

Badanie skriningowe retinopatii cukrzycowej

Seema Garg, MD, PhD, Richard M. Davis, MD

W skrócie

Retinopatia cukrzycowa jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych i jednocześnie stwarzającą możliwość jej uniknięcia przyczyną ślepoty w Stanach Zjednoczonych. Artykuł przedstawia patofizjologię, prewencję pierwotną i wtórną, a także tradycyjne i rozwijające się strategie postępowania w retinopatii cukrzycowej.

Retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną ślepoty w Stanach Zjednoczonych wśród dorosłych w wieku 20-74 lat, obejmując wyraźnie grupę osób aktywnych zawodowo. Wczesne wykrycie retinopatii cukrzycowej, przy odpowiednim leczeniu, może w >90% przypadków uchronić chorych przed utratą wzroku.

Uwzględniając korzyści, jakie można osiągnąć przy wczesnym wykryciu retinopatii cukrzycowej, towarzystwa naukowe, takie jak: American Diabetes Association (ADA) i American Academy of Ophthalmology (AAO) opracowały i wydały standardy badań przesiewowych retinopatii cukrzycowej. Niestety założenia standardów są spełniane w Stanach Zjednoczonych średnio u <50% chorych na cukrzycę.^{1,3} W rzeczywistości 60% chorych wymagających laseroterapii z powodu zagrożenia utratą wzroku nie otrzymuje tego leczenia.⁴ Do barier, z powodu których nie są wykonywane przesiewowe badania dna oka, można zaliczyć: zbyt małą liczbę skierowań na badania, czynniki socjoekonomiczne i utrudniony dostęp do opieki medycznej z przyczyn geograficznych.

Ostatnio dokonany postęp technologiczny w cyfrowym obrazowaniu dna oka stworzył nowe możliwości diagnozowania retinopatii, umożliwiając łatwiejszy dostęp do rozpoznawania i leczenia powikłań cukrzycy doprowadzających do pogorszenia lub utraty wzroku. Ten artykuł przedstawia epidemiologię, patofizjologię, klasyfikację i wyniki wieloośrodkowych badań, które stały się podstawą do sformułowania zaleceń skriningu i leczenia retinopatii cukrzycowej. Omówiono też postęp technologiczny, jaki dokonał się w zakresie ba-

dań skriningowych w kierunku retinopatii, a także rolę, jaką mogą spełnić w tym zakresie lekarze opieki podstawowej.

Epidemiologia

Cukrzycę w Stanach Zjednoczonych rozpoznano u >23,6 miliona dorosłych i dzieci, czyli u około 8% populacji.⁵ Rozpowszechnienie cukrzycy jest zróżnicowane etnicznie i dotyczy: 5,2% osób rasy białej, 9% rdzennej ludności amerykańskiej, 11% Afroamerykanów i 10,4% Latynosów.⁶ Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że na świecie jest >180 milionów chorych na cukrzycę. Ta liczba prawdopodobnie podwoi się do 2030 roku. Przynajmniej u 10% z tej liczby chorych nastąpi pogorszenie widzenia na skutek retinopatii cukrzycowej.⁷

Częstość występowania retinopatii cukrzycowej jest wysoka: po 20 latach trwania choroby jakkolwiek jej postać rozpoznawana jest u >90% chorych na cukrzycę typu 1 i u >60% chorych na cukrzycę typu 2.^{8,9} Do głównych czynników ryzyka rozwoju retinopatii należą czas trwania cukrzycy^{8,9} i stopień hiperglikemii.¹⁰⁻¹⁴ Innymi czynnikami ryzyka są nadciśnienie tętnicze^{15,16} i podwyższone stężenie lipidów.^{17,18}

Patofizjologia i klasyfikacja

Historia naturalna retinopatii cukrzycowej ma ustalony i przewidywalny przebieg. Długotrwała hiperglikemia powoduje uszkodzenia śródbłonka wyrażające się utratą komórek śródbłonka i pericytów. W obrębie siatkówki powstają mikrotętnia-

ki, krwotoki śródsiatkówkowe i ogniska niedokrwienia (ogniska waty). W tym stadium retinopatię klasyfikuje się jako nieproliferacyjną cukrzycową (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR).

