

18. DIABETIČNA RETINOPATIJA

Mojca Globočnik Petrovič

Diabetična retinopatija je najpogostejši kronični zaplet sladkorne bolezni in tudi najpogostejši vzrok slepote med delovno populacijo v razvitem svetu. Dejavniki tveganja za njen nastanek so trajanje sladkorne bolezni, kronična hiperglikemija in arterijska hipertenzija. Z rednimi očesnimi pregledi in ustreznim zdravljenjem je pri večini bolnikov mogoče preprečiti napredovanje diabetične retinopatije in tudi poslabšanje vida. Poslabšanje vida in slepoto bolnikov s sladkorno boleznijo lahko v veliki meri preprečimo z upoštevanjem osnovnih priporočil za preprečevanje diabetične retinopatije in vodenja bolnikov z diabetično retinopatijo v takšnem zdravstvenem sistemu, ki nudi sistematični presejalni program za diabetično retinopatijo, spremlja pojavnost diabetične retinopatije in zagotavlja kvaliteto oskrbe,.

PRIPOROČILA

1. Bolniku pojasnimo tveganje za nastanek diabetične retinopatije in poslabšanje vida zaradi diabetične retinopatije. (E, I) Bolniku razložimo pomen preventivnih očesnih pregledov in intravitrealnega in laserskega zdravljenja v smislu preprečevanja poslabšanja vida. (E, I)
2. Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije zagotovimo dobro urejenost glikemije (glejte poglavje *Spremljanje urejenosti glikemije v ambulantni obravnavi*). (A, I)
3. Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije zagotovimo dobro urejenost krvnega tlaka (glejte poglavje *Krvni tlak*). (A, I)
4. Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije zagotovimo ciljno raven lipidov v krvi (glejte poglavje *Dislipidemije in protitrombocitna zaščita*). (A, I)
5. Vsakemu bolniku s sladkorno boleznijo zagotovimo redne očesne preglede ali izredne očesne preglede, če za to obstaja indikacija. (B, I)
Očesni pregled se izvaja s fotografiranjem očesnega ozadja z nemidriatično kamero ali s klasičnim oftalmološkim pregledom (pregled z biomikroskopom in nekontaktno ali kontaktno lečo). Prvi in redni očesni pregled izvajamo s fotografiranjem očesnega ozadja ali s klasičnim oftalmološkim pregledom. Pogostejši in izredni pregled izvajamo s klasičnim oftalmološkim pregledom.
 - Prvi očesni pregled zagotovimo vsakemu bolniku z novoodkrita sladkorno boleznijo.

- Redni očesni pregled zagotovimo enkrat letno kot presejalni test pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo, ali če je prisotna začetna - lahka ali zmerna neproliferativna diabetična retinopatija (glejte razvrstitev v *Dodatku*).
- Pogostejši pregled na 3-6 mesecev zagotovimo:
 - o pri težki in zelo težki neproliferativni diabetični retinopatiji, edemu rumene pege ali proliferativni diabetični retinopatiji,
 - o pri bolnikih z visokim tveganjem za napredovanje diabetične retinopatije z vidika sistemskih dejavnikov tveganja za diabetično retinopatijo (neurejena glikemija, neurejena hipertenzija, ledvična bolezen).
- Izredni očesni pregled zagotovimo, če bolnik opazi poslabšanje vida:
 - o v štirih tednih, če bolnik opazi postopno poslabšanje vida,
 - o takoj, če bolnik opazi nenadno poslabšanje vida, še posebej, če je enostransko, kar je lahko posledica krvavitve v steklovino ali odstopa mrežnice.

6. Ženske z znano sladkorno boleznijo, ki načrtujejo nosečnost (A, I):

- seznanimo s potrebo po oftalmološkem pregledu pred in med nosečnostjo,
- hitra optimizacija slabe urejenosti glikemije se lahko opravi po oftalmološkem pregledu. (B, I)

7. Nosečnice z znano sladkorno boleznijo tipa 2 ali sumom na prej obstoječo sladkorno bolezen tipa 2, ki jo odkrijemo med nosečnostjo, napotimo na očesni pregled: (A,I)

- čimprej po zanositvi,
- v 28. tednu, če nosečnica nima predhodno ugotovljene diabetične retinopatije,
- v 16. do 20. tednu in v 28. tednu, če ima nosečnica predhodno ugotovljeno diabetično retinopatijo,
- vsaj 6 mesecev po porodu, če je prisotna preproliferativna ali proliferativna diabetična retinopatija.

