflamasyona neden

olduğu, insülin düzeyinin normale dönmesi ile lökosit birikiminin de normale döndüğü gösterilmiştir.³⁴ Bu nedenle prediyabetik insülin direncinin tedavi edilmesi ile retinopati zemininin oluşmasının engellenebileceği düşünülmektedir.³⁴ Godisela ve ark., bozulmuş glukoz intoleransının da eşlik ettiği obez farelerde; hücrel oksidatif stres yanıtı, inflamasyon, apoptozu ve fototransdüksiyon yollarının aktivasyonunu içeren bir retinal dejenerasyonun olduğunu göstermişlerdir.³⁵

Zhao ve ark., MetS ve komponentlerinin retinal mikrovasküler değişiklikler ile olan ilişkisini araştırmışlardır.³⁶ Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımından bağımsız olarak, MetS'i olan kişilerde mikrovasküler değişiklikler olma riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.³⁶ Sadece MetS varlığında değil, komponentlerinden bir veya ikisinin olması durumunda bile mikrovasküler değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir.³⁶

Wang ve ark., yüksek kardiyovasküler riski olan hasta kohortunda, retinal mikrovasküler kalibrasyon ile metabolik sendrom ilişkisini değerlendirmişler ve koroner arter hastalığı riski yüksek olan kişilerde MetS'in daha dar retinal arterioller ile birlikte olduğunu bulmuşlardır.³⁷

Thierry ve ark., ratlarda yüksek fruktoz diyeti ile MetS oluşumunu indüklemişler ve bu diyet ile rodlarda ışık hassasiyetinin azaldığını, lazer ile indüklenen koroid neovasküler membran gelişiminin çok daha fazla olduğunu, yüksek fruktoz düzeyinin retinada neovaskülarizasyon için uygun bir zemin oluşturduğunu göstermişlerdir.³⁸

Abdominal obezitenin göstergesi olan belkalça oranının azaldığı orta yaşlı obez kişilerde, erken YBMD ve yumuşak drusen riskinin de azaldığı gösterilmiştir.³⁹

Sigaranın, kalsiyum kanal blokörü kullanımının, diyabet ve obezitenin kadınlarda geç YBMD gelişmesi riskini artırdığı da gösterilmiştir.²⁹

Vine ve ark.nın yaptığı çalışmada, yüksek CRP ve homosistein düzeylerinin YBMD ile ilişkili ol-

duğu belirtilmiştir. Bu sonuç, YBMD'de inflamasyon ve aterosklerozun rol oynadığına dair önemli bir kanıt olarak yorumlanmıştır.⁴⁰

SONUÇ

MetS'in kendisi ve komponentlerinin, gözün ön ve arka segment hastalıkları ile ilişkisine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda dâhil edilen popülasyonların ırk, yaş, cinsiyet, izlem süresi gibi özellikler açısından farklı olması farklı risk değerlendirmelerinin sunulmasına neden olmaktadır. Ancak, henüz bir risk skalası oluşturabilecek kadar yeterli veri olmasa da bir başka deyişle MetS veya komponentlerinden birine sahip bir hastada, belirli bir göz hastalığının gelişimi için risk tahmini mevcut şartlarda yapılamıyor olsa da MetS ve komponentlerinin göz hastalıkları açısından oluşturduğu komorbiditenin önemi akılda tutulmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehmet Alikaşifoğlu, Hande Taylan Şekeroğlu; **Tasarım:** Mehmet Alikaşifoğlu, Hande Taylan Şekeroğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Alikaşifoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehmet Alikaşifoğlu, Hande Taylan Şekeroğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Mehmet Alikaşifoğlu, Hande Taylan Şekeroğlu; **Kaynak Taraması:** Hande Taylan Şekeroğlu; **Makalenin Yazımı:** Hande Taylan Şekeroğlu; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Alikaşifoğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Alikaşifoğlu.