W miarę postępu retinopatii naczynia podlegają dalszemu uszkodzeniu, co powoduje większe obszary braku perfuzji i niedokrwienia. Siatkówkę cechują widoczne znamiona uszkodzenia naczyń: poszerzenie naczyń żylnych, wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe (intraretinal microvascular abnormalities, IRMA), oraz cięższe postacię krwotoków (ryc. 1). W tym stadium retinopatię klasyfikuje się jako ciężką NPDR. Nawet na tym etapie większość pacjentów nie zgłasza objawów.

Dalsze niedokrwienne uszkodzenie siatkówki powoduje uwolnienie mediatorów, zwłaszcza czynnika wzrostu śródbłonka, co doprowadza do tworzenia nowych naczyń o kruchych ścianach na wewnętrznej powierzchni siatkówki.¹⁹ To stadium określane jest jako retinopatia proliferacyjna (proliferative diabetic retinopathy, PDR). Do tworzenia nowych naczyń dochodzi na tarczy nerwu wzrokowego oraz na pozostałych obszarach siatkówki.

Uszkodzenie kruchych ścian naczyń doprowadza do krwotoków do ciała szklistego, co powoduje pojawienie się plamek w polu widzenia lub utratę wzroku. Z upływem czasu w obrębie nowo utworzonych naczyń występują procesy włóknienia, co wywołuje trakcję mechaniczną siatkówki i doprowadza do jej odwarstwienia i następnie znaczącej utraty wzroku.

W przebiegu retinopatii na każdym jej etapie może wystąpić obrzęk płamki żółtej, który jest jedną z głównych przyczyn utraty wzroku w cukrzycy. Uszkodzenie naczyń siatkówki doprowadza do wzrostu przesączania przez ich ściany, akumulacji płynu i lipidów, co można uwidocznic za pomocą oftalmoskopii. Siatkówka wygląda na pogrubioną i może zawierać żółtawe wysięki twarde (lipidy). Obrzęk



Rycina 1. Zdjęcie dna prawego oka przedstawiające ciężką postać retinopatii nieproliferacyjnej składającej się z: A) ognisk waty, B) paciorkowatych poszerzeń naczyń żylnych C) wewnątrzsiatkówkowych nieprawidłowości mikronacyniowych D) krwotoków śródsiatkówkowych

plamki może objawiać się zamazanym widzeniem lub nie powodować żadnych objawów.

Badania kliniczne

Wiele wieloośrodkowych randomizowanych klinicznych badań kontrolowanych wykazało, że rozwojowi retinopatii cukrzycowej można skutecznie zapobiegać lub modyfikować jej naturalny przebieg. W przełomowym Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) przebadano 1441 chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 13-39 lat, w 29 ośrodkach medycznych w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Chorych bez retinopatii lub z wczesnym jej stadium wyjściowo randomizowano do intensywnej kontroli glikemii (średnia wartość HbA_{1c} 7,2%) lub do konwencjonalnej kontroli (średnia wartość HbA_{1c} 9,1%). Intensywna kontrola glikemii zmniejszyła ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej o 54%, rozwoju ciężkiej retinopatii nieproliferacyjnej i proliferacyjnej o 47%, konieczności zabiegów laseroterapii o 56% i wystąpienia obrzęku plamki żółtej o 23%.^{10,11}

Korzystny wpływ intensywnej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzono z kolei w U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS). Do badania zakwalifikowano 1148 chorych na cukrzycę typu 2 z nadciśnieniem tętniczym, których leczono za pomocą inhibitora konwertazy angiotensyny (kaptopril) lub β -adrenolitykiem (atenolol). Ścisła kontrola ciśnienia

tętniczego (<150/85 mm Hg) w porównaniu z mniej rygorystyczną (<180/95 mm Hg) zmniejszyła ryzyko zmian mikronacyniowych o 37%, pojawienia się konieczności laseroterapii o 34% i pogorszenia widzenia o 47%.^{12,13,15}

W kilku randomizowanych próbach klinicznych potwierdzono korzyści fotokoagulacji laserowej w leczeniu retinopatii cukrzycowej. W Diabetes Retinopathy Study (DRS), obejmującym ponad 1700 chorych z 15 ośrodków medycznych, panfotokoagulacja laserowa (panfotokoagulacja laserem obwodu siatkówki, panretinal photocoagulation, PRP) zmniejszyła w leczonych oczach ryzyko ciężkiej utraty wzroku (definiowanej jako 5/200 lub więcej) z powodu retinopatii proliferacyjnej z 15,9 do 6,4%.²⁰ W sytuacji, gdy u chorego wystąpiło stadium proliferacyjne retinopatii cukrzycowej terapia laserem argonowym zmniejszała w obrębie siatkówki powodowała regresję tworzenia nowych naczyń.

