

METODE ȘI ABORDĂRI EFICIENTE ÎN PREVENȚIA RETINOPATIEI DIABETICE

Effective methods and approaches in the prevention of diabetic retinopathy

Simona CERNEA^{1,2}, Florina VULTUR^{3,4}

¹ *Departament M3/Medicină Internă IV, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu Mureș, România*

² *Cabinet Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Târgu Mureș, România*

³ *Departament M5/Oftalmologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu Mureș, România*

⁴ *Clinica de Oftalmologie, Spitalul Clinic Județean, Târgu Mureș, România*

REZUMAT

Retinopatia diabetică (RD) rămâne în continuare cea mai importantă cauză de pierdere a vederii la populația de vârstă activă, iar nivelul hemoglobinei glicate și durata diabetului zaharat reprezintă factori de risc majori pentru apariția RD. Această lucrare aduce în discuție metodele de prevenție primară și secundară a modificărilor specifice de la nivelul retinei.

Datele din studiile clinice sugerează că un control glicemic adecvat, mai ales instituit precoce după debutul diabetului zaharat, este asociat cu reducerea pe termen lung a riscului de dezvoltare a RD. Acesta trebuie realizat în contextul controlului multifactorial, mai ales al tensiunii arteriale, dar și al dislipidemiei. Pentru ceilalți factori de risc modificabili (obezitate, inflamație, variabilitate glicemică, stres oxidativ etc.), nu sunt încă date suficiente legate de prevenția primară.

Controlul factorilor majori de risc este extrem de important și pentru prevenția secundară a RD. Controlul intensiv al glicemiei a fost asociat cu reducerea riscului de progresie a bolii, mai ales în cazul RD neproliferative ușoare, a cărei evoluție pare să fie influențată semnificativ și de controlul tensiunii arteriale și al lipidelor, respectiv tratamentul cu fenofibrat. În ceea ce privește medicația antihiperlipemică, nu sunt încă date suficiente care să demonstreze un beneficiu aparte al unui agent sau a unei clase terapeutice. Prognosticul vizual al pacientului cu diabet zaharat depinde în mare măsură de colaborarea diabetolog-oftalmolog, de diagnosticul precoce a modificărilor retiniene, respectiv de intervențiile terapeutice oculare specifice.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat; retinopatie diabetică; factori de risc; prevenție primară; prevenție secundară

Retinopatia diabetică (RD) este o complicație specifică microvasculară atât a diabetului zaharat tip 1 (DZ1), cât și a diabetului zaharat tip 2 (DZ2), cu o prevalență corelată cu nivelul controlului glicemic și durata bolii, și care reprezintă principala cauză de cecitate nou instalată la adulții cu vârste între 20 și 74 ani din țările dezvoltate (1). O analiză a 35 studii (1980-2008) care a inclus 22.896 subiecți cu diabet zaharat (DZ) a indicat faptul că

prevalența globală a RD a fost de 34,6% (95%IC: 34,5-34,8), a RD proliferative (RDP) de 6,96% (6,87-7,04), respectiv a edemului macular diabetic (EMD) de 6,81% (6,74-6,89) (2). Aceeași analiză a identificat durata DZ, nivelul hemoglobinei glicate (HbA1c) și al tensiunii arteriale (TA) ca fiind factori de risc majori pentru RD (2). De altfel, pe lângă acești factori de risc binecunoscuți, dislipidemia, obezitatea, pubertatea și sarcina s-au dovedit a

contribui, de asemenea, semnificativ la apariția/progresia RD (3). În ultimii ani s-a observat o tendință de scădere a incidenței și progresiei RD, mai ales a RD severe, care poate duce la pierderea vederii, cel puțin în țările dezvoltate, probabil asociată unui mai bun control al factorilor de risc, dar și accesului la programe de screening (3-5). Cu toate acestea, trebuie ținut cont de faptul că prevalența DZ *per se* este mare (425 milioane adulți – 20-79 ani – în 2017, conform datelor Federației Internaționale de Diabet) și estimată a crește în următorii ani (la 629 milioane până în 2045), așa încât numărul absolut al pacienților cu DZ și RD rămâne semnificativ (6).

