

17. DIABETIČNA RETINOPATIJA

Mojca Globočnik Petrovič, Mojca Urbančič

Diabetična retinopatija je kot nevrodegenerativno in vaskularno obolenje 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, dislipidemija in arterijska hipertenzija. Z rednimi očesnimi pregledi in ustreznim zdravljenjem je pri večini bolnikov mogoče preprečiti napredovanje diabetične retinopatije in tudi poslabšanje vida.

PRIPOROČILA

1. Osebi s sladkorno boleznijo pojasnimo tveganje za nastanek diabetične retinopatije in poslabšanje vida zaradi diabetične retinopatije. (E, I) 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 *Načini spremljanja glikemije in glikemični cilji*. (A, I)
3. Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije zagotovimo dobro urejenost krvnega tlaka. Glejte poglavje *Arterijska hipertenzija*. (A, I)
4. Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije zagotovimo ciljno raven lipidov v krvi. Glejte poglavje *Dislipidemije in protitrombotna zaščita*. (A, I)
5. Vsem osebam s sladkorno boleznijo zagotovimo redne očesne preglede. Dodatno omogočimo izredne očesne preglede, če zanje obstaja indikacija (Tabela 1). (B, I)

Očesni pregled se izvaja kot presejalni pregled 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. (E, I)

- Prvi očesni pregled zagotovimo vsem osebam z novoodkrita sladkorno boleznijo.
 - Redni očesni pregled zagotovimo na eno do dve leti kot presejalni test pri vseh osebah s sladkorno boleznijo, ali če je prisotna začetna – lahka ali zmerna neproliferativna diabetična retinopatija (Priloga 1).
 - Pogostejši pregled zagotovimo na 3–6 mesecev:
 - pri težki in zelo težki neproliferativni diabetični retinopatiji, edemu rumene pege ali proliferativni diabetični retinopatiji,
 - 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 opaža poslabšanje vida
 - v štirih tednih, če bolnik opaža postopno poslabšanje vida,
 - 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 predobstoječo 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 je že predhodno ugotovljena diabetična retinopatija,
 - vsaj 6 mesecev po porodu, če je prisotna preproliferativna ali proliferativna diabetična retinopatija.

Zdravljena diabetična retinopatija ni kontraindikacija za hitro optimizacijo slabe urejenosti glikemije. (E*, I)

Nosečnice pregledujemo po širjenju zenice s tropikamidom. (E*, I)
 8. Osebo s sladkorno boleznijo 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. Osebo s sladkorno boleznijo napotimo na operativno zdravljenje – vitrektomijo, če ima več kot en mesec trajajočo krvavitev v steklovini, (A, I) trakcijski odstop v rumeni pegi ali klinično pomemben edem v rumeni pegi zaradi zadebeljene hialoidne membrane. (B, I)

Tabela 1. Napotitve na pregled in zdravljenje. DR – diabetična retinopatija; DME – diabetični makularni edem; IVT – intravitrealna farmakoterapija; KOP – klinični očesni pregled; MPL – mikropulzni laser; NPDR – neproliferativna diabetična retinopatija; PDR – proliferativna diabetična retinopatija; PP – presejalni pregled; PRFK – panretinalna laserska fotokoagulacija; UZ – ultrazvok.

Razvrstitev DR		Napotitev	Zdravljenje
Brez kliničnih znakov DR na dveh zaporednih pregledih, R0		PP 1-2 leti	
Brez kliničnih znakov DR, R0 Lahka NPDR, R1a brez DME, M0		PP 1 leto	
Zmerna NPDR, R1b		PP 6-12 mesecev KOP 3-6 mesecev	
Težka, zelo težka NPDR, R1c		KOP	PRFK < 3 mesece
Zgodnja PDR, R2a		KOP	PRFK < 3 mesece
PDR z visokim tveganjem, R2b		KOP	PRFK < 2 mesece
Napredovala PDR, R2c	Hematovitreus	KOP UZ	Opazovanje 1 mesec, če ni resorpcije vitrektomija 1-6 mesecev
	Odstop mrežnice v makuli	KOP	Vitrektomija 1 teden
Stabilna PDR (zdravljena), R2		KOP na 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju če je stabilno 1 leto sledi PP na 6-12 mesecev	
DME, ki ne zajame centra makule, M1		KOP	Opazovanje Fokalni laser 3-6 mesecev
DME, ki zajame center makule, M2		KOP	IVT 1-3 mesece MPL 1-3 mesece
Stabilna DME, M		KOP na 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju, če je stabilno 1 leto sledi PP na 6-12 mesecev	

PRILOGA

Priloga 1. Razvrstitev diabetične retinopatije. Klasifikacija 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*). NDR – neproliferativna diabetična retinopatija; PDR – proliferativna diabetična retinopatija.