Zdravljena diabetična retinopatija ni kontraindikacija za hitro optimizacijo slabe urejenosti glikemije.

Nosečnice se pregleduje po širjenju zenice s tropikamidom.

8. Bolnika napotimo na lasersko zdravljenje ali intravitrealno aplikacijo zdravil, če ima težko ali zelo težko neproliferativno diabetično retinopatijo, proliferativno diabetično retinopatijo ali edem v rumeni pegi. (A, I)

9. Bolnika napotimo na operativno zdravljenje - vitrektomijo, če ima več kot en mesec trajajočo krvavitve v steklovini (A, I), trakcijski odstop v rumeni

pegi ali klinično pomemben edem v rumeni pegi zaradi zadebeljene hialoidne membrane. (B, I)

Dodatek: Razvrstitev diabetične retinopatije

Lahka NDR R1a	Vsaj ena ali več mikroanevrizem. Ne vključuje drugih kliničnih značilnosti.
Zmerna NDR R1b	Krvavitve, mikroanevrizme. Mehki eksudati. Venske abnormnosti, IRMA (intraretinalne mikrovaskularne anomalije). Ne vključuje kliničnih znakov težke in zelo težke NDR.
Težka NDR R1c	Krvavitve, mikroanevrizme v vseh 4 kvadrantih ali venske abnormnosti v 2 ali več kvadrantih ali IRMA v vsaj 1 kvadrantu.
Zelo težka NDR R1c	Vsaj dva od meril za težko NDR.

R*	Zgodnja PDR R2a	Neovaskularizacija. Ne vključuje meril kliničnih sprememb, značilnih za PDR z visokim tveganjem in napredovalo PDR.
	PDR z visokim tveganjem R2b	Neovaskularizacija papile ki obsega več kot ¼ velikosti premera papile. Neovaskularizacija papile in krvavitve pred mrežnico ali v steklovini ali neovaskularizacija ob krvnih žilah, ki obsega več kot ½ premera papile in krvavitve pred mrežnico ali v steklovini.
	Napredovala PDR R2c	Očesno ozadje nepregledno zaradi krvavitve pred mrežnico ali v steklovini. Odstop mrežnice v rumeni pegi.

Legenda: NDR – neproliferativna diabetična retinopatija; PDR – proliferativna diabetična retinopatija

Razvrstitev je povzeta po angleškem sistemu razvrstitve diabetične retinopatije, ki jo uporabljajo pri presejalnih pregledih (Royal College of Ophthalmologists. 1997. Guidelines for the management of diabetic retinopathy, London.)

UTEMELJITEV

Diabetična retinopatija je med najpogostejšimi kroničnimi zapleti sladkorne bolezni saj jo ima po 20 letih sladkorne bolezni skoraj vsak bolnik (1). Diabetična retinopatija se lahko kaže z različno klinično sliko in večinoma ne ogrozi vida. Vid se običajno poslabša pri proliferativni diabetični retinopatiji (PDR) in pri edemu mrežnice v rumeni pegi.

Diabetična retinopatija je najpogostejši vzrok slepote med delovnim prebivalstvom (v starosti od 16 do 64 let) v razvitem svetu (2). Okoli odstotka bolnikov s sladkorno boleznijo oslepi zaradi diabetične retinopatije (3). V zadnjih letih se pogostost slepote med bolniki s sladkorno boleznijo zmanjšuje zaradi boljšega preventivnega in učinkovitejšega terapevtskega vodenja bolnikov (4). Najpomembnejši ukrep, ki zmanjšuje delež slepote, so redni očesni pregledi. V populacijah, kjer so zagotovljeni redni očesni pregledi in posledično pravočasno zdravljenje, diabetična retinopatija ni več najpogostejši vzrok slepote (5, 6). Med dejavniki, ki vplivajo na očesno pregledanost bolnikov s sladkorno boleznijo, je najpomembnejša ustrezna napotitev od družinskega zdravnika (7).