De aceea, metodele și strategiile eficiente de prevenție a RD continuă să prezinte un interes special pentru pacienți și echipele de îngrijire. În ceea ce urmează vom aborda distinct metodele de prevenție primară și secundară a RD.

Prevenția primară a RD vizează în primul rând o abordare coerentă în ceea ce privește screeningul și diagnosticul precoce al RD, precum și controlul precoce și eficient al factorilor de risc modificabili.

Dintre aceștia, *hiperglicemia* are un rol critic, iar controlul acesteia s-a dovedit a aduce beneficii în ceea ce privește RD în ambele tipuri de DZ, conform celor două studii reper: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) pentru DZ1, respectiv United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) pentru DZ2 (7). Studiul DCCT a inclus 1441 pacienți cu DZ1 monitorizați timp de 6,5 ani și a demonstrat faptul că insulinoterapia intensivă a redus riscul de RD cu 76% (62-85) ($p \leq 0,002$), iar incidența cumulativă a RD a depins de nivelele HbA1c, indiferent de brațul de randomizare (8,9). Pacienții au fost ulterior urmăriți în studiul EDIC și toți au urmat regimuri de insulinoterapie intensive, astfel încât diferențele dintre nivelele HbA1c s-au atenuat în timp, devenind similare la ~7 ani după încheierea DCCT (10). În ciuda acestui fapt, la 15-18 ani post randomizare reducerea riscului relativ (RR) pentru progresia RD a fost de 46% (36-54) ($p < 0,0001$) în brațul inițial tratat intensiv, fiind de 30% ($p = 0,021$) la cei fără RD la înrolare (10). Astfel, EDIC a dovedit beneficii persistente ale unui control glicemic mai riguros.

Studiul UKPDS a evaluat efectul unui control glicemic strict asupra complicațiilor microvasculare și a inclus 5.102 pacienți cu DZ2 nou depistat (11). După 10 ani de la randomizare, HbA1c a fost 7,0% în grupul tratat intensiv și respectiv 7,9% în grupul tratat convențional, iar această diferență s-a însoțit de o reducere cu 25% (7-40) ($p = 0,009$) a complicațiilor microvasculare (12). De ase-

menea, reducerea cu 1% a HbA1c a fost asociată cu reducerea cu 37% (33-41) ($p < 0,0001$) a riscului de complicații microvasculare (13). În plus, analiza datelor în funcție de valoarea HbA1c (<6,2%, 6,2-7,4%, $\geq 7,5\%$) a relevat faptul că riscul de apariție sau progresie a RD a crescut în funcție de acestea, adică RR a fost 1,4 (1,1-1,8) și respectiv 2,5 (2,0-3,2) pentru terțila a doua și a treia, la pacienții fără RD la înrolare (1). Similar cu DCCT, și pacienții incluși în UKPDS au fost urmăriți după încheierea studiului și, deja după un an, diferențele dintre HbA1c au fost nesemnificative (15). Cu toate acestea, după 10 ani s-a observat o reducere cu 24% a riscului de complicații microvasculare în grupul tratat intensiv cu sulfonilureice-insulină comparativ cu grupul tratat convențional (RR: 0,76 (0,64-0,89); $p = 0,001$) (15). Așadar, UKPDS și studiul de follow-up au demonstrat faptul că un control glicemic strict se asociază cu reducerea riscului de complicații microvasculare la pacienții cu DZ2 nou depistat, inclusiv pe termen mai lung. Studiul Kumamoto a dovedit în mod similar pe un număr de 110 pacienți cu DZ2 din Japonia că un control glicemic strict obținut cu insulinoterapie în regim intensiv a redus riscul de RD la pacienții fără complicații microvasculare la înrolare: după 6 ani, procentul cumulativ al RD a fost de 7,7% vs. 32,0% ($p = 0,039$), în grupul intensiv vs. grupul tratat convențional (16). Mai mult, studiul Kumamoto a indicat faptul că prevenirea apariției și progresiei complicațiilor microvasculare s-a observat la valoarea HbA1c < 6,5%, a glicemiei bazale de < 110 mg/dl și postprandiale < 180 mg/dl (16).