	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	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 krvavitev pred mrežnico ali v steklovini ali Neovaskularizacija ob krvnih žilah, ki obsega več kot ½ premera papile in krvavitev pred mrežnico ali v steklovini
	Napredovala PDR R2c	Očesno ozadje nepregledno zaradi krvavitev pred mrežnico ali v steklovini Odstop mrežnice v rumeni pegi

UTEMELJITEV

Diabetična retinopatija (DR) je med najpogostejšimi kroničnimi zapleti sladkorne bolezni, saj jo ima po 20 letih sladkorne bolezni skoraj vsaka oseba s sladkorno boleznijo (1).

DR 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. Med osebami s sladkorno boleznijo ima 20-35 % oseb s sladkorno boleznijo kakršno koli obliko DR, medtem ko sta prisotni vid ogrožajoči obliki – makulopatija pri 10 % in proliferativna diabetična retinopatija pri 2 % (2).

DR je najpogostejši vzrok slepote med delovnim prebivalstvom (v starosti od 16 do 64 let) v razvitem svetu (3). Okoli odstotek oseb s sladkorno boleznijo oslepi zaradi diabetične retinopatije (4). V zadnjih letih se pogostost slepote med osebami s sladkorno boleznijo zmanjšuje zaradi boljšega preventivnega in učinkovitejšega terapevtskega vodenja bolnikov (5). 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 (6,7). Med dejavniki, ki vplivajo na očesno pregledanost bolnikov s sladkorno boleznijo, je najpomembnejši ustreza napotitev družinskega zdravnika (8).

Osnovni ukrepi so usmerjeni v zgodnje odkrivanje DR, ki omogoči pravočasno napotitev in s tem učinkovito zdravljenje v smislu preprečitve napredovanja bolezni in poslabšanja vida. Od leta 2015 imamo v Sloveniji Centre za presejanje diabetične retinopatije, namenjene sistematičnemu presejanju DR in spremljanju oseb z DR. V Centrih za presejanje diabetične retinopatije na osnovi fotografij mrežnice, vidne ostrine in osnovnih podatkov zdravnik oftalmolog oceni stanje in napoti posameznika na kontrolno fotografiranje – presejalni pregled ali pregled pri oftalmologu ali zdravljenje, če za to obstaja indikacija. Sistematičnost presejanja lahko zagotovimo samo z vključenostjo oseb s sladkorno boleznijo v Centre za presejanje DR. Centri za presejanje DR morajo slediti izvajanju programa v skladu z opredeljenim Programom presejanja DR, slediti opisani obravnavi bolnika in zagotavljati kakovost izvedenega programa (9).

Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje DR so daljše trajanje sladkorne bolezni, višja raven HbA1c, arterijska hipertenzija, dislipidemija, proteinurija, nosečnost (10-14).

Zdravljenje diabetične retinopatije obsega intravitrealno zdravljenje z zdravili (zaviralci VEGF, glukokortikoidi), lasersko zdravljenje in operativni poseg - vitrektomijo. Za uspeh očesnega zdravljenja je pomembna pravočasna napotitev k oftalmologu ter dobro glikemično, antihipertenzivno in lipolitično zdravljenje.

Dokazi

Za očesni pregled uporabimo metodo, ki je vsaj 80 % občutljiva in 95 % specifična. Taki metodi sta oftalmologov pregled z biomikroskopom in indirektna oftalmoskopija ter fotografiranje očesnega ozadja (15). Fotografiranje očesnega ozadja se opravlja pri široki zenici (15). Z nemidriatično kamero je možno fotografiranje očesnega ozadja tudi pri ozki zenici, kar je tehnično sicer najlažje izvedljivo, vendar je s tem načinom fotografiranja večji delež fotografij, ki se jih ne da gradirati (16). Fotografiranje očesnega ozadja, ki ga lahko opravi usposobljen tehnik ali zdravstveno osebje, omogoča dokumentiranje, sledenje napredovanja DR in nadzor gradiranja. V Veliki Britaniji, kjer izvajajo na državnem nivoju standardizirano presejanje od leta 2004, so že po petih letih izvajanja programa zmanjšali tveganje za slepoto, DR ni več najpogostejši vzrok slepote v delovni populaciji (7).