Do Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) zakwalifikowano 3711 chorych, którym przedstawiono rzeczową informację o postępowaniu w retinopatii cukrzycowej. Po pierwsze, wykazano, że panfotokoagulacja laserowa, jeżeli zostanie wykonana w odpowiednim stadium (ciężka postać retinopatii nieproliferacyjnej i retinopatia proliferacyjna), może ograniczyć ryzyko poważnego uszkodzenia wzroku do <2%. Po drugie, ogniskowa fotokoagulacja laserowa (leczenie obszaru wokół plamki laserem argono-

wym) zmniejsza ryzyko umiarkowanego upośledzenia widzenia o 50%. Wreszcie stwierdzono, że podawanie kwasu acetylosalicylowego nie zmienia stopnia progresji retinopatii cukrzycowej i nie zwiększa ryzyka krwawienia do ciała szklistego.²¹⁻²³

Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) wykazało korzyści z wczesnej witrektomii (chirurgiczne usunięcie ciała szklistego) przeprowadzonej u chorych na cukrzycę typu 1 z ciężką postacią retinopatii proliferacyjnej. Ostrość widzenia dwa lata po witrektomii wynosiła 20/40 lub więcej u 36% pacjentów z grupy wczesnej witrektomii i 12% z grupy późnej.^{24,25}

Aktualne zalecenia badań przesiewowych

Przedstawione badania udowodniły, że pogorszeniu widzenia i ślepotcie wywołanym cukrzycą można w znaczącym stopniu zapobiec przez właściwą kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego oraz wczesne wykrywanie i leczenie retinopatii z wykorzystaniem fotokoagulacji laserowej lub technik chirurgicznych. Z tego względu ADA²⁶ i AAO²⁷ opracowały standardy badań skriningowych retinopatii cukrzycowej.

U dorosłych i dzieci w wieku ≥ 10 roku życia chorych na cukrzycę typu 1 pierwsze badanie dna oka z rozszerzeniem źrenicy powinno być wykonane w ciągu 5 lat od momentu rozpoznania cukrzycy. Ponieważ cukrzyca typu 2 trwa wiele lat bezobjawowo, zanim zostanie rozpoznana, a u 20% chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 stwierdza się retinopatię, badanie dna oka z rozszerzeniem źrenicy powinno być przeprowadzone przez okulistę w czasie wstępnej diagnozy.⁹ Kolejne badania należy wykonywać co roku lub częściej, jeżeli stwierdza się progresję retinopatii. Ciężarne z cukrzycą rozpoznaną przed ciążą należy badać w pierwszym trymestrze ciąży, ponieważ ciąża może nasilać progresję retinopatii. Systematyczny nadzór powinien być prowadzony przez cały okres ciąży oraz rok po jej zakończeniu. Podsumowanie aktualnych zaleceń skriningu retinopatii cukrzycowej przedstawiono w tabeli.

Paradygmat skriningu retinopatii oparto na wynikach badań klinicznych, które dokumentowały korzyści takiego postępowania. Obecna praktyka kliniczna w znacznym stopniu odbiega jednak od proponowanych rozwiązań. Niedostateczny skrining może być częściowo związany z utrudnionym dostępem do lekarzy okulistów. Rozwój technik cyfrowego obrazo-

wania siatkówki może poprawić stopień przestrzegania standardów.