Așadar, cele trei studii au sugerat ideea că un control glicemic strict poate preveni complicațiile microvasculare, ceea ce a și influențat semnificativ practica clinică. Studiile următoare au fost concepute pentru a evalua efectele controlului glicemic riguros asupra complicațiilor macrovasculare, dar le-au urmărit și pe cele microvasculare. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a randomizat 10.251 pacienți cu DZ2 (durata mediană a DZ2: 10 ani) și au fost tratați intensiv (ținta HbA1c < 6%) vs standard (ținta HbA1c 7,0-7,9%), iar după 3,5 ani s-a observat că terapia intensivă nu a redus riscul de complicații microvasculare avansate (dializă sau transplantat renal, creatinină serică crescută, sau fotocoagulare retiniană sau vitrectomie) (hazard ratio (HR): 1,00 (0,88-1,14); $p = 1,00$) (17, 18). De asemenea, analiza separată a datelor a 2.856 participanți la studiu care au avut evaluări oftalmologice la înrolare și anul 4 (studiul ACCORD

Eye) a arătat că terapia intensivă nu a prevenit apariția RD la cei fără RD la înrolare (odds ratio (OR): 0,78 (0,50-1,21); $p=0,27$) (19). Pacienții din studiul ACCORD Eye au fost re-examinați și la 4 ani după încheierea studiului ACCORD (ACCORD Follow-On – ACCORDION – Eye Study) și s-a observat că RD a progresat la 5,8% pacienți din grupul tratat intensiv vs. 12,7% din grupul standard (OR: 0,42 (0,28-0,63); $p<0,0001$) (20). Important, analiza pe subgrupuri a relevat beneficii ale terapiei intensive și la pacienții fără RD la înrolare, la 8 ani după inițierea studiului (OR: 0,42 – 0,24-0,75) (20).

Studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-release Controlled Evaluation (ADVANCE) a randomizat 11.140 pacienți cu DZ2 (durata ~8 ani) la terapie intensivă (ținta HbA1c <6,5%) cu gliclazide-MR sau îngrijire standard timp de 5 ani și a demonstrat o reducere a incidenței complicațiilor microvasculare (HR: 0,86 (0,77-0,9); $p: 0,01$), dar acestea au fost datorate reducerii incidenței nefropatiei diabetice (ND), fără efecte semnificative asupra RD (21). Similar, studiul Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT) care a inclus 1.791 pacienți cu DZ2 (durata medie: 11,5 ani) tratați intensiv sau standard și urmăriți 5,6 ani nu a identificat diferențe semnificative în ceea ce privește apariția RD (42,2% vs. 48,9%, $p = 0,27$) între cele două brațe (22). În fine, studiul Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) a randomizat 12.537 subiecți cu DZ2 sau prediabet la terapie intensivă cu insulină glargin (țintă: glicemia bazală ≤ 95 mg/dl) sau standard și după 6,2 ani s-a constatat că nu au fost diferențe semnificative între cele două brațe în ce privește complicațiile microvasculare per total (HR: 0,97 (0,90-1,05); $p=0,43$), însă pacienții cu HbA1c $\geq 6,4\%$ la înrolare au prezentat o reducere a incidenței obiectivului compus din ND și RD (HR: 0,90 (0,81-0,99)) vs HbA1c >6,4% (23,24).