Osnovni ukrepi so usmerjeni v zgodnje odkrivanje diabetične retinopatije, ki s pravočasno napotitvijo omogoči učinkovito zdravljenje v smislu preprečitve napredovanja bolezni in poslabšanja vida. Od leta 2015 imamo v Sloveniji Centre za presejanje diabetične retinopatije, namenjene sistematičnemu presejanju diabetične retinopatije in spremljanju bolnikov z diabetično retinopatijo. V Centrih za presejanje diabetične retinopatije na osnovi fotografij mrežnice, vidne ostrine in osnovnih podatkov zdravnik oftalmolog napoti bolnika na kontrolno fotografiranje - presejalni pregled ali pregled pri oftalmologu ali zdravljenje, če za to obstaja indikacija. Sistematičnost presejanja lahko zagotovimo samo z vključenostjo bolnikov v Centre za presejanje.

Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije so daljše trajanje sladkorne bolezni, višja raven HbA1c, arterijska hipertenzija, dislipidemija, proteinurija, nosečnost (8-12).

Zdravljenje diabetične retinopatije obsega intravitrealno in lasersko zdravljenje in operativni poseg - vitrektomijo. Za uspeh očesnega zdravljenja je pomembna pravočasna napotitev in dobra glikemična in antihipertenzivna kontrola.

Za očesni pregled uporabimo metodo, ki je vsaj 80% občutljiva in 95% specifična. Taki metodi sta oftalmološki pregled z biomikroskopom in indirektna oftalmoskopija ter fotografiranje očesnega ozadja (13). Fotografiranje očesnega ozadja se opravlja pri široki zenici (13), ali ozki zenici

z nemidriatično kamero, kar je tehnično sicer najlaže izvedljivo, vendar je večji delež fotografij, ki se jih ne da gradirati (14). Fotografiranje očesnega ozadja, ki ga lahko opravi usposobljen tehnik ali zdravstveno osebje, omogoča dokumentiranje, sledenje napredovanja diabetične retinopatije in nadzor gradiranja. V sistematični meta-analizi raziskav, kjer so analizirali vpliv podaljšanja časovnega intervala rednega presejanja na več kot eno leto, so ugotovili, da ni dovolj dokazov, da bi lahko varno podaljšali in priporočali interval presejanja na več kot eno leto (15).

Kronična hiperglikemija je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije in poslabšanje vida (8, 9, 16). Višja raven HbA1c poveča tveganje za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije. Z intenzivnim antihiperglikemičnim zdravljenjem znižamo raven glikiranega hemoglobina, kar je povezano z manjšim tveganjem za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije (8). Pri primerjavi skupine bolnikov na intenzivnem insulinskem zdravljenju s povprečnim HbA1c 7,0%, s skupino, kjer je bil povprečni HbA1c 7,9%, so v prvi skupini ugotovili 21% manjše tveganje za napredovanje diabetične retinopatije v 12 letih (z definicijo dveh stopenj po Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)) (8). Podobno so dokazali v raziskavi Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ACCORD Eye: pri bolnikih z znižanjem HbA1c s 7,5% na 6,4% se je napredovanje diabetične retinopatije znižalo za 42% (17). Ob strogemu zniževanju glukoze in ob striktni glikemični kontroli je bilo prisotno povečano tveganje za hipoglikemijo in za srčno-žilne dogodke, smrtnost je bila večja za 22% (4% v skupini s povprečno ravniyo HbA1c 7,5% in 5% v skupini s povprečno ravniyo HbA1c 6,4%) (17). Če je HbA1c višji od 7,5%, je tveganje za nastanek diabetične retinopatije 2,5; za napredovanje diabetične retinopatije pa 8,1 v šestih letih (9). Uporaba pioglitazona se odsvetuje pri bolnikih z edemom makule. Pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon, je opisana za 2,6-krat večja verjetnost edema makule (18).