W 2004 roku American Telemedicine Association opracowało uzgodnione rekomendacje kliniczne, techniczne i operacyjne w zakresie badań skriningowych retinopatii cukrzycowej. Rozwój metod obrazowania siatkówki, a ostatnio cyfrowych zdjęć siatkówki, stworzył możliwości pokonania barier dla badań przesiewowych retinopatii cukrzycowej. Programy obrazowania siatkówki oferowane w ramach Telehealth (telekomunikacja w celu promocji zdrowia) i telemedycyny (telekomunikacja w celach diagnostycznej i terapeutycznej interwencji) z lub bez zdalnej interpretacji, mogą wspomagać wczesne rozpoznanie retinopatii cukrzycowej, a tym samym właściwe leczenie i ochronę przed utratą wzroku.²⁸

Metody skriningu retinopatii cukrzycowej obejmują pośrednią i bezpośrednią oftalmoskopię, stereoskopowe kolorowe zdjęcie dna oka, zdjęcie cyfrowe ze środkiem rozszerzającym źrenicę lub bez niego (ryc. 2) i fotografię monochromatyczną. Tradycyjnie okuliści wykonują badanie skriningowe w kierunku retinopatii, obrazując cały obszar siatkówki i posługując się w tym celu oftalmoskopią pośrednią po rozszerzeniu źrenicy. Ta metoda jest skuteczna pod warunkiem uzyskania pełnego dostępu do dna oka. Należy jednak spodziewać się, że rosnąca liczba chorych na cukrzycę przewyższy możliwości badania przez okulistów zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i na świecie. W chwili obecnej część społeczeństwa ma niewielki lub żaden dostęp do opieki okulistycznej. W tej sytuacji znaczenie i zastosowanie może mieć interpretacja przesłanej na odległość fotografii dna oka, w tym fotografii cyfrowej.

Zgodnie z badaniem ETDRS – Classification of Diabetic Retinopathy złotym standardem wykrywania retinopatii cukrzycowej²⁹ jest wykonanie na kolorowej kliszy fotografii stereoskopowej o szerokości kąta 30 stopni, obejmującej 7 pól. Ta metoda charakteryzuje się większą czułością i swoistością w wykrywaniu retinopatii w porównaniu z oftalmoskopią pośrednią³⁰ i bezpośrednią³¹ wykonywaną przez okulistów. Efektywność pracy osób przeszkolonych w czytaniu i interpretacji takich zdjęć wykazano właśnie w systematycznym przeglądzie badań dotyczących skriningu retinopatii cukrzycowej. Najczulszym postępowaniem w wykrywaniu i ocenie progresji retinopatii cukrzycowej stwarzającej zagrożenie dla wzroku, ocenionym na >80%, była interpretacja zdjęcia siatkówki przy rozszerzonej źrenicy dokonywana przez przeszkolone osoby.³² Należy

Tabela. Zalecany schemat badania dna oka u chorych na cukrzycę²⁷

Typ cukrzycy	Pierwsze badanie dna oka	Kolejne badania*
Cukrzyca typu 1	3-5 lat po rozpoznaniu	Przynajmniej raz w roku
Cukrzyca typu 2	W momencie rozpoznania	Przynajmniej raz w roku
Przed ciążą	Przed poczęciem i wcześniej w pierwszym trymestrze ciąży	Mniej niż ciężka retinopatia nieproliferacyjna – co 3-12 miesięcy, w innych sytuacjach co 1-3 miesiące

*Stwierdzone nieprawidłowości mogą skłaniać do częstszych badań.



Rycina 2. Cyfrowy aparat do badania dna oka bez rozszerzenia źrenic, z przekazem obrazu (Zeiss Visucam Pro).

jednak podkreślić, że ta metoda jest pracochłonna, z długim czasem obiegu informacji, wymaga drogiego sprzętu i dostępu do przeszkolonego personelu w zakresie wykonywania zdjęć i ich odczytywania. Z punktu widzenia chorego ta technika zabiera dużo czasu, a wymagane rozszerzenie źrenicy stwarza dyskomfort. Stereoskopowe 7-półowe zdjęcie dna można uznać za złoty standard, nie jest to jednak badanie idealne do szerokiego rozpowszechnienia.

Rozwój cyfrowej fotografii siatkówki przyspieszył postęp, jaki dokonał się w wykonywaniu, interpretacji, analizie ilościowej oraz dokumentowaniu danych w ocenie progresji retinopatii cukrzycowej. Wzrosła również możliwość przesyłania danych. W chwili obecnej nie opracowano powszechnie akceptowanych kryteriów diagnozowania retinopatii cukrzycowej za pomocą metod cyfrowej fotografii, ale prowadzi się prace nad kilkoma proponowanymi systemami diagnostycznymi. Ob-

razowanie siatkówki można wykonywać, stosując jej cyfrowe zdjęcia z rozszerzoną lub nie źrenicą. Uzyskana fotografia przedstawiana jest do oceny przez przeszkolony personel lub przesyłana w celu interpretacji zmian do centrum specjalistycznego (strategia przechowuj i przesyłaj).