Așadar, aceste studii nu au putut dovedi în mod clar beneficiile controlului glicemic intensiv asupra prevenției primare a RD, posibil și din cauza duratei relativ scurte a studiilor, însă o perioadă mai lungă de urmărire a permis demonstrarea acestor efecte relativ la prevenția primară a RD. În orice caz, controlul strict al glicemiei nu a prevenit complet apariția RD, probabil și pentru că alți factori au un rol important în prevenția RD. Acest aspect a fost demonstrat de studiul Steno-2 study, care a randomizat 160 pacienți cu DZ2 și albuminurie pentru a primi terapie

intensivă multifactorială (ținte: HbA1c < 6,5%, colesterol total < 175 mg/dl, trigliceride < 150 mg/dl, TA < 130/80 mmHg) sau îngrijire standard (25). După 7,8 ani de urmărire, pacienții tratați intensiv au prezentat o reducere semnificativă a riscului de apariție/progresie a RD (RR: 0,42 (0,21-0,86); $p = 0,02$), beneficii care au fost menținute și pe o perioadă suplimentară de monitorizare (la 13,3 ani: RR: 0,57 (0,37-0,88); $p = 0,01$) (25).

Efectele controlului TA au fost urmărite și în alte studii, inclusiv UKPDS, care a demonstrat o reducere semnificativă a incidenței RD cu un control strict al TA (RR: 1,5 (1,2-2,6) pentru TA sistolică (TAs) 125-139 mmHg și 2,8 (2,2-3,5) pentru TAs ≥ 140 mmHg vs. <120 mmHg, $p<0,0001$) (26). În schimb, studiile ACCORD și ADVANCE nu au dovedit beneficii suplimentare în ce privește progresia RD cu un control intensiv al TA (20,27).

Controlul lipidic pare să aibă un efect aditiv asupra riscului de progresie al RD, dar nu influențează semnificativ apariția acesteia. Studiul ACCORD Eye a indicat faptul că sub tratament cu fenofibrat (asociat la simvastatină) riscul de progresie cu $\geq 1-4$ trepte de severitate pe scala ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) la pacienții fără RD la înrolare nu a fost modificat semnificativ vs. placebo (OR: 0,6 (0,63-1,16), $p=0,32$ pentru ≥ 1 treaptă; 1,14 (0,74-1,77), $p=0,55$ pentru ≥ 2 trepte; 1,12 (0,61-2,03), $p=0,72$ pentru ≥ 3 trepte; respectiv 0,88 (0,35-2,20), $p=0,78$ pentru progresia cu ≥ 4 trepte) (19). Date similare s-au observat în studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), care a randomizat 9.795 pacienți cu DZ2 (28). În substudiul FIELD oftalmologic, tratamentul cu fenofibrat 200 mg/zi nu a fost asociat cu atingerea obiectivului primar (progresia ≥ 2 trepte a RD) comparativ cu placebo, la pacienții fără RD (9,6% vs. 12,3%, $p=0,19$) (28).

În concluzie, în ceea ce privește prevenția primară a RD, controlul glicemic adecvat, mai ales precoce în evoluția naturală a bolii, are un rol critic în reducerea pe termen lung a riscului de apariție a RD, alături de controlul strict al TA. Pentru ceilalți factori de risc modificabili, tradiționali sau nu (de exemplu obezitate, inflamație, variabilitate glicemică, stres oxidativ), nu sunt încă date suficiente legate de prevenția primară a RD (29,30).

Controlul factorilor de risc este extrem de important și pentru **prevenția secundară a RD**, așa cum au dovedit majoritatea studiilor deja menționate.

În DCCT, controlul intensiv al glicemiei a fost asociat cu reducerea riscului de RD cu 54% (39-66); $p\leq 0,002$ la pacienții cu DZ1 și RDNP ușoară-moderată (9). În plus, EDIC a demonstrat că reducerea riscului a fost mai mare pe termen lung la pacienții care au prezentat microane-

