

## Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guidelines; Customized for Iranian Population

Rajavi Z, MD; Safi S, MSc\*; Javadi MA, MD; Azarmina M, MD; Moradian S, MD; Entezari M, MD; Nourinia R, MD; Ahmadieh H, MD; Shirvani A, MD; Shahraz S, MD, PhD; Ramezani A, MD; Dehghan MH, MD; Soheilani M, MD; Shahsavari M, MD; Nikkhah H, MD; Ziaei H, MD; Behboudi H, MD; Farrahi F, MD; Ghasemi Falavarjani K, MD; Parvaresh MM, MD; Fesharaki H, MD; Abrishami M, MD; Shoeibi N, MD; Rahimi M, MD; Javadzadeh A, MD; Karkhaneh R, MD; Riazi-Esfahani M, MD; Manaviat MR, MD; Maleki A, MD; Kheiri B, MSc

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Correspondence: sare.safi@yahoo.com

**Purpose:** To adapt the Iranian clinical practice guidelines (CPGs) for diabetic retinopathy (DR).

**Methods:** Three DR CPGs (Royal College 2013; American Academy 2012 and Australian Diabetes Society 2008) were chosen from the extracted CPGs in the related databases and websites. Clinical questions about the DR were developed by the customization team. Four tables were used to analyze and summarize the clinical questions. Each clinical question along with its answers and comments was entered in table 1 from the selected CPGs. The evidences of each answer were extracted and recorded in table 2. The recommendations were developed by customization team and evaluated them in terms of clinical benefits, cost and side effects in table 3. In table 4, recommendations have been revised based on its customizing capability (applicability, acceptability, and external validity). Recommendations were sent to the faculty members of Iran medical universities to score the recommendations from 1 to 9.

**Results:** Customization team were analyzed the scores. The agreed recommendations were served as the final recommendations. Non-agreed ones were modified and totally, 29 customized recommendations were developed.

**Conclusion:** The Iranian customized CPG for DR might be effective in standardization of referral, diagnosis and treatment of the diabetic patients.

**Keywords:** Clinical Practice Guidelines, Diabetic Retinopathy, Iran

• Bina J Ophthalmol 2016; 21 (4): 349-373.

Received: 20 April 2016

Accepted: 4 May 2016

### راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی "بومی شده برای جمعیت ایرانی"

دکتر ژاله رجوی<sup>۱</sup>، ساره صافی<sup>۲</sup>، دکتر محمد علی جوادی<sup>۱</sup>، دکتر محسن آذرینا<sup>۱</sup>، دکتر سیامک مرادیان<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی انتظاری<sup>۱</sup>، دکتر رامین نوری نیا<sup>۱</sup>، دکتر حمید احمدیه<sup>۱</sup>، دکتر آرمین شیروانی<sup>۵</sup>، دکتر سعید شهباز<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا رضانی<sup>۱</sup>، دکتر محمد حسین دهقان<sup>۱</sup>، دکتر مسعود سهیلیان<sup>۱</sup>، دکتر محسن شهبازی<sup>۶</sup>، دکتر همایون نیک خواه<sup>۴</sup>، دکتر حسین ضیایی<sup>۳</sup>، دکتر حسن بهبودی<sup>۸</sup>، دکتر فریدون فرهی<sup>۱</sup>، دکتر خلیل فاسمی فلاورجانی<sup>۱</sup>، دکتر محمد مهدی پرورش<sup>۱</sup>، دکتر حمید فشارکی<sup>۱</sup>، دکتر مجید ابریشمی<sup>۱</sup>، دکتر ناصر شعبی<sup>۴</sup>، دکتر منصور رحیمی<sup>۱۵</sup>، دکتر علیرضا جوادزاده<sup>۱۱</sup>، دکتر رضا کارخانه<sup>۷</sup>، دکتر محمد ریاضی اصفهانی<sup>۱۸</sup>، دکتر مسعود رضا معنویت<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا مالکی<sup>۲</sup>، بهاره خیری<sup>۳</sup>

هدف: بومی‌سازی راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی برای جمعیت ایرانی

روش پژوهش: روند بومی‌سازی راهنمای بالینی با انتخاب سه راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی آکادمی چشم‌پزشکی آمریکا ۲۰۱۲، کالج سلطنتی انگلستان ۲۰۱۳ و انجمن دیابت استرالیا ۲۰۰۸ به عنوان راهنماهای بالینی مورد استناد و طراحی سوالات بالینی آغاز گردید. در راستای بومی‌سازی، چهار جدول تکمیل شد. اجزا سوال بالینی به همراه توصیه‌های مرتبط با آن که از راهنماهای بالینی مورد استناد استخراج شده بودند، در جدول ۱ وارد شد. در جدول دوم، جزییات شواهد پشتیبان هر توصیه مورد نقد و بررسی قرار گرفت. سپس توصیه گروه بومی‌سازی، تدوین و وارد جدول ۳ گردید. در همین جدول مزیت

بالینی، عوارض جانبی و هزینه توصیه مورد بررسی قرار گرفت. در جدول چهارم، قابلیت بومی‌سازی توصیه ارزیابی شد. در نهایت، کلیه توصیه‌های گروه بومی‌سازی به همراه شواهد پشتیبان آن‌ها، برای اساتید صاحب‌نظر در زمینه رتینوپاتی دیابتی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور، جهت نمره‌دهی و ارائه نظرات ارسال گردید.

**یافته‌ها:** تعدادی از توصیه‌ها که مورد توافق کامل اعضاء پانل بودند، به عنوان توصیه نهایی در نظر گرفته شدند. سایر توصیه‌ها با در نظر گرفتن نظرات اعضا پانل، دوباره مورد بررسی قرار گرفتند و با اعمال تغییرات لازم، توصیه‌های نهایی آن‌ها نیز تدوین شد. در نهایت، ۲۹ توصیه با ذکر منبع و سطح شواهد پشتیبان آن‌ها برای جمعیت ایرانی ارائه شد.

**نتیجه‌گیری:** راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی بومی شده برای جمعیت ایرانی می‌تواند نقش موثری را در استانداردسازی ارجاع، تشخیص، درمان و پی‌گیری بیماران در معرض و یا مبتلا به رتینوپاتی دیابتی ایفا نماید.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۱، شماره ۴: ۳۷۳-۳۴۹.