Czułość i swoistość zdjęć cyfrowych siatkówki próbowano zweryfikować w kilku badaniach. Cyfrowa fotografia siatkówki obejmująca dwa pola z rozszerzoną lub nie źrenicą wypadła korzystnie w porównaniu z oftalmoskopią i siedmiopółową fotografią stereoskopową dna oka.

Łatwość zastosowania i komfort badania, a także możliwość wykonywania cyfrowych zdjęć bez rozszerzenia źrenicy za pomocą aparatów do badania dna oka ułatwiły obrazowanie siatkówki u chorych na cukrzycę w ramach opieki podstawowej przez lekarzy rodzinnych, internistów i w gabinetach endokrynologicznych. Takie aparaty nie wymagają obsługi przez przeszkolony personel, a ich użyteczność

została odpowiednio zweryfikowana.^{35,36} Ponadto metaanaliza przeprowadzona przez AAO wykazała, że istnieją wystarczające dowody z randomizowanych badań klinicznych (I poziom) na to, że zdjęcia cyfrowe pojedynczego pola dna oka mogą służyć jako narzędzie przesiewowe przydatne do identyfikacji chorych z retinopatią wymagających następnie specjalistycznej konsultacji i opieki okulistycznej.³⁷ W innym badaniu, w którym oceniono pojedyncze zdjęcie pola dna oka o szerokości kąta 45 stopni, wykonane techniką monochromatyczną przy nierozszerzonej źrenicy, wskazano na jego wysoką korelację ($\kappa=0,97$, $p=0,0001$) ze złotym standardem, za który uznano stereoskopową siedmiopolową fotografię dna oka przy rozszerzonych źrenicach.³⁸

Alternatywnie dla jednego 45-stopniowego pola fotografii część aparatów może sfotografować trzy pola dna oka o kącie przestrzennym 45 stopni. Ostatnie badanie porównało wykonanie zdjęcia jednego pola, trzech pól bez rozszerzenia źrenic ze standardową siedmiopolową techniką. Stwierdzono, że trójpolowa technika kolorowa obejmująca 45 stopni przy nierozszerzonej źrenicy charakteryzuje się czułością 82% i swoistością 92%. Ta metoda może być efektywnym narzędziem w badaniach przesiewowych retinopatii określającym stopień zaawansowania wymagający dalszej konsultacji specjalistycznej.³⁹

Uznając znaczenie obrazowania siatkówki u chorych na cukrzycę, w wielu krajach wprowadzono narodowe programy badań przesiewowych: National Plan For Screening w Wielkiej Brytanii i OPHDIAT we Francji. OPHDIAT jest programem opartym na telemedycynie, w którym 11 centrów skriningowych wyposażono w kamery wykonujące zdjęcia bez rozszerzenia źrenic. Zdjęcia dna oka wykonywane są przez techników i przesyłane do zinterpretowania przez okulistów. W ciągu 28 miesięcy badania skriningowe wykonano u 15 307 pacjentów, a retinopatię cukrzycową rozpoznano u 3350 osób (23,4%).⁴⁰ Wykazano, że wskaźniki badań skriningowych od momentu wprowadzenia programu OPHDIAT wzrosły z 50 do 70%.⁴¹

Wykonanie cyfrowej fotografii pozwala stworzyć nowe metody analizy z wykorzystaniem serwisów internetowych, pozwalające skonstruować modele zdalnej analizy komputerowej, a nawet zautomatyzowanego rozpoznawania i formułowania zasad postępowania w retinopatii cukrzycowej. Budowanych jest kilka takich systemów, które już podlegają ocenie klinicznej.^{42,43}

Chociaż rozwój cyfrowej analizy zdjęć może poprawić dostęp do opieki medycznej i zidentyfikować osoby zagrożone, to nie jest w stanie zastąpić pełnego badania okulistycznego. Pełne badanie okulistyczne jest niezbędne wtedy, gdy jakość uzyskanych zdjęć siatkówki jest słaba lub wykazuje nieprawidłowości wymagające weryfikacji specjalistycznej. Ponadto zmiany niezwiązane bezpośrednio z cukrzycą, takie jak zaćma, retinopatia nadciśnieniowa i jaskra będą wymagały całościowego badania okulistycznego.