vrisme sau RDND ușoară (~55%, $p < 0,0001$) (10). De asemenea, analiza datelor din UKPDS conform valorilor HbA1c a indicat faptul că progresia RD a fost semnificativ mai mare la pacienții cu valori de 6,2%-7,4%, respectiv $\geq 7,5\%$ vs $< 6,2\%$ [4,1 (3,1-5,6), respectiv 8,1 (6,3-10,5)] la pacienții cu RD pre-existentă (13). Similar, în cohorta de prevenție secundară din studiul Kumamoto (durata DZ2 de circa 10,3 ani) procentele cumulative al RD au fost 19,2% vs. 44,0% ($p=0,049$), în grupul tratat intensiv vs convențional (16). În plus, și studiul ACCORD Eye a arătat că un control glicemic intensiv a redus riscul de progresie a RD la cei cu RD ușoară (microanevrisme la unul sau ambii ochi, sau RDNP ușoară la un ochi) [OR: 0,30 (0,15-0,59); $p=0,0002$], iar în studiul de follow-up, ACCORDION Eye, datele au fost similare, demonstrând astfel efectele pe termen lung ale controlului glicemic strict asupra progresiei RD [OR: 0,42 (0,24-0,75)] (19,20). Trebuie menționat totuși că un control glicemic strict poate avea de asemenea efecte secundare, cum ar fi hipoglicemia și agravarea RD, posibil din cauza acesteia, mai ales la pacienții cu control glicemic inadecvat pe termen lung și cei care prezintă RD mai avansată (RDNP severă sau RDP) (31).

În ce privește medicația antihiperglicemiantă, nu sunt încă date suficiente care să demonstreze un beneficiu aparte al unui agent sau clase terapeutice. Totuși, trebuie menționat că analiza suplimentară a datelor UKPDS a arătat că, după 9 ani, pacienți tratați cu metformin au prezentat rate mai mici de progresie a RD comparativ cu grupul tratat convențional ($p=0,044$), dar aceste diferențe s-au pierdut după 12 ani, așa încât beneficiul pare să fie datorat mai degrabă controlului glicemic decât medicației per se (32). De asemenea, date preclinice și câteva date clinice au sugerat un potențial beneficiu al terapiei incretinice, datorită efectelor antiinflamatorii, antioxidante și antiapoptotice, dar sunt necesare date suplimentare, mai ales studii clinice randomizate (33). Pe de altă parte, tiazolidindionele trebuie utilizate cu atenție din cauza riscului potențial de retenție hidrică și edem macular, iar întreprinderea lor promptă în acest caz pare să fie asociată cu rezoluția rapidă a edemului (34).

Controlul eficient al TA are un rol mai important în prevenția secundară a RD. Studiul UKPDS a arătat că tratamentul intensiv al TA (ținta: $< 150/85$ mmHg) a fost asociat cu reducerea cu 34% (11-50) a riscului de progresie al RD cu deteriorarea RD cu 2 trepte ETDRS ($p=0,0004$) (35). Studiul DIRECT a arătat, de asemenea, o ameliorare (regresia cu 34%) a RD ușoare/moderate sub tratament cu candesartan [HR:1,34 (1,08-1,68), $p=0,009$] la pacienții cu DZ2 (36). Similar, studiul EU-

CLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) a demonstrat o reducere a progresiei RD către RDP la pacienții cu DZ1 tratați cu lisinopril [OR: 0,18 (0,04-0,82), $p=0,03$] (37).

Controlul lipidelor, respectiv tratamentul cu fenofibrat, are de asemenea un rol mai important în prevenția secundară a RD. În ACCORD Eye, pacienții tratați cu fenofibrat au prezentat o reducere a progresiei RD [OR: 0,60 (0,42-0,86), $p=0,0056$], mai ales pe seama subgrupului cu RD ușoară (microanevrisme la unul sau ambii ochi, sau RDNP ușoară la un ochi) [OR: 0,27 (0,12-0,63), $p=0,0009$] (19). Similar, substudiul FIELD a demonstrat că terapia cu fenofibrat a fost asociată cu reducerea progresiei RD cu ≥ 2 trepte de severitate la pacienții cu RD preexistentă comparativ cu placebo (3,1 vs. 14,6%, $p=0,004$) și în plus, a obiectivului compus din progresia cu 2 trepte a severității RD, EMD sau terapie LASER sub tratament cu fenofibrat vs placebo [HR: 0,66 (0,47-0,94); $p=0,022$] (28).