Podaljšanje časovnega intervala presejanja na dve leti pri osebah z nizko stopnjo tveganja za razvoj in napredovanje DR in tako tudi za poslabšanje vida se izkazuje za dovolj varno. Opredelitev skupine oseb s SB z nizko stopnjo tveganja za razvoj in napredovanje DR sledi iz personaliziranega izračuna po algoritmu, ki zajame dejavnike tveganja ali pa je opredeljena kot stanje brez znakov DR pri dveh zaporednih pregledih (17,18,19). Dejavniki tveganja za napredovanje DR, ki so zajeti v algoritmu so stopnja retinopatije, starost, trajanje SB, HbA1c, sistolični krvni tlak in celokupen holesterol (17). Tveganje za napredovanje DR do te mere, ko je potrebno zdravljenje za preprečevanje poslabšanja vida pri osebah z opredeljenim nizkim tveganjem za razvoj DR je po dveh letih spremljanja enako, kot pri letnem spremljanju, zato dovolj varno za implementacijo (19,20), Nacionalna presejalna komisija v Veliki Britaniji, ki deluje pod okriljem NCS, je leta 2016 predlagala spremembo intervala presejanja na 1-2 leti za osebe s SB z nizko stopnjo tveganja za poslabšanje vida. Zaradi pomanjkljive dostopnosti

do podatkov dejavnikov tveganja za razvoj DR pri posamezniku in zato nezmožnost pridobitve personaliziranega intervala presejanja za vsakega posameznika predlagajo uvedbo presejanja na dve leti pri skupini oseb brez znakov DR pri dveh zaporednih pregledih (21).

Kronična hiperglikemija je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje DR in poslabšanje vida (10,11,22). Višja raven HbA1c poveča tveganje za nastanek in napredovanje DR. Z intenzivno inzulinsko terapijo znižamo raven HbA1c, kar je povezano z manjšim tveganjem za nastanek in napredovanje DR (10). Pri primerjavi skupine bolnikov na intenzivni inzulinski terapiji s povprečnim HbA1c 7,0 % s skupino, kjer je bil povprečni HbA1c 7,9 %, so ugotovili 21 % manjše tveganje za napredovanje DR v 12 letih (z definicijo dveh stopenj po Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (10). Podobno so dokazali v ACCORD Eye raziskavi: pri osebah z znižanjem HbA1c s 7,5 % na 6,4 % se je napredovanje DR znižalo za 42 % (23). Uporaba pioglitazona, ki v Sloveniji ni na voljo, se odsvetuje pri osebah z edemom makule. Pri tistih, ki so prejeli pioglitazon, je opisana za 2,6-krat večja verjetnost edema makule (24).

Višji krvni tlak je neodvisni dejavnik tveganja za napredovanje DR (11,25). Pri nižjem krvnem tlaku so ugotovili manjšo stopnjo napredovanja DR (34 % manjše tveganje za napredovanje DR 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 (12). Vpliv zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema na napredovanje DR 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 z uporabo zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema (25). V Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT)-Protect 2 raziskavi so ugotovili statistično pomembno, za 34 % večjo regresijo DR pri zdravljenih hipertoničnih, ki so prejeli antagonist angiotenzin 2 receptorja in manjše napredovanje DR, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Regresija DR je bila prisotna pri bolnikih z začetno lahko ali zmerno diabetično retinopatijo (26). Zaključimo lahko, da je uporaba zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema kot antihipertenzivnih zdravil učinkovita za zdravljenje začetnih oblik DR (27).

Dislipidemija je povezana s povečanim tveganjem za napredovanje DR, višji celokupni holesterol je povezan s poslabšanjem vida (13). Raziskave s statini v terapevtskih odmerkih za zdravljenje hiperholesterolemije, niso pokazale vpliva na napredovanje DR (28,29). Vpliv fenofibrata so raziskovali v dveh randomiziranih kontroliranih raziskavah. Ugotovili so, da fenofibrat samostojno ali v kombinaciji s statini zmanjša napredovanje DR (30,31). Pri zdravljenju dislipidemije statin v kombinaciji s fenofibratom učinkoviteje vpliva na napredovanje DR v primerjavi s statinom v kombinaciji s placebom. Statin v kombinaciji s fenofibratom za 40 % zmanjša napredovanje DR in potrebo po laserski terapiji ali vitrektomiji v 4 letih, kar posebej velja za osebe z zgodnjo zmerno NPDR (32). Natančno delovanje fenofibrata na napredovanje DR ni pojasnjeno, verjetno deluje neodvisno od ravni maščob v krvi (33).

Nefropatija je povezana z večjo incidenco in napredovanjem retinopatije, značilno je večje tveganje za edem rumene pege in PDR (34). Nefropatija je običajno povezana s hipertenzijo, kar je verjetno vzrok za vpliv na DR. Aspirin ne vpliva na nastanek ali napredovanje DR in ne povzroča večjega tveganja za krvavitve v steklovino (35-37).

Pri nekaterih nosečnicah lahko DR hitro napreduje, zato je potrebno skrbno spremljanje in zdravljenje tako med nosečnostjo, kot tudi po porodu (38). Večje tveganje za napredovanje DR je prisotno pri nosečnicah, ki imajo slabo glikemično in antihipertenzivno kontrolo in že prisotno retinopatijo ob zanositvi (39).