Višji krvni tlak je neodvisni dejavnik tveganja za napredovanje diabetične retinopatije (9, 19). Pri nižjem krvnem tlaku so ugotovili manjšo stopnjo napredovanja diabetične retinopatije (34% manjše tveganje za napredovanje diabetične retinopatije pri skupini s krvnim tlakom 150/85 mmHg v primerjavi s skupino s krvnim tlakom 160/90 mmHg) in boljši vid (47% manjše tveganje za poslabšanje vida, opredeljeno s tremi vrsticami po ETDRS-optotipu) v devetih letih (10). Vpliv zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema na napredovanje diabetične retinopatije še ni dokončno opredeljen. Po meta-analizi z vključitvijo kontroliranih randomiziranih raziskav, ki primerjajo vpliv monoterapije ACE zaviralcev ali zaviralcev angotenzinskih receptorjev z drugimi antihipertenzivi, so ugotovili manjše tveganje za napredovanje in povečano verjetnost regresije diabetične retinopatije ob uporabi zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema (19). V Diabetic Retinopathy Candesartan

Trials (DIRECT)-Protect 2 raziskavi so ugotovili statistično pomembno, za 34% večjo regresijo diabetične retinopatije pri zdravljenih hipertoničnih, ki so prejeli antagonist receptorja za angiotenzin in manjše napredovanje diabetične retinopatije, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Regresija diabetične retinopatije je bila prisotna pri bolnikih z začetno lahko ali zmerno diabetično retinopatijo (20). Zaključimo lahko, da je uporaba zaviralcev RAS kot antihipertenzivnega zdravila učinkovita za zdravljenje začetnih oblik diabetične retinopatije (21).

Dislipidemija je povezana s povečanim tveganjem za napredovanje diabetične retinopatije, višji celokupni holesterol je povezan s poslabšanjem vida (11). Raziskave s statini v terapevtskih odmerkih niso pokazale vpliva na napredovanje diabetične retinopatije (22, 23). Vpliv fenofibrata so raziskovali v dveh randomiziranih kontroliranih raziskavah. Ugotovili so, da fenofibrat samostojno ali v kombinaciji s statini zmanjša napredovanje diabetične retinopatije (24, 25). Pri zdravljenju dislipidemije statin v kombinaciji s fenofibratom učinkoviteje vpliva na napredovanje diabetične retinopatije v primerjavi s statinom v kombinaciji s placebom. Statin v kombinaciji s fenofibratom za 40% zmanjša napredovanje diabetične retinopatije in potrebo po laserski terapiji ali vitrektomiji v 4 letih, kar posebej velja za bolnike z zgodnjo zmerno neproliferativno diabetično retinopatijo (NPDR) (26). Natančno delovanje fenofibrata na napredovanje diabetične retinopatije ni pojasnjeno, verjetno deluje neodvisno od ravni maščob v krvi (27).

Nefropatija je povezana z večjo incidenco in napredovanjem retinopatije, značilno je večje tveganje za edem rumene pege in PDR (28). Nefropatija je običajno povezana s hipertenzijo, kar je verjetno vzrok za vpliv na diabetično retinopatijo. Aspirin ne vpliva na nastanek ali napredovanje diabetične retinopatije in ne povzroča večjega tveganja za krvavitev v steklovino (29-31).

Pri nekaterih nosečnicah lahko diabetična retinopatija hitro napreduje, zato je potrebno skrbno spremljanje in zdravljenje tako med nosečnostjo, kot tudi po porodu (32). Večje tveganje za napredovanje diabetične retinopatije je prisotno pri nosečnicah, ki imajo slabo glikemično in antihipertenzivno kontrolo in že prisotno retinopatijo ob zanositvi (33).

Namen zdravljenja diabetične retinopatije je preprečiti njeno napredovanje in s tem poslabšanje vida. Huda izguba vida (določena z vidno ostrino 0,025 pri dveh zaporednih pregledih v razmiku štirih mesecev) je pri bolnikih s PDR z visokim tveganjem po dveh letih prisotna pri 28% nezdravljenih oči in po petih letih pri 50% nezdravljenih oči (34). Z laserskim zdravljenjem s panretinalno fotokoagulacijo pri bolnikih s PDR zmanjšamo tveganje za hudo izgubo vida za več kot 50%; po panretinalni fotokoagulaciji pri očeh s PDR z visokim tveganjem je po petletnem sledenju huda izguba vida prisotna le pri 20% (34).