Pierderea vederii în cazul pacienților cu DZ și RD se poate produce prin apariția EMD, a ischemiei maculare, a hemoragiei vitreene sau a decolării tracionale de retină, iar metodele terapeutice curente aplicate precoce în tratamentul RD pot preveni în 50% dintre cazuri pierderea severă a vederii (38).

Tratamentul specific al RD constă în fotocoagulare LASER, injecții intravitreene și vitrectomie *pars plana*. Fotocoagularea LASER se aplică în funcție de gradul afectării retiniene. Panfotocoagularea retiniană (PFC) constă în aplicarea impactelor LASER pe toată suprafața retinei, exceptând zona cuprinsă între arcadele vasculare temporale, fotocoagularea focală se utilizează în cazul unui leakage localizat în jurul unui microanevrism, iar fotocoagularea grid se aplică în tratamentul EMD difuz, ambele cu evitarea zonei foveolare avasculare. O recenzie recentă a 5 studii (4.786 participanți, 9.503 ochi) a arătat că terapia cu LASER reduce cu 50% riscul de scădere severă a vederii la 12 luni [RR: 0,46 (0,24-0,86)], reduce progresia RD cu 50% [RR: 0,49 (0,37-0,64)], precum și riscul de apariție a hemoragiei vitreene [RR: 0,56 (0,37-0,85)] (39).

Injecțiile intravitreene au rol în scăderea EMD, respectiv a neovascularizației retiniene, și pot utiliza inhibitori ai factorului vascular endotelial de creștere (anti-VEGF) sau steroizi (dexametazonă, fluocinolon acetamid) pentru EMD care implică fovea și nu a răspuns la terapia LASER. S-a ob-

servat că terapia combinată anti-VEGF cu steroid comparativ cu monoterapia anti-VEGF crește presiunea intraoculară [OR: 8,13 (4,67-14,16)] și riscul de dezvoltare a cataractei [OR: 7,49 (2,87-19,60)] (40). De asemenea, nu s-au demonstrat beneficii asupra acuității vizuale ale terapiei combinate comparativ cu monoterapia, de aceea decizia modului de administrare a injecțiilor intravitreene trebuie să țină cont de riscurile și efectele secundare la care este expus pacientul (40).

Vitrectomia este indicată în hemoragiile vitreene masive și persistente, vitreoretinopatii proliferative cu decolări tracionale de retină (41). Prognosticul vizual și anatomo-funcțional al pacienților la care se impune intervenția vitreoretiniană depinde în mare măsură de momentul operator, vârsta pacientului, gradul afectării retiniene, precum și de controlul glicemic și al factorilor de risc pre- și postoperator. Studiul publicat în 2017 de Huang și colab, a arătat că pacienții cu RDP și vârsta între 18 și 40 ani la care s-a efectuat vitrectomia (grup de studiu) (52 pacienți, 68 ochi, vârsta medie: 33,15±4,92 ani) au prezentat modificări anatomice retiniene mult mai severe (proliferări active fibrovasculare și decolare de retină), comparativ cu pacienții cu vârsta >40 ani (61 pacienți, 77 ochi, vârsta medie: 56,67±7,52 ani) (42). Postoperator, succesul anatomic înregistrat la grupul de studiu fost mai mic (91,2% vs. 100%,

p=0,009), iar recidiva decolării de retină mai mare (13,2% vs. 1,3%, p=0,006) (42).

Fără a aborda exhaustiv problema, menționăm totuși că aderența la un **program de screening** este crucială pentru strategiile de prevenție primară și mai ales secundară a RD, cu atât mai mult cu cât în fazele incipiente RD este total asimptomatică. Acesta impune o colaborare eficientă diabetolog-oftalmolog, dar și educația specifică a pacienților cu DZ (43). Urmărirea acestora cuprinde screeningul anual al fundului de ochi pentru diagnosticul precoce al RD (sau la 1-2 ani, în absența RD la 1-2 controale și în condițiile unui bun control al glicemiilor), iar în cazul RD, o evaluare oftalmologică mai frecventă, pentru a observa rata progresiei, precum și detectarea și tratarea din timp a complicațiilor, respectiv a modificărilor cu risc de pierdere a vederii (43,44). În cazul unui acces limitat la îngrijire terțiară, programele de telemedicină care utilizează metode validate de fotografiere ale retinei și interpretare la distanță de către un specialist oftalmolog, cu îndrumare promptă către consult în cazul unor imagini cu o calitate inacceptabilă sau când sunt detectate anomalii, pot constitui strategii eficiente de screening (43-45).