KAYNAKLAR

1. Kylin E. [Studien ueber das hypertonie-hyperglyca "mie-hyperurika" miesyndrom]. Zentralblatt fuer Innere Medizin. 1923;44:105-27.
2. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med. 1989;149(7):1514-20. [Crossref]
3. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41(6):715-22. [Crossref] [PubMed]
4. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract. 2014;2014:943162. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120 (16):1640-5. [Crossref] [PubMed]
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059-62. [Crossref]
7. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Eur Heart J. 2004;25(4):342-8. [Crossref] [PubMed]
8. Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab. 2007;32(1):23-32. [Crossref] [PubMed]
9. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. Am J Med Sci. 2007;333(6):362-71. [Crossref] [PubMed]
10. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003;163(4):427-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related cataract over time: an analysis of interval-censored data using a random-effects model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(1):641-6. [Crossref] [PubMed]
12. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2007;114(6):1143-50. [Crossref] [PubMed]
13. Kawashima M, Uchino M, Yokoi N, Dogru M, Uchino Y, Komuro A, et al. Decreased tear volume in patients with metabolic syndrome: the Osaka study. Br J Ophthalmol. 2014;98(3):418-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Tang YL, Cheng YL, Ren YP, Yu XN, Shentu XC. Metabolic syndrome risk factors and dry eye syndrome: a meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2016;9(7):1038-45.
15. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Stein JD. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2011; 118(7):1318-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Wolf S, Arend O, Sponsel WE, Schulte K, Cantor LB, Reim M. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and rheology in chronic open-angle glaucoma. Ophthalmology. 1993;100(10):1561-6. [Crossref]
17. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guller E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. Ophthalmology. 2015;122(1):72-8. [Crossref] [PubMed]
18. Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(1):170-5.
19. Oh SW, Lee S, Park C, Kim DJ. Elevated intraocular pressure is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21(5):434-40. [Crossref] [PubMed]
20. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. Surv Ophthalmol. 2000;44(5):367-408. [Crossref]
21. Pfeiffer N, Torri V, Miglior S, Zeyen T, Adamsons I, Cunha-Vaz J; European Glaucoma Prevention Study Group. Central corneal thickness in the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology. 2007; 114(3):454-9. [Crossref] [PubMed]
22. Su DH, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Tan DT, Shen SY, et al; Singapore Malay Eye Study Group. Diabetes, hyperglycemia, and central corneal thickness: the Singapore Malay Eye Study. Ophthalmology. 2008; 115(6):964-8.e1.
23. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. Ophthalmologica. 2005;219(1):1-10. [Crossref] [PubMed]
24. Park BJ, Park JO, Kang HT, Lee YJ. Elevated intraocular pressure is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Menopause. 2013;20(7):742-6. [Crossref] [PubMed]
25. Chang YC, Lin JW, Wang LC, Chen HM, Hwang JJ, Chuang LM. Association of intraocular pressure with the metabolic syndrome and novel cardiometabolic risk factors. Eye (Lond). 2010;24(6):1037-43. [Crossref] [PubMed]
26. Kim HA, Han K, Lee YA, Choi JA, Park YM. Differential association of metabolic risk factors with open angle glaucoma according to obesity in a Korean population. Sci Rep. 2016;6:38283. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Zarei R, Anvari P, Eslami Y, Fakhraie G, Mohammadi M, Jamali A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness is reduced in metabolic syndrome. Diabet Med. 2017;34(8):1061-6. [Crossref] [PubMed]
28. Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. Retina. 2015;35(3):459-66. [Crossref] [PubMed]
29. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. Am J Ophthalmol. 2007;143(3):473-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. JAMA. 2004;291(6):704-10. [Crossref] [PubMed]
31. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic choroidopathy. Light and electron microscopic observations of seven cases. Ophthalmology. 1985;92(4): 512-22. [Crossref]
32. Fryczkowski AW, Sata SE, Hodes BL. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. Ann Ophthalmol. 1988;20(8):299-305.
33. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2000;130(5):658-63. [Crossref]

34. Noda K, Nakao S, Zandi S, Sun D, Hayes KC, Hafezi-Moghadam A. Retinopathy in a novel model of metabolic syndrome and type 2 diabetes: new insight on the inflammatory paradigm. *FASEB J.* 2014;28(5):2038-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Godisela KK, Reddy SS, Kumar CU, Saravanan N, Reddy PY, Jablonski MM, et al. Impact of obesity with impaired glucose tolerance on retinal degeneration in a rat model of metabolic syndrome. *Mol Vis.* 2017;23:263-74.
36. Zhao Y, Yang K, Wang F, Liang Y, Peng Y, Shen R, et al. Associations between metabolic syndrome and syndrome components and retinal microvascular signs in a rural Chinese population: the Handan Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(12):1755-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Wang SB, Mitchell P, Plant AJ, Phan K, Liew G, Thiagalingam A, et al. Metabolic syndrome and retinal microvascular calibre in a high cardiovascular disease risk cohort. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(8):1041-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Thierry M, Pasquis B, Acar N, Grégoire S, Febvret V, Buteau B, et al. Metabolic syndrome triggered by high-fructose diet favors choroidal neovascularization and impairs retinal light sensitivity in the rat. *PLoS One.* 2014;9(11):e112450. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Peeters A, Magliano DJ, Stevens J, Duncan BB, Klein R, Wong TY. Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(11):1554-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112(12): 2076-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]