S panretinalno fotokoagulacijo preprečimo poslabšanje vida tudi pri bolnikih s težko in zelo težko NDR (35). Z intravitrealno aplikacijo zaviralcev žilnega endotelnega rastnega dejavnika (VEGF) uspešno zdravimo edem v makuli, ki zajame foveo (36, 37). Uspešna je tudi kombinacija zaviralcev VEGF z lasersko terapijo ali steroidi (38, 39).

Intravitrealna terapija je skoraj v celoti nadomestila lasersko terapijo edema makule. Prednost intravitrealne terapije je v izboljšanju vida, za razliko od laserske terapije, ki je preprečevala predvsem nadaljnje slabšanje vida. Laserska terapija makule se danes izvaja samo pri fokalni omejeni povečani prepustnosti kapilar, ki ne zajamejo fovee, z izjemo uporabe mikropulznega laserja (40). Vitrektomija je operativni poseg, ki ga opravimo pri bolnikih z napredovalo diabetično retinopatijo, najpogosteje zaradi krvavitve v steklovino ali trakcijskega odstopa mrežnice (41, 42). Dobra glikemična in antihipertenzivna kontrola v kombinaciji s pravočasnim očesnim zdravljenjem, kot je intravitrealno in lasersko zdravljenje in operativni poseg – vitrektomija, izboljša vidno prognozo; delež oči s hudo izgubo vida se zmanjša na 2% (3).

LITERATURA

1. Klein R, Klein BEK, 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.
2. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *British Journal of Ophthalmology*. 2002; 86: 716-22.
3. Fong DS, Sharza M, Chen W, Paschal JF, Ariyasu RG, Lee PP. Vision loss among diabetics in a group model Health Maintenance Organization (HMO). *Am J Ophthalmol*. 2002; 133: 236-41.
4. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications*. 2009; 23: 229-38.
5. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, Clarke A. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 105-14.
6. Arun CS, Al-Bermani A, Stannard K, Taylor R. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. *Diabet Med*. 2009; 26: 489-92.
7. Dervan E, Lillis D, Flynn L, Staines A, O'Shea D. Factors that influence the patient uptake of diabetic retinopathy screening. *Irish Journal of Medical Science*. 2008; 177: 303-8.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
9. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001; 44: 156-63.

10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. 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: 703-13.
11. Chew EY, Klein ML, Ferris 3rd FL, Remaley NA, Murphy RP, Chanttry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114: 1079-84.
12. Chew EY, Mills JL, Metzger BE. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes Care. 1995; 18: 631-7.
13. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Flatman M, Downes S. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87: 1258-63.
14. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 660-71.
15. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertvadze A, Connock M, Clarke A. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100: 105-14.
16. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes and associated risk factors. UKPDS 30: *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 297-303.
17. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 233-44.
18. Merante D, Menchini F, Truitt KE, Bandello FM. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies-evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. *Drug Saf*. 2010; 33: 643-52.
19. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 263-74.
20. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 378: 1385-93.
21. Wright AD, Dodson PM. Diabetic retinopathy and blockade of the renin-angiotensin system: new data from the DIRECT study programme. *Eye (Lond)*. 2010; 24: 1-6.
22. Dodson PM. Medical treatment for diabetic retinopathy: do the FIELD microvascular study results support a role for lipid lowering? *Practical Diabetes*. 2008; 25: 76-9.
23. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685-96.
24. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 233-44.
25. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
26. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, 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: 2443-51.

27. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 1687-97.
28. Skyler JS. Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: 833-56.
29. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31: 779-93.
30. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 760-76.
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8 *Ophthalmology*. 1991; 98: 757-65.
32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1084-91.
33. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Current Diabetes Reports*. 2008; 8: 270-3.
34. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. DRS report no. 14. *Int Ophthalmol Clin*. 1987; 27: 239-53.
35. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981; 88: 583-600.
36. Nguyen QD, Brown DM, Marcus M. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE *Ophthalmology*. 2012; 119: 789-801.
37. Mitchell F, Bandello U, Schmidt-Erfurth. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2011; 118: 615-25.
38. Elman MJ, Bressler NH, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 609-14.
39. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 615-25.
40. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo Jr LA, Dare A, Farah ME, Belfort R. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or highdensity micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 4314-23.
41. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: Four year results of a randomized trial. DRVS report number 5. *Arch Ophthalmol*. 1990; 180: 958-64.
42. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992; 99: 753-9.