Znaczenie opieki podstawowej

Badania DCCT i UKPDS ostatecznie udowodniły, że aby zapobiegać i hamować progresję retinopatii cukrzycowej niezbędna jest właściwa kontrola czynników ogólnych, takich jak glikemia i nadciśnienie tętnicze. Lekarze opieki podstawowej ogrywają znaczącą rolę w normalizowaniu stężeń glukozy, redukcji wartości ciśnienia tętniczego i stężeń lipidów, co potencjalnie wpływa na stan narządu wzroku.

Kierowanie z zalecaną częstością chorych przez lekarzy opieki podstawowej na badanie dna oka odgrywa kluczową rolę, gdyż zgodnie z wynikami badań ETDRS, DRs i DRVS wykonane w odpowiednim czasie panfotokoagulacja i fotokoagulacja ogniskowa mogą uchronić chorych na cukrzycę przed pogorszeniem widzenia. Lekarze mogą również informować chorych na cukrzycę o konieczności przeprowadzania okresowych badań dna oka oraz uprzedzać ich, że retinopatia cukrzycowa często jest bezobjawowa. Te informacje i zachęcanie przez lekarzy może spowodować, że chorzy będą przestrzegać umówionych terminów badań okulistycznych.

Dodatkowo lekarze mogą porozumiewać się z okulistami, przedstawiając im dokładne powody zleconej konsultacji oraz uzupełniać informacje o chorym, informując o wartości HbA_{1c} i współistniejących schorzeniach (przykład skierowania przedstawił Sinclair i wsp.⁴⁴). Po konsultacji okulistycznej lekarz prowadzący otrzymuje zwrotną informację, dzięki której może skuteczniej rekomendować choremu dalszą systematyczną opiekę okulistyczną.

Wreszcie, gdy telemedycyna znajdzie zastosowanie w szerszej praktyce, rola lekarzy opieki podstawowej może jeszcze wzrosnąć, gdyż zdjęcia siatkówki będą wykonywane w ich gabinetach, a być może będą przez nich interpretowane po odpowiednim przeszkoleniu.⁴⁵

Clinical Diabetes, Vol. 27, No. 4, 2009, p. 140.
Diabetic Retinopathy Screening Update.

Piśmiennictwo

- 1 Brechner RJ, Cowie CC, Howie IJ, Herman WH, Will JC, Harris MI: Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. JAMA 270:1714–1718, 1993
- 2 Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA: Longitudinal rates of annual eye examinations of persons with diabetes and chronic eye diseases. Ophthalmology 110:1952–1959, 2003
- 3 Paz SH, Varma R, Klein R, Wu J, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group: Noncompliance with vision care guidelines in Latinos with type 2 diabetes mellitus: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology 113:1372–1377, 2006
- 4 Ferris FL 3rd, Davis MD, Aiello LM: Treatment of diabetic retinopathy. N Engl J Med 341:667–678, 1999
- 5 American Diabetes Association: All about diabetes [article online]. Available from <http://www.diabetes.org/about-diabetes.jsp>. Accessed 22 May 2009
- 6 Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Diabetes Care 29:1263–1268, 2006
- 7 World Health Organization: What is diabetes? [article online]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Accessed 22 May 2009
- 8 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 107:237–243, 1989
- 9 Klein R, Klein BE, 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 102:527–532, 1984
- 10 DCCT Research Group: Progression of retinopathy with intensive *versus* conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 102:647–661, 1995
- 11 DCCT Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 44:968–983, 1995
- 12 UK 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 352:837–853, 1998
- 13 Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Matthews DR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). Diabet Med 18:178–184, 2001
- 14 Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J: Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. Lancet 371:700–702, 2008
- 15 UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 317:703–713, 1998
- 16 Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians: The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 138:587–592, 2003
- 17 van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC: Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. Diabetes Care 25:1320–1325, 2002
- 18 Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, Brancati FL, Hubbard LD, Couper D; ARIC Group: The association of atherosclerosis, vascular

- risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ophthalmology* 109:1225–1234, 2002
- 19 Boulton M, Foreman D, Williams G, McLeod D: VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 82:561–568, 1998
- 20 Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 88:583–600, 1981
- 21 ETDRS Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy (ETDRS report number 9). *Ophthalmology* 98 (5 Suppl.):766–785, 1991
- 22 ETDRS Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema (ETDRS report number 1). *Arch Ophthalmol* 103:1796–1806, 1985
- 23 ETDRS Study Group: Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy (ETDRS report number 8). *Ophthalmology* 98 (5 Suppl.):757–765, 1991
- 24 DRVS Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial (DRVS report number 3). *Ophthalmology* 95:1307–1320, 1988
- 25 DRVS Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four year results of a randomized trial (DRVS report number 5). *Arch Ophthalmol* 108:958–964, 1990
- 26 American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 32 (Suppl. 1):S13–S61, 2009
- 27 American Academy of Ophthalmology Retina Panel: Preferred practice pattern guidelines: diabetic retinopathy. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2008. Available online from http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=d0c853d3-219f-487ba524-326ab3cecd9a
- 28 Davis RM, Fowler S, Bellis K, Pockl J, Al Pakalnis V, Woldorf A: Telemedicine improves eye examination rates in individuals with diabetes: a model for eye-care delivery in underserved communities. *Diabetes Care* 26:2476, 2003
- 29 ETDRS Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification (ETDRS report number 10). *Ophthalmology* 98 (5 Suppl.):786–806, 1991
- 30 Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J: Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ* 311:1131–1135, 1995
- 31 Kalm H, Egertsen R, Blohmé G: Nonstereo fundus photography as a screening procedure for diabetic retinopathy among patients with type II diabetes: compared with 60D enhanced slit-lamp examination. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 67:546–553, 1989
- 32 Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R, Booth A: Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med* 17:495–506, 2000
- 33 Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, 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* 87:1258–1263, 2003
- 34 Boucher MC, Gresset JA, Angioi K, Olivier S: Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. *Can J Ophthalmol* 38:557–568, 2003
- 35 Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, Aiello LM; Joslin Vision Network Research Team: Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108:572–585, 2001
- 36 Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Tolson AM, Aiello LP, Aiello LM; Joslin Vision Network Clinical Team: Use of Joslin Vision Network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. *Retina* 23:215–223, 2003
- 37 Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR: Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 111:1055–1062, 2004
- 38 Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM: The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 134:204–213, 2002
- 39 Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, Avogaro A, Midena E: Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study fields. *Am J Ophthalmol* 148:111–118, 2009
- 40 Massin P, Chabouis A, Erginay A, Viens-Bitker C, Lecleire-Collet A, Meas T, Guillausseau PJ, Choupot G, André B, Denormandie P: OPHDIAT: a telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile-de-France. *Diabetes Metab* 34:227–234, 2008
- 41 Chabouis A, Berdugo M, Meas T, Erginay A, Laloi-Michelin M, Jouis V, Guillausseau PJ, M’bamba J, Chaîne G, Slama G, Cohen R, Reach G, Marre M, Chanson P, Vicaud E, Massin P: Benefits of OPHDIAT, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: a retrospective study in five reference hospital centres. *Diabetes Metab* 35:228–232, 2009
- 42 Rudnisky CJ, Tennant MT, Weis E, Ting A, Hinz BJ, Greve MD: Web-based grading of compressed stereoscopic digital photography versus standard slide film photography for the diagnosis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 114:1748–1745, 2007
- 43 Chaum E, Karnowski TP, Govindasamy VP, Abdelrahman M, Tobin KW: Automated diagnosis of retinopathy by content-based image retrieval. *Retina* 28:1463–1477, 2008
- 44 Sinclair SH, Delvecchio C: The internist’s role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med* 71:151–159, 2004
- 45 Farley TF, Mandava N, Prall FR, Carsky C: Accuracy of primary care clinicians in screening for diabetic retinopathy using single-image retinal photography. *Ann Fam Med* 6:428–434, 2008

Seema Garg, MD, PhD, jest profesorem nadzwyczajnym, Richard M. Davis, MD, jest profesorem w Department of Ophthalmology w University of North Carolina Medical School w Chapel Hill.