De asemenea, strategiile de prevenție primară și secundară ar trebui să cuprindă și **programe de educație specifică** și adaptată pentru pacienți, inclusiv online, care să îmbunătățească nivelul de cunoaștere și conștientizare, dar și implicarea activă în managementul DZ și al complicațiilor sale, inclusiv a RD (46).

BIBLIOGRAFIE

- Solomon SD, Chew E, Duh EJ et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:412-418.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T 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): 556-64.
- Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: Global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44(4): 260-77.
- Liew G, Wong VW, Ho IV. Mini Review: Changes in the Incidence of and Progression to Proliferative and Sight-Threatening Diabetic Retinopathy Over the Last 30 Years. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017; 24(2):73-80.
- Sabanayagam C, Yip W, Ting DS, Tan G, Wong TY. Ten Emerging Trends in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016; 23(4):209-22.
- Diabetes Atlas 8rd edition, © International Diabetes Federation, 2017; pg 40-47.
- Cernea S, Cahn A, Raz I. Glycemic targets and prevention of chronic complications. În Enzo Bonora, Ralph A. DeFronzo. Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Editura Springer International Publishing*, 2018, pg 421-450.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes*. 2008; 57(4): 995-1001.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015; 64(2): 631-42.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991; 34(12):877-90.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(9131): 837-53.
- 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(2):156-63.

14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321(7258): 405-12.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577-89.
16. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 28(2):103-17.
17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545-59.
18. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376(9739):419-30.
19. 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(12): 2443-51.
20. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1089-100.
21. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560-72.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2): 129-39.
23. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4): 319-28.
24. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014; 57(7): 1325-31.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(6): 580-91.
26. 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(2): 156-63.
27. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9590):829-40.
28. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9600):1687-97.
29. Forbes JM, Fotheringham AK. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts. *Diabetologia*. 2017; 60(11): 2129-2138.
30. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44(4): 260-77.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116:874-86.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352(9131): 854-65.
33. Kang YM1, Jung CH2. Effects of Incretin-Based Therapies on Diabetic Microvascular Complications. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017; 32(3): 316-325.
34. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, Williams DF. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina*. 2006; 26(5):562-70.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(7160): 703-13.
36. Sjölie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372(9647): 1385-93.
37. Chaturvedi N, Sjölie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998; 351(9095): 28-31.
38. Bruno Lumbroso, Marco Rispoli, Maria Cristina Savastano. Diabetic Retinopathy Treatment. Diabetic Retinopathy. First Edition. *Jaypee Brothers Medical Publisher* 2015; 10:92-95
39. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (11):CD011234.
40. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campaign A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4:CD011599.
41. Kanski Jack J. Acquired macular disorders. *Clinical Ophthalmology: a systematic approach – 7th ed*. Butterworth-Heinemann International Editions 2011;14:593-646.
42. Huang CH, Hsieh YT, Yang CM. Vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy in young adults: clinical features and surgical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(5): 863-871.
43. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica*. 2019 Aug 13:1-12.
44. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S124-S138.
45. Sim DA, Mitry D, Alexander P, Mapani A, Goverdhan S3, Aslam T4, Tufail A5, Egan CA6, Keane PA5. The Evolution of Teleophthalmology Programs in the United Kingdom: Beyond Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol*. 2016; 10(2): 308-17.
46. Beaser RS, Turell WA, Howson A. Strategies to Improve Prevention and Management in Diabetic Retinopathy: Qualitative Insights from a Mixed-Methods Study. *Diabetes Spectr*. 2018; 31(1): 65-74.