• **پاسخگو:** ساره صافی (e-mail: sare.safi@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱ اردیبهشت ۱۳۹۵

تایید مقاله: ۱۵ اردیبهشت ۱۳۹۵

۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۲- دانشجوی دکتری پژوهشی- کارشناس ارشد بینایی سنجی- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۴- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۵- پزشک عمومی- دانشجوی دکتری تخصصی آموزش پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت- وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی- تهران- ایران

۶- استادیار- مرکز پزشکی Tufts- بوستون- آمریکا

۷- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

۸- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی رشت- رشت- ایران

۹- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی اهواز- اهواز- ایران

۱۰- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی ایران- تهران- ایران

۱۱- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی ایران- تهران- ایران

۱۲- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- اصفهان- ایران

۱۳- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد- مشهد- ایران

۱۴- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد- مشهد- ایران

۱۵- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- شیراز- ایران

۱۶- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تبریز- تبریز- ایران

۱۷- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران

۱۸- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی تهران- تهران- ایران

۱۹- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی یزد- یزد- ایران

۲۰- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان- زاهدان- ایران

۲۱- کارشناس ارشد آمار حیاتی- مرکز تحقیقات چشم- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات مهندسی بافت چشم

## مقدمه

دیابت به عنوان یک دغدغه بهداشتی همگانی و مهم در دنیا مطرح می‌باشد و شیوع آن به ویژه در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش می‌باشد.<sup>۱-۴</sup> تعداد افراد مبتلا به دیابت در دنیا در سنین ۲۰-۷۹ سال، ۴۱۵ میلیون نفر برآورد شده است و پیش‌بینی می‌گردد این تعداد تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون نفر افزایش یابد.<sup>۵</sup> ایران از جمله کشورهای پرجمعیت منطقه خاورمیانه

بوده و شیوع دیابت در جمعیت بالای ۲۰ سال، ۷/۷-۱۴ درصد گزارش شده است.<sup>۶-۷</sup> و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰، پس از پاکستان رتبه دوم رشد سالانه دیابت را به خود اختصاص دهد.<sup>۸</sup>

رتینوپاتی دیابتی، از مهم‌ترین عوارض دیابت و از علل نابینایی و کم‌بینایی افراد در سنین فعال کاری در سطح جهان می‌باشد.<sup>۹-۱۶</sup> شواهد نشان داده‌اند که ۲۰ سال پس از تشخیص دیابت، تقریباً همه افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۶۰ درصد مبتلایان به دیابت نوع

ایرانی بومی گردید. تیم بومی سازی شامل رییس و معاون پژوهشی واحد مدیریت دانش بالینی چشم، پنج فلوشیپ شبکیه، دانشجوی دکتری تخصصی پژوهش (کارشناس ارشد بینایی سنجی)، کارشناس ارشد آمار زیستی، کارشناس جستجوی منابع و ریاست اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بود.

### جستجو و بازیابی راهنماهای بالینی موجود

پایگاه‌های اطلاعاتی و وب‌گاه‌های  
 (NGC) National Guidelines Clearinghouse  
 (G-I-N) Guidelines International Network  
 (NICE) National Institute for Clinical Excellence  
 (SIGN) Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
 (New Zealand Guidelines Group)  
 (NHMRC) National Health and Medical Research Council  
 Cochrane، Bandolier، CADTH، Tripdatabase  
 (Clinical queries) PubMed، Google scholar، SID، Medlib  
 Magiran برای استخراج راهنماهای بالینی در این زمینه مورد جستجو قرار گرفتند.

### غربالگری راهنماهای بالینی

راهنماهای بالینی استخراج شده با استفاده از ابزار نقد راهنماهای بالینی (AGREE)<sup>۲۵</sup>، غربالگری شدند و در نهایت سه راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی آکادمی چشم پزشکی آمریکا (۲۰۱۲)<sup>۲۰</sup>، کالج سلطنتی انگلستان (۲۰۱۳)<sup>۲۶</sup> و انجمن دیابت استرالیا (۲۰۰۸)<sup>۲۷</sup> به عنوان راهنماهای بالینی مورد استناد، انتخاب شدند.

### شیوه تدوین توصیه‌های بومی راهنمای بالینی

#### ارزیابی توصیه‌های بالینی راهنماهای بالینی مورد استناد

ابتدا ۲۰ سوال مربوط به رتینوپاتی دیابتی طراحی و اجزا سوال {PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)} در جدول شماره ۱ وارد گردید. پاسخ هر یک از سوالات نیز از راهنماهای بالینی فوق استخراج و در جدول شماره ۱ درج شد. طی استخراج و تحلیل پاسخ‌ها، سوالات دوباره مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت لزوم، یک سوال در قالب چند سوال جزئی تر مطرح گردید و کلیه مراحل مذکور برای هر سوال انجام شد.

۱۱، دچار درجاتی از رتینوپاتی خواهند شد.<sup>۱۷</sup> با توجه به افزایش تعداد مبتلایان به دیابت در جهان، پیش‌بینی می‌شود شیوع رتینوپاتی دیابتی به ویژه در کشورهای در حال توسعه افزایش یابد.<sup>۱۴</sup> در ایران نیز این عارضه از جمله دلایل کم‌بینایی و نابینایی می‌باشد<sup>۱۹،۱۱،۱۸،۲۰</sup>. براساس شواهد موجود، در استان تهران و شهرستان یزد به ترتیب ۳۷ و ۲۹٫۶ درصد از مبتلایان به دیابت دچار درجاتی از رتینوپاتی دیابتی بودند<sup>۱۱،۱۹</sup>. از طرف دیگر، راهکارهای درمانی می‌توانند تا ۹۰ درصد در جلوگیری از ایجاد کاهش بینایی شدید ناشی از رتینوپاتی دیابتی موثر باشند.<sup>۲۰</sup>

راهنماهای کشوری طبابت بالینی شامل توصیه‌های بالینی منسجم و مبتنی بر شواهد پژوهشی معتبر هستند که با توجه به ارزیابی ایمنی، اثربخشی و هزینه مداخلات تشخیصی و یا درمانی و با در نظر گرفتن نیازهای کشور تدوین شده‌اند. این راهنماها، کارایی مداخلات را افزایش داده و موجبات عدالت در دسترسی کل افراد جامعه به خدمات را فراهم می‌آورند. هم‌چنین به دلیل تمرکز بر یک موضوع خاص به عنوان مثال یک بیماری، به پزشک و بیمار در تصمیم‌گیری مناسب کمک می‌نمایند. در سطح کلان نیز در هدایت سیاستگذاران سلامت می‌توانند موثر باشند. بنابراین راهنماهای بالینی علاوه بر افزایش دسترسی، کیفیت خدمات سلامت را نیز ارتقا می‌دهند<sup>۲۱،۲۲</sup>. بند (د) ماده ۳۲ برنامه پنجم توسعه ایران و هدف راهبردی شماره ۷۵ وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بر تهیه و تدوین و افزایش استفاده از راهنماهای بالینی و توسعه استانداردهای خدمات و مراقبت سلامت در نظام سلامت کشور و ایجاد نظام آرایه مراقبت سلامت مبتنی بر شواهد تاکید می‌نمایند<sup>۲۳،۲۴</sup>.

با توجه به روند رو به افزایش دیابت و رتینوپاتی دیابتی در کشور و تاثیر آن بر سلامت عمومی و تحمیل هزینه بر نظام بهداشتی کشور و از طرف دیگر نبود راهنمای بالینی بومی شده استاندارد در زمینه تشخیص و درمان، راهنمای بالینی ملی رتینوپاتی دیابتی تحت نظارت اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و با توجه به شرایط بومی کشور تدوین گردید.

### روش پژوهش

راهنمای بالینی ملی رتینوپاتی دیابتی در واحد مدیریت دانش بالینی چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای جمعیت

## جدول ۱- ارزیابی رواج و هم‌خوانی توصیه‌ها

سوال	جمعیت (بیمار و یا بیماری)	مداخله (مواجهه)	مداخله مقایسه‌ای	پیامد (های) اولیه	نوع سوال	راهنمای بالینی مورد استناد	متن توصیه	سطح شواهد	تناقض در توصیه‌ها	Technical Breakthrough	مطالعه مروری	مطالعات جدید
						راهنمای بالینی آکادمی چشم پزشکی آمریکا						
						راهنمای بالینی کالج سلطنتی انگلستان						
						راهنمای بالینی انجمن دیابت استرالیا						

## تحلیل شواهد پشتیبان تکمیلی

پایگاه‌های اطلاعاتی برای یافتن شواهد تکمیلی برای پاسخ دادن به سوالات مطرح شده، جستجو شدند و اطلاعات مربوط به سطح‌بندی شواهد (Level of Evidence) بر اساس جدول‌های شماره ۳ انجام شد.

## جدول ۲- اطلاعات شواهد پشتیبان توصیه

کد مقاله	جمعیت (بیمار و یا بیماری)	مداخله (مواجهه)	مداخله مقایسه‌ای	پیامد(های) اولیه	اندازه اثر	دقت آماری	سطح شواهد

## جدول ۳- سطح شواهد

سطح شواهد	نوع شواهد
I	متاآنالیز مرور نظام‌مند کارآزمایی بالینی تصادفی شده کارآزمایی بالینی بدون تصادفی‌سازی
II	مطالعه هم‌گروهی خوب طراحی شده مطالعه مورد-شاهد خوب طراحی شده مطالعه مقطعی
III	مطالعه توصیفی مطالعه "مجموعه بیماران"
IV	نظریات، تجربیات و گزارشات اجماع افراد با تجربه و شناخته شده در رشته چشم‌پزشکی

## فرایند مرور خارجی (External Review) و اجماع (Consensus)

توصیه‌ها به همراه متن راهنما و جداول مربوط به هر توصیه (شواهد پشتیبان) جهت نمره‌دهی برای اساتید صاحب‌نظر در این زمینه در دانشگاه‌های علوم پزشکی اصفهان، اهواز، ایران، تبریز، تهران، زاهدان، شهید بهشتی، شهید صدوقی یزد، شیراز، گیلان و مشهد ارسال و درخواست شد که نمره مزیت بالینی، بومی‌سازی و نمره کل هر یک از توصیه‌ها را مشخص نمایند و اگر برای شواهدی نمره‌ای بیش‌تر از آنچه ضمیمه شده است در نظر دارند که می‌تواند باعث تغییر مضمون توصیه گروه شود، آن را در صفحه ملاحظات با ذکر شماره توصیه و هم‌چنین خلاصه مقاله را ارایه فرمایند.

## ارزیابی مزیت بالینی و بومی‌سازی توصیه‌ها

پس از تکمیل جدول‌های ۱ و ۲، تیم بومی‌سازی با عنایت به معیارهای مزیت بالینی شامل هزینه، منافع و عوارض جانبی، توصیه‌های بالینی را تدوین و در جدول ۴ وارد نمودند. سپس با در نظر گرفتن سه معیار ۱- قابلیت به‌کارگیری (وجود تجهیزات لازم، مهارت استفاده از این تجهیزات و توان مالی بیمار برای تهیه آن‌ها) ۲- تعمیم‌پذیری (میزان تشابه ویژگی‌های بیماران و نوع بیماری و مداخله آن‌ها با شواهد مطالعه شده) و ۳- قابلیت پذیرش توصیه (ترجیح بیمار، قبول عرف و فرهنگ جامعه و تحمل روش درمانی توسط بیمار) قابلیت بومی‌سازی توصیه در جدول ۵ مورد بررسی قرار گرفت و در صورت لزوم متن توصیه اصلاح شد.

دکتر ژاله رجوی - راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی "بومی شده برای جمعیت ایرانی"

#### جدول ۴- مزیت بالینی توصیه

عبارت	سطح	کد مقالات (شواهد)	هزینه درمان (به صورت ریال)	مزیت بالینی
توصیه	شواهد	پشتیبان توصیه)	عوارض جانبی (نوع عارضه بصورت A تا C و شدت آن با علامت +)	منافع جانبی (اشاره به نوع منافع)
				اندازه اثر (Effect size)
				نمره مزیت بالینی

#### جدول ۵- قابلیت بومی سازی توصیه

سوال	جمعیت (بیمار و یا بیماری)	مداخله (مواجهه)	پیامد(های) اولیه	نوع سوال	راهنمای بالینی مورد استناد	عبارت توصیه	قابلیت بومی سازی
							قابلیت بکارگیری
							قابلیت تعمیم پذیری
							قابلیت پذیرش
							نمره بومی سازی
							نمره کل

مختلف (۱ تا ۶ در ۲۰،۰۰۰ مورد)، این قطره را می تواند برای گشاد نمودن مردمک در معاینات غربالگری چشم بیماران مبتلا به دیابت مورد استفاده قرار داد مگر این که در پرسش از بیمار سابقه گلوکوم ذکر شود<sup>۳۷-۴۴</sup>.

سطح شواهد: ۱

#### عوامل خطر

۳- مدت زمان ابتلا به دیابت

به طور کلی در هر نوع دیابت با افزایش مدت ابتلا، شانس رتینوپاتی دیابتی افزایش یافته و شدت آن بیش تر می شود. بنابراین:

\* معاینه ته چشم در اولین مراجعه بیمار مبتلا به دیابت نوع II

\* معاینه ته چشم در دیابت نوع I طی ۳ تا ۵ سال اول بعد از تشخیص دیابت توصیه می شود<sup>۱۷،۴۵-۵۴</sup>.

سطح شواهد: II

در صورت وجود علائم رتینوپاتی، پی گیری های لازم براساس شدت علایم می باشد.

سطح شواهد: اجماع - IV

۴- قند خون

برای کاهش بروز و شدت رتینوپاتی دیابتی و در نتیجه کاهش نیاز به درمان، توصیه می شود قند خون و HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت کنترل شود. اگرچه کنترل شدید قند خون همیشه مانع از ایجاد رتینوپاتی دیابتی نمی شود<sup>۴۵،۵۵-۶۰</sup>.

سطح شواهد: I

۵- فشارخون

در بیماران مبتلا به دیابت، کنترل فشارخون در حد فشارخون

#### بررسی میزان توافق و تدوین توصیه های نهایی

اساتید صاحب نظر، نمره دهی را طبق مدل RAM<sup>۲۸</sup> انجام دادند. سپس نمره ها، تحلیل شده و میزان توافق برای هر توصیه مشخص گردید. پس از آن توصیه های مورد توافق به عنوان توصیه نهایی و موارد عدم توافق کامل، در جلسه حضوری دوباره مورد بحث قرار گرفتند.

در نهایت توصیه ها بازبینی و ویرایش شدند و ۲۹ توصیه بالینی تدوین گردید. توصیه ها به همراه شماره منابع مورد استناد و سطح شواهد آن ها براساس جدول ۳ در بخش یافته ها آورده شده است.

#### یافته ها

در نهایت اساتید صاحب نظر نمره دهی را انجام و پس از تحلیل نمرات و بررسی مجدد، ۲۹ توصیه بالینی در سه بخش کلی غربالگری، عوامل خطر و پی گیری، تشخیص و درمان به شرح زیر تدوین گردید.

#### توصیه های مربوط به غربالگری، عوامل خطر و پی گیری غربالگری و معاینه

۱- بنا به گزارشات سیستم ارزیابی غربالگری انگلستان، آمریکا و استرالیا، آزمون انتخابی غربالگری رتینوپاتی دیابتی، فتوگرافی دیجیتال شبکه با مردمک باز می باشد که حساسیت آن ۷۳ تا ۹۶ درصد و ویژگی ۷۸ تا ۹۹ درصد است. توصیه می شود در ایران نیز این روش با توجه به قابل پیاده بودن، مورد استفاده قرار گیرد<sup>۲۹-۳۶</sup>. سطح شواهد: I

۲- با توجه به گزارش بسیار کم عوارض مصرف قطره تروپیکامید (۱ درصد) برای افزایش حساسیت معاینه ته چشم در مطالعات

بارداری، توصیه می‌شود، آگاهی‌های لازم در این مورد به خانم‌های مبتلا به دیابت که قصد بارداری دارند، داده شود. در ضمن در طول مدت بارداری و پس از آن، از نظر کنترل قند و معاینات شبکیه تحت نظر باشند<sup>۹۵-۱۰۲</sup>.

\* قبل از تصمیم به حاملگی کنترل دقیق رتینوپاتی دیابتی توصیه می‌شود<sup>۹۵-۱۰۲</sup>.

سطح شواهد: I

۱۱- ژنتیک

به نظر می‌رسد ژن‌های خاصی در بروز و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی دخیل می‌باشند که با توجه به موقعیت جغرافیایی و نژادی ممکن است متفاوت باشند.<sup>۱۰۳-۱۲۲</sup>

سطح شواهد: II

لذا در بیمارانی که سابقه دیابت و رتینوپاتی دیابتی خانوادگی دارند، توصیه می‌شود با تعداد دفعات بیشتر جهت معاینات چشمی مراجعه نمایند.

سطح شواهد: اجماع - IV

۱۲- بیماری‌های چشمی همراه دیابت

۱۲-۱- در بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی توصیه می‌شود به عوارض دیگر دیابت مانند کاتاراکت، نوروپاتی عصب اپتیک، فلج عضلات کره چشم، Rubeosis Iridis و تاخیر در ترمیم اپی‌تلیوم قرنیه توجه شود.<sup>۱۲۶-۱۲۳</sup>

۱۲-۲- توصیه می‌شود قبل از ریختن قطره‌های گشادکننده مردمک (میدریاتیک)، عنبیه و زاویه اتاق قدامی از نظر وجود عروق جدید (نئوواسکولاریزاسیون) مورد معاینه قرار گیرند.<sup>۱۲۶-۱۲۳</sup>

۱۲-۳- با توجه به تاخیر در ترمیم اپی‌تلیوم قرنیه در بیماران مبتلا به دیابت کاندید جراحی کراتورفرکتیو، توصیه می‌شود آگاهی کافی قبل از جراحی به بیماران داده شود<sup>۱۲۶-۱۲۳</sup>.

سطح شواهد: II

سطح شواهد: اجماع - IV

۱۳- نحوه ارجاع و پی‌گیری بیماران مبتلا به دیابت

۱۳- توصیه می‌شود بیماران با رتینوپاتی دیابتی با شدت R2 (Preproliferative) براساس سیستم طبقه‌بندی کمیته غربالگری ملی انگلستان<sup>۱</sup> و یا سطح ۴۳ (رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو متوسط) براساس سیستم طبقه‌بندی Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) در فواصل هر ۴ ماه معاینه شوند<sup>۱۳۱-۱۲۷، ۶۳، ۳۷</sup>.

توصیه می‌شود بیماران مبتلا به دیابت بر اساس پروتکل زیر به چشم‌پزشک ارجاع و پی‌گیری شوند<sup>۱۳۱-۱۲۷، ۶۳، ۳۷</sup>:

سیستولیک کم‌تر از ۱۳۰ میلی‌متر جیوه برای جلوگیری از بروز و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی توصیه می‌شود<sup>۶۵-۶۱</sup>.

سطح شواهد: I

۶- چربی خون

۶-۱- سطح بالای چربی‌های (لیپید) سرم باعث افزایش خطر ابتلا به رتینوپاتی دیابتی و پیشرفت آن می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود در بیماران دیابتی، سطح چربی خون با داروهای Statin و Fibrate کنترل شود<sup>۸۱-۶۶</sup>.

سطح شواهد: I

۶-۲- نقش عامل خطر هیپرلیپیدمی در ادم ماکولای اگزوداتیو دیابتی مشخص شده است. بنابراین کنترل چربی‌های سرم به عنوان یکی از اقدامات اولیه درمانی توصیه می‌شود<sup>۸۱-۶۶</sup>.

سطح شواهد: II

۷- بیماری‌های کلیوی

۷-۱- در بیماران مبتلا به دیابت که بیماری کلیوی همراه دارند، به علت افزایش خطر رتینوپاتی (تا ۵۸ درصد) معاینه دقیق شبکیه توصیه می‌شود<sup>۸۲</sup>.

سطح شواهد: II

۷-۲- با توجه به احتمال بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پیشرفته (حدود ۱۵ درصد)، ارزیابی دقیق عملکرد کلیوی در این بیماران توصیه می‌شود<sup>۸۲</sup>.

سطح شواهد: II

۸- ویتامین D

\* با توجه به این که کاهش سطح سرمی ویتامین D می‌تواند در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی موثر باشد، در بیماران مبتلا به دیابت که کمبود ویتامین D و نیز مشکلات کلیوی و گوارشی همراه دارند، توصیه می‌شود تجویز ویتامین D با مشورت متخصصین مربوط (غدد درون ریز و متابولیسم، داخلی، گوارش و یا کلیه) صورت گیرد<sup>۸۵-۸۳</sup>.

سطح شواهد: II

۹- سیگار

\* اگرچه در بعضی مطالعات، مصرف سیگار با کاهش بروز رتینوپاتی دیابتی همراه بوده است ولی با توجه به افزایش احتمال سکتة مغزی و قلبی در افراد سیگاری و دیابتی، عدم مصرف سیگار همچنان توصیه می‌گردد<sup>۹۴، ۸۶، ۷۷، ۶۴</sup>.

سطح شواهد: II

۱۰- بارداری

با توجه به ۲ برابر شدن خطر ایجاد رتینوپاتی دیابتی در طی

- \* کلیه بیماران مبتلا به دیابت نوع II باید به محض تشخیص دیابت و حداقل هر ۲ سال، تحت معاینه فوندوس (با مردمک گشاد) و ارزیابی حدت بینایی قرار گیرند.
- سطح شواهد: I
- \* بیماران که هرگونه نشانه‌ای از رتینوپاتی دیابتی غیرپرفیراتیو داشته باشند، باید به طور سالانه و یا هر ۳-۶ ماه بر اساس شدت رتینوپاتی معاینه شوند.
- سطح شواهد: III
- \* بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی غیرپرفیراتیو خفیف یا متوسط، باید از نظر تشخیص هرگونه رتینوپاتی تهدیدکننده بینایی در فواصل کوتاه (Closely) مورد معاینه قرار گیرند.
- سطح شواهد: I
- \* بیماران مبتلا به دیابت پرخطر (High risk) (ابتلا طولانی مدت، کنترل ضعیف قند خون، فشارخون بالا یا چربی خون بالا) حتی بدون رتینوپاتی دیابتی باید هر سال معاینه شوند.
- سطح شواهد: I
- \* کودکانی که پیش از بلوغ مبتلا به دیابت می‌شوند، در زمان بلوغ باید از نظر رتینوپاتی دیابتی بررسی شوند.
- سطح شواهد: III
- \* بیماران مبتلا به دیابت که باردار شده‌اند، باید در سه ماه اول حاملگی، تحت معاینه کامل چشم قرار گیرند و از آن پس نیز در طول بارداری تحت نظر باشند.
- سطح شواهد: I
- \* در خانم‌های مبتلا به دیابت بارداری در صورتی که دیابت ادامه نیابد، معاینه چشم‌پزشکی در ارتباط با رتینوپاتی پس از زایمان ضروری نیست.
- سطح شواهد: III
- توصیه‌های تشخیصی**
- تصویربرداری‌های شبکیه**
- ۱۴- اندیکاسیون فلورسین آنژیوگرافی
- توصیه می‌شود در بیماران مبتلا به دیابت در موارد زیر فلورسین آنژیوگرافی انجام شود: ۱۳۵-۱۳۲
- ۱۴-۱- در مواردی که کاهش دید بیمار با توجه به علایم ته چشمی قابل توجه نباشد (برای رد ایسکمی ناحیه ماکولا)
- سطح شواهد: III
- ۱۴-۲- برای یافتن ضایعات نشت‌کننده و نواحی Capillary non-perfusion که در معاینه بالینی تشخیص داده نمی‌شوند.
- سطح شواهد: II
- ۱۴-۳- بررسی سلامت شبکه مویرگی اطراف ماکولا
- سطح شواهد: I
- ۱۵- احتیاطات لازم برای فلورسین آنژیوگرافی
- ۱۵-۱- توصیه می‌شود در بیمارانی که سابقه ناراحتی قلبی-عروقی، حساسیت دارویی و بیماری‌های ریوی و کلیوی شناخته شده دارند، قبل از انجام فلورسین آنژیوگرافی چشم، مشاوره‌های لازم انجام شود ۱۴۳-۱۳۶، ۹۷.
- ۱۵-۲- توصیه می‌شود در محل انجام فلورسین آنژیوگرافی، تجهیزات احیا و آمپول آتروپین و آدرنالین در دسترس باشد ۱۴۳-۹۷، ۱۳۶.
- ۱۵-۳- توصیه می‌شود در بیمارانی که سابقه برش (Dissection) در غدد لنفاوی دست، زیرغل و پستان داشته‌اند، در همان سمت فلورسین تزریق نشود ۱۴۳-۱۳۶، ۹۷.
- سطح شواهد: اجماع - IV
- ۱۶- انواع فلورسین آنژیوگرافی
- برای تشخیص ضایعات محیطی شبکیه، فلورسین آنژیوگرافی Wide Field ارجحیت دارد و ممکن است بتواند طبقه‌بندی بیمار را تغییر داده و بر روند درمان و پی‌گیری بیمار تاثیر داشته باشد ۱۴۵-۱۴۴.
- سطح شواهد: II
- بنابراین وجود این دستگاه در مراکز چشم‌پزشکی می‌تواند در تشخیص مناطق ایسکمیک محیطی شبکیه کمک‌کننده باشد.
- سطح شواهد: اجماع - IV
- ۱۷- تصویربرداری‌های جدید بررسی رتینوپاتی دیابتی شامل Retinal Optical Coherence Tomography (OCT)، Fundus Autofluorescence (FAF) و Thickness Analyzer (RTA) می‌باشد ۱۷۳-۱۴۶.
- ۱۷-۱- به دلیل خصوصیات ویژه OCT از جمله نمایش لایه‌های مختلف شبکیه، توصیه می‌شود در موارد زیر مورد استفاده قرار گیرد:
- ۱۷-۱-۱- تعیین میزان ضخامت ماکولا در ادم ماکولای دیابتی (قبل و بعد از درمان)
- ۱۷-۱-۲- برای یافتن Vitreoretinal Traction یا هر نوع غشایی در ناحیه ماکولا (Membrane on Macula)
- ۱۷-۲- با توجه به خصوصیات ویژه روش‌های جدید فلورسین آنژیوگرافی (SLO (Scanning Laser Ophthalmoscopy)

(د) بارداری  
سطح شواهد: I  
\* توصیه می‌شود به محض تشخیص رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا در صورت فراهم بودن امکانات، لیزردرمانی در همان روز و در غیر این صورت حداکثر تا دو هفته از زمان تشخیص انجام شود.  
\* توصیه می‌شود انجام PRP تا بعد از درمان ادم ماکولای قابل توجه بالینی (Clinically Significant Macular Edema: CSME) به تعویق افتد.  
سطح شواهد: II  
\* در صورت وجود هم‌زمان CSME و رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا، انجام هم‌زمان PRP با تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF و یا MPC توصیه می‌شود.  
سطح شواهد: اجماع - IV  
\* در موارد خونریزی تازه زجاجیه، وقتی مدیا شفاف است، معمولاً PRP بعد از تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF اعمال می‌شود.  
سطح شواهد: اجماع - IV  
\* در بیمارانی مبتلا به یک شکل نادر رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو که با پیشرفت سریع رتینوپاتی ایسکمیک به سمت پیدایش عروق جدید پیشرفت می‌کند ( Florid Proliferative Diabetic Retinopathy) ممکن است فواصل لیزردرمانی کوتاه‌تر شود. (به جای ۱ تا ۴ هفته در فواصل ۳ تا ۵ روز)  
سطح شواهد: اجماع - IV  
\* توصیه می‌شود بیماران تحت درمان PRP هر ۴-۱ هفته ضمن درمان و سپس هر ۲ تا ۴ ماه تا تثبیت علایم بیماری پی‌گیری شوند. (ETDRS)  
سطح شواهد: I  
\* در بیمارانی که زاویه اتاق قدامی تنگ می‌باشد (Shallow Anterior Chamber) و مستعد حمله حاد گلوکوم هستند، توصیه می‌شود قبلاً از PRP، ایریدکتومی با لیزر یاگ انجام شود.  
سطح شواهد: اجماع - IV  
\* در بیمارانی که توانایی فیکس کردن چشم‌ها را ندارند (مانند نیستاگموس) ممکن است تزریقات بی‌حسی رتروبولبار برای جلوگیری از سوختگی ناخواسته ماکولا مدنظر قرار گیرد.  
سطح شواهد: اجماع - IV  
\* توصیه می‌شود قبل از انجام PRP آگاهی‌های لازم در مورد احتمال عوارضی مانند محدودیت میدان دید و کاهش تطابق به

Angiography} جمله تصویربرداری با سرعت بالا، قدرت تمایز (رزولوشن) بالا، امکان ذخیره‌سازی دیجیتال تصاویر و یکپارچه سازی اطلاعات بیماران در مراکز درمانی مختلف، توصیه می‌شود این روش فلورسین آنژیوگرافی در بیش‌تر مراکز دولتی و خصوصی در دسترس بوده و به جای فلورسین آنژیوگرافی معمول مورد استفاده قرار گیرد.

۱۷-۳- FAF می‌تواند تغییرات عملکرد اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (پیگمانته) شبکه (RPE) را بدون تزریق مورد بررسی قرار دهد.

سطح شواهد: III

۱۸- طبقه‌بندی شدت رتینوپاتی و ادم ماکولای دیابتی مناسب‌ترین سیستم طبقه‌بندی شدت رتینوپاتی دیابتی و ادم ماکولای دیابتی را می‌توان براساس سطح ارایه‌دهنده خدمات سلامت انتخاب نمود. به دلیل پیچیدگی کم‌تر، ارایه‌دهندگان خدمات سلامت و مراقبت از چشم سطح ۱ و ۲ می‌توانند از سیستم طبقه‌بندی شدت رتینوپاتی دیابتی و ادم ماکولای دیابتی بین‌المللی استفاده نمایند. در حالی که سیستم طبقه‌بندی شدت رتینوپاتی دیابتی و ادم ماکولای دیابتی ETDRS می‌تواند در مراکز سطح ۳ (مراکز فوق تخصصی) مورد استفاده قرار گیرد.  
۱۸۶-۱۷۴، ۱۲۷، ۲۹-۳۲

سطح شواهد: IV

### توصیه‌های درمانی لیزردرمانی

۱۹- اندیکاسیون فوتوکواگولاسیون تمام شبکه (Panretinal Photocoagulation: PRP)، پیشگیری از عوارض و پی‌گیری

۱۹-۱- اندیکاسیون انجام PRP.

براساس مطالعه Diabetic Retinopathy Study، PRP در مرحله رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا (High Risk Proliferative Diabetic Retinopathy) انجام می‌شود. اگرچه PRP زودرس در مرحله رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو شدید و رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو اولیه در شرایط زیر کاربرد دارد: ۹۸، ۱۲۵، ۱۸۷-۲۱۴

(الف) بیماران مسن مبتلا به دیابت نوع II

(ب) قبل از عمل جراحی کاتاراکت

(ج) زمانی که بینایی چشم مقابل به علت رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو از بین رفته باشد.

(د) زمانی که بیمار قادر به انجام معاینات منظم و پی‌گیری نباشد.



بیمار داده شود.

سطح شواهد: اجماع - IV

۲۰- موارد کاربرد (اندیکاسیون) لیزر ماکولا

در شرایط زیر لیزر ماکولا توصیه می‌شود<sup>۲۱۸-۲۱۵، ۱۹۱، ۱۳۵</sup>:

۲۰-۱- وجود CSME طبق مطالعه ETDRS

(بیشتر مطالعات جدید تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF را در

مواردی که ادم ماکولا با درگیری مرکز و دید کم‌تر از ۲۰/۳۰ تا

۲۰/۴۰ وجود دارد، توصیه می‌کنند. در صورت عدم درگیری مرکز

ماکولا و دید بیش‌تر از ۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰، لیزر ماکولا می‌تواند

انجام شود)

سطح شواهد: I

۲۰-۲- وجود یکی از موارد زیر حتی در صورت عدم وجود

معیارهای تشخیصی CSME

۲۰-۲-۱- پیشرفت ادم به سمت مرکز ماکولا

۲۰-۲-۲- در صورتی که بیمار توانایی پی‌گیری منظم هر سه ماه

را نداشته باشد.

۲۰-۲-۳- در صورتی که بیمار کاندید عمل جراحی کاتاراکت بوده

و در فوندوس ضایعات نشسته ماکولا داشته باشد، قبل از

جراحی کاتاراکت، در صورت امکان لیزر ماکولا انجام شود.

۲۰-۲-۴- در صورتی که چشم مقابل در نتیجه CSME دچار

کاهش بینایی دائمی شده باشد.

۲۰-۲-۵- در صورتی که بیمار کاندید PRP، ادم ماکولای دیابتی

هم داشته باشد، برای جلوگیری از تشدید ادم ماکولا، قبل از لیزر،

تزریق Anti-VEGF انجام شود.

سطح شواهد: I، II

۲۱- پی‌گیری پس از لیزر ماکولا

براساس DRS و ETDRS، بیماران می‌بایست در فواصل ۲-۴ ماه

بعد از درمان لیزر ماکولا پیگیری شوند. تصمیم‌گیری برای لیزر

مجدد براساس حدت بینایی (۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰) و درگیری مرکز

ماکولا انجام خواهد شد<sup>۲۱۶، ۲۱۵، ۱۳۵</sup>.

سطح شواهد: I

۲۲- روش‌های جدید لیزر درمانی

روش‌های جدید لیزر درمانی، روش‌هایی هستند که میزان

صدمه به لایه‌های داخلی شبکیه را به کم‌ترین میزان رسانده و

شامل موارد زیر می‌باشند<sup>۲۳۱-۲۱۹</sup>:

۲۲-۱- Minimally Invasive Subthreshold Laser

۲۲-۲- Pattern Automated Scanning Laser (PASCAL)

سطح شواهد: I

با توجه به صدمه کم‌تر روش

Minimally Invasive Subthreshold Laser، توصیه می‌شود تعداد

محدودی از دستگاه‌هایی که به این روش مجهز هستند، در مراکز

چشم‌پزشکی در دسترس باشند.

سطح شواهد: اجماع - IV

### تزریقات دارویی داخل زجاجیه

۲۳- موارد کاربرد (اندیکاسیون)

در شرایط زیر تزریقات داخل زجاجیه توصیه می‌شود<sup>۲۲۶-۲۳۲، ۱۶۹</sup>:

۲۳-۱- در بیمار مبتلا به دیابت و ادم منتشر ماکولا که انجام لیزر

فوکال در آن پیش‌آگهی خوبی ندارد.

۲۳-۲- در بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و یا

Florid PDR که به لیزر درمانی پاسخ نداده‌اند.

۲۳-۳- در بیماران مبتلا به گلوکوم نئوواسکولار (NVG) و

نورگ‌زایی عنیه (NVI)

۲۳-۴- در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و کاتاراکت، توصیه

می‌شود مشاوره شبکیه قبل از جراحی کاتاراکت انجام و در صورت

لزوم تزریق داخل زجاجیه هم‌زمان با جراحی کاتاراکت صورت

گیرد.

سطح شواهد: I

۲۴- تزریق داخل زجاجیه قبل از ویتراکتومی

۲۴-۱- در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و نورگ

زایی فعال که کاندید جراحی ویتراکتومی هستند ممکن است برای

کاهش خونریزی حین و بعد از جراحی، در ظرف یک هفته قبل از

جراحی، تزریق Anti-VEGF انجام شود<sup>۲۲۷</sup>.

سطح شواهد: I

۲۴-۲- در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پیشرفته و بافت

فیبروواسکولار فعال که کاندید جراحی ویتراکتومی هستند، ممکن

است برای کاهش خونریزی حین و بعد از جراحی، در مدت یک

هفته قبل از جراحی، تزریق Anti-VEGF انجام شود<sup>۲۳۲-۲۲۸</sup>.

سطح شواهد: II

۲۴-۳- وجود بافت فیبروواسکولار گسترده، خطر جداشدگی

کششی شبکیه به دنبال تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF را

افزایش می‌دهد. در این موارد فاصله بین تزریق و ویتراکتومی نباید

بیش‌تر از ۲ تا ۳ روز باشد<sup>۲۳۴-۲۲۸</sup>.

سطح شواهد: II

۲۵- نوع دارو

به طور کلی داروهای تزریقی داخل زجاجیه، نسبت به یکدیگر

- ارجحیتی ندارند و انتخاب آن بستگی به در دسترس بودن و قیمت دارو دارد. ۲۱۵، ۲۴۰، ۲۴۴، ۲۴۷، ۲۸۴، ۳۰۲، ۳۰۳، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۸، ۳۲۱، ۳۲۲، ۳۳۳
- سطح شواهد: اجماع - IV
- ۲۶- عوارض
- عوارض تزریقات داخل زجاجیه شامل موارد زیر می‌باشد:
- ۱-۲۶- در بیماران با سابقه قبلی سکنه مغزی و قلبی، ترومبوا مبولی و یا فشارخون بالای کنترل نشده، توصیه می‌گردد تزریق داخل زجاجیه داروهای Anti-VEGF با مشاوره متخصص قلب و عروق صورت گیرد. ۲۳۸، ۲۳۹، ۳۰۷، ۳۳۳، ۳۳۵-۳۳۶
- سطح شواهد: I
- ۲-۲۶- تزریق تریامسینولون در افراد فاکیک که سابقه گلوکوم داشته‌اند، توصیه نمی‌شود. ۲۳۸، ۲۳۹، ۳۰۷، ۳۳۳، ۳۳۵-۳۳۶
- سطح شواهد: I
- ۳-۲۶- عوارض کلی تزریقات داخل زجاجیه شامل اندوفتالمیت، جداشدگی شبکیه، آسیب به عدسی و پیدایش آب مروارید، خون‌ریزی زجاجیه، خون‌ریزی زیرملتحمه و درد می‌باشد.
- \* توصیه می‌شود برای جلوگیری از اندوفتالمیت و صدمه به عناصر داخل چشمی، تزریقات داخل زجاجیه در شرایط استریل کامل و با رعایت نکات آناتومیک چشمی انجام شود. ۲۳۸، ۲۳۹، ۳۰۷، ۳۳۳، ۳۳۵-۳۳۶
- سطح شواهد: IV
- \* به دلیل تشدید خطر جداشدگی کشتی شبکیه، تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF در بیماران مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو پیش‌رفته که دارای بافت فیروز قابل توجه در ته چشم می‌باشند، توصیه نمی‌شود مگر در بیمارانی که کاندید جراحی ویتراکتومی می‌باشند. ۲۳۸، ۲۳۹، ۳۰۷، ۳۳۳، ۳۳۵-۳۳۶
- سطح شواهد: II
- ویتراکتومی**
- ۲۷- اندیکاسیون‌ها
- در بیماران مبتلا به دیابت، ویتراکتومی در موارد زیر توصیه می‌شود: ۱۵۷، ۳۳۸-۳۵۰
- ۱-۲۷- کدورت زجاجیه:
- ۱-۱-۲۷- خون‌ریزی زجاجیه غیر پاک‌شونده شدید و راجعه
- ۲-۲۷- جداشدگی شبکیه (Retinal Detachment):
- ۱-۲-۲۷- جداشدگی کشتی شبکیه که تهدید کننده ماکولا بوده و یا این که ماکولا را درگیر کرده باشد.
- ۲-۲-۲۷- جداشدگی شبکیه Rhegmatogenous توام با
- جداشدگی کشتی شبکیه
- ۳-۲۷- CSME منتشر با سطح هیالوئید سفت و محکم (Taut) که به تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF و فتوکواگولاسیون پاسخ نداده باشد.
- ۴-۲۷- پرولیفراسیون فیبروواسکولار فعال و گسترده
- سطح شواهد: IV
- ملاحظات:
- توصیه می‌شود ویتراکتومی زودرس در موارد زیر انجام شود:
- \* خون‌ریزی زجاجیه شدید در بیماران مبتلا به دیابت نوع I (سطح شواهد: I)
- \* در بیماران با دید بسیار کم (۵/۲۰۰) و خون‌ریزی زجاجیه شدید (سطح شواهد: I)
- \* پرولیفراسیون فیبروواسکولار فعال (سطح شواهد: II)
- \* رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو شدید مقاوم به PRP (سطح شواهد: I)
- ۲۸- با توجه به مطالعات انجام شده، قطع مصرف داروهای ضدانعقادی (آنتی‌کواگولان) باعث کاهش خون‌ریزی زجاجیه حین عمل ویتراکتومی می‌گردد، اما از طرفی مرگ و میر (Mortality) افزایش می‌یابد. از این رو در مورد قطع یا ادامه مصرف داروهای ضدانعقادی (آنتی‌کواگولان)، لازم است قبل از عمل ویتراکتومی، مشاوره لازم در مورد بیماری سیستمیک فرد به عمل آید. ۳۵۱-۳۵۳
- سطح شواهد: II
- ۲۹- در بیماران مبتلا به دیابت که کاندید جراحی کاتاراکت هستند، توصیه می‌شود. ۲۶۱-۲۶۳، ۳۵۴-۳۷۰
- ۱-۲۹- قبل از جراحی، ارزیابی دقیق شبکیه به عمل آید. (سطح شواهد: II)
- ۲-۲۹- در صورت وجود رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، اگر مدیا شفاف باشد، PRP قبل از عمل کاتاراکت انجام شود و اگر مدیا به علت کاتاراکت شفاف نباشد، باید در اولین فرصت بعد از عمل، ارزیابی ته چشم صورت گیرد. (سطح شواهد: I)
- ۳-۲۹- در بیماران مبتلا به ادم ماکولای دیابتی برای کاهش پیش‌رفت ماکولوپاتی دیابتی، توصیه می‌شود قبل از عمل، تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF و یا استروئید انجام شود.
- ۴-۲۹- معاینه شبکیه پس از عمل آب‌مروارید به علت احتمال پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی باید با دفعات بیش‌تر انجام شود. (سطح شواهد: II)
- ۵-۲۹- انجام OCT جهت بررسی میزان و پی‌گیری درمان ادم ماکولای دیابتی بعد از جراحی کاتاراکت توصیه می‌شود.

(سطح شواهد: II)

متابولیسم، داخلی، گوارش و یا کلیه) صورت گیرد" اصلاح گردید تا مسوولیت درمان کمبود این ویتامین فقط به عهده چشم‌پزشک گذاشته نشده و خطری متوجه بیمار نگردد.

#### توصیه‌های مربوط به تشخیص

با توجه به تعداد بالای بیمارانی که اندیکاسیون فلورسین آنژیوگرافی دارند و هزینه‌های بالای مشاوره، توصیه شماره ۱۵-۱، بازبینی شد و با در نظر گرفتن ایمنی بیمار و هم‌چنین هزینه‌های مشاوره، متن توصیه اولیه از "توصیه می‌شود در بیمارانی که سابقه ناراحتی قلبی - عروقی و یا حساسیت و بیماری‌های ریوی و کلیوی دارند، قبل از انجام فلورسین آنژیوگرافی مشاوره‌های لازم انجام شود" به صورت "توصیه می‌شود در بیمارانی که سابقه ناراحتی قلبی - عروقی، حساسیت دارویی و بیماری‌های ریوی و کلیوی شناخته شده دارند، قبل از انجام فلورسین آنژیوگرافی چشم، مشاوره‌های لازم انجام شود" اصلاح گردید.

در مورد توصیه شماره ۱۶ نیز توصیه در ابتدا به صورت "برای ضایعات محیطی شبکیه، فلورسین آنژیوگرافی Wide Field ارجحیت دارد و ممکن است بتواند طبقه‌بندی بیمار را تغییر داده و بر روند درمان و پی‌گیری بیمار تاثیر داشته باشد." مطرح گردید. اما با توجه به نتیجه اجماع، معیارهای مزیت بالینی و هزینه‌ها مجدداً مورد بررسی قرار گرفت و موارد اندیکاسیون مشخص‌تر گردید و توصیه نهایی به صورت "برای تشخیص ضایعات محیطی شبکیه، فلورسین آنژیوگرافی Wide Field ارجحیت دارد و ممکن است بتوان طبقه‌بندی بیمار را تغییر داده و بر روند درمان و پی‌گیری بیمار تاثیر داشته باشد. بنابراین وجود این دستگاه در مراکز چشم‌پزشکی می‌تواند در تشخیص مناطق ایسکمیک محیطی شبکیه کمک‌کننده باشد" تکمیل شد.

در توصیه مربوط به تصویربرداری‌های شبکیه (شماره ۱۷) براساس نظرات ارایه شده در اجماع و هم‌چنین کمیته فنی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، اصلاحات اساسی انجام و توصیه نهایی تدوین گردید. به طوری که توصیه اولیه گروه بومی‌سازی به شرح زیر بود:

"تصویربرداری‌های جدید رتینوپاتی شامل OCT - HRA, RTA, FAF می‌باشد.

توصیه می‌شود:

الف) در رتینوپاتی دیابتی OCT برای موارد زیر انجام شود:

\* تعیین میزان ضخامت ماکولا و پی‌گیری و درمان ادم ماکولا

\* برای یافتن Tractional Macular Thickening

\* در بیماران مبتلا به دیابت و کاندید جراحی کاتاراکت، توصیه می‌شود توضیحات کافی در مورد احتمال پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی و کاهش دید به بیمار داده شود و معاینات پس از عمل کاتاراکت با فواصل کم‌تر صورت گیرد.

#### بحث

با توجه به شیوع به نسبت بالای دیابت و به دنبال آن رتینوپاتی دیابتی و هم‌چنین اهمیت این بیماری به عنوان یکی از عوامل نابینایی و کم‌بینایی در کشور، راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی (بومی شده برای جمعیت ایرانی) با هدف ارتقا خدمات تشخیصی و درمانی و افزایش دسترسی افراد جامعه به این خدمات در واحد مدیریت دانش بالینی چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و به سفارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تدوین گردید<sup>۱۰، ۱۱، ۱۸، ۳۷</sup>. در راهنمای بالینی مذکور جنبه‌های مختلف رتینوپاتی دیابتی از جمله غربالگری، عوامل خطر، پی‌گیری، تشخیص و درمان مورد توجه قرار گرفته و در نهایت ۲۹ توصیه کلی تدوین شد.

در مورد بیش‌تر توصیه‌های بالینی که برای اساتید صاحب‌نظر ارسال شد، توافق کامل وجود داشت که به عنوان توصیه نهایی پذیرفته شدند. اما در مورد تعدادی از توصیه‌ها توافق کامل وجود نداشت که مجدداً مورد بحث و بررسی قرار گرفتند و پس از اعمال اصلاحات لازم به شرح زیر، توصیه‌های نهایی آن‌ها نیز تدوین گردید.

#### توصیه‌های مربوط به غربالگری، عوامل خطر و پی‌گیری

توصیه شماره ۸، ابتدا به صورت "در بیماران مبتلا به دیابت توصیه می‌شود سطح سرمی ویتامین D اندازه‌گیری شود و در صورتی که از مقدار طبیعی کم‌تر باشد، برای جلوگیری از افزایش خطر رتینوپاتی دیابتی درمان لازم صورت گیرد" بیان شده بود، اما با توجه به نتیجه اجماع مبنی بر این که تصمیم‌گیری در مورد تجویز ویتامین D، به طور کامل در حیطه چشم‌پزشکی نمی‌باشد و ممکن است در بعضی بیماران با عوارض همراه باشد، مجدداً مورد بازبینی قرار گرفت و توصیه نهایی به صورت "با توجه به این که کاهش سطح سرمی ویتامین D می‌تواند در پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی موثر باشد، در بیماران مبتلا به دیابت که کمبود ویتامین D و نیز مشکلات کلیوی و گوارشی همراه دارند، توصیه می‌شود تجویز ویتامین D با مشورت متخصصین مربوط (غدد درون ریز و

نظرات اساتید صاحب‌نظر، چندین بار بازبینی نمودند. در خصوص توصیه شماره ۲۰، متن توصیه به صورت زیر تدوین شده بود.

"در شرایط زیر لیزر ماکولا توصیه می‌شود:

الف- وجود CSME طبق مطالعه ETDRS

ب- وجود یکی از موارد زیر حتی در صورت عدم وجود معیارهای تشخیصی CSME:

\* ادم ماکولا در حال پیش‌رفت به مرکز ماکولا

\* در صورتی که بیمار توانایی پی‌گیری منظم هر سه ماه را نداشته باشد.

\* در صورتی که بیمار کاندید عمل جراحی کاتاراکت باشد (توصیه می‌شود در بیمار مبتلا به کاتاراکت که در فوندوس ضایعات نشت‌کننده ماکولا دارد قبل از عمل جراحی کاتاراکت، درمان لیزر ادم ماکولا صورت گیرد)

\* در صورتی که چشم مقابل در نتیجه CSME دچار کاهش بینایی دائمی شده باشد.

\* توصیه می‌شود در صورتی که بیمار کاندید PRP باشد، برای جلوگیری از تشدید ادم ماکولا، قبل یا هم‌زمان لیزر ماکولا نیز انجام شود."

این توصیه به شکل زیر تغییر داده شد تا جایگاه تزریق داخل زجاجیه داروهای Anti-VEGF به عنوان یکی