Namen zdravljenja DR je preprečiti napredovanje DR in s tem poslabšanje vida. Huda izguba vida (določena z vidno ostrino 0,025 pri dveh zaporednih pregledih v razmiku štirih mesecev) je pri posameznikih s PDR z visokim tveganjem po dveh letih prisotna pri 28 % nezdravljenih oči in po petih letih pri 50 % nezdravljenih oči (36). Z laserskim zdravljenjem s panretinalno fotokoagulacijo pri osebah s PDR zmanjšamo tveganje za hudo izgubo vida za več kot 50 %; po panretinalni fotokoagulaciji pri očeh s PDR z visokim tveganjem je huda izguba vida prisotna le pri 20 % po petletnem sledenju (37). S panretinalno fotokoagulacijo preprečimo poslabšanje vida tudi pri bolnikih s težko in zelo težko NDR (41). Z intravitrealno aplikacijo zaviralcev žilnega endotelnega rastnega dejavnika (VEGF) uspešno zdravimo edem v makuli, ki zajame foveo (42,43). V primerih, ko so zaviralci VEGF neučinkoviti ali kontraindicirani, uporabimo glukokortikoidne vsadke (44,45). Možna je tudi kombinacija zaviralcev

VEGF z lasersko terapijo ali steroidi (44,45), vendar ni jasnih dokazov, da pripomore k boljšim rezultatom zdravljenja (46). S kombiniranim zdravljenjem ne dosežemo boljše vidne ostrine kot z monoterapijo (43,46-48). 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 (49). Mikropulzni laser se uporablja tudi za zdravljenje začetnega edema v makuli, njegova učinkovitost je primerljiva s klasično lasersko fotokoagulacijo, le da ne povzroča iatrogene poškodbe mrežnice. Vitrektomija je operativni poseg, ki ga opravimo pri osebah z napredovalo diabetično retinopatijo, najpogosteje zaradi krvavitve v steklovino ali trakcijskega odstopa mrežnice (50,51). 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 % (4).

LITERATURA

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, 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;102:527-32.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:17.
3. Kocur I, Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *British Journal of Ophthalmology.* 2002;86:716-22.
4. Fong DS, Sharza M, Chen W, et al. Vision loss among diabetics in a group model Health Maintenance Organization (HMO). *Am J Ophthalmol.* 2002;133:236-41.
5. 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.
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. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open.* 2014 12;4(2):e004015.
8. Dervan E, Lillis D, Flynn L, et al. Factors that influence the patient uptake of diabetic retinopathy screening. *Ir J Med Sci.* 2008;177:303-8.
9. Globočnik Petrovič M. Nacionalni program presejanja diabetične retinopatije. *Med Razgl.* 2016;55(Suppl 1):15-9.
10. 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.
11. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44:156-63.
12. 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.
13. Chew EY, Klein ML, Ferris 3rd FL, 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.
14. 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.
15. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, et al. 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.
16. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:660-71.
17. Eleuteri A, Fisher AC, Broadbent DM, et al. Individualised variable interval risk-based screening for sight threatening diabetic retinopathy—the Liverpool Risk Calculation

- Engine. *Diabetologia*. 2017;60:2174-82.
18. Broadbent DM, Sampson CJ, Wang A, Howard L, et al. ISDR Study Group. Individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR study-rationale, design and methodology for a randomised controlled trial comparing annual and individualised risk-based variable-interval screening. *BMJ Open*. 2019;17;9(6):e025788.
 19. Scanlon PH. Screening Intervals for Diabetic Retinopathy and Implications for Care. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):96.
 20. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, et al. ISDR Study Group. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 202;64:56-69.
 21. The UK NSC recommendations on Diabetic Retinopathy screening in adults. 2016. Dosegljivo 10.4.2016 s spletne strani: <https://legacyscreening.phe.org.uk/diabeticretinopathy>.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Wang B, Wang F, Zhang Y, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:263-74.
 26. Sjolie AK, Klein R, Porta M, 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Chew EY, Davis MD, Danis RP, 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.
 33. 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.
 34. Skyler JS. Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:833-56.
 35. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:779-93.
 36. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:760-76.
 37. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*. 1991;98:757-65.
 38. 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.
 39. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Curr Diab Rep*. 2008;8:270-3.
 40. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. DRS report no. 14. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:239-53.
 41. 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.
42. 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.
 43. Mitchell F, Bandello U, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
 44. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
 45. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):626-35.
 46. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD011599.
 47. Elman MJ, Bressler NH, Qin H, 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.
 48. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
 49. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo Jr LA, et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or highdensity micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4314-23.
 50. 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;108:958-64.
 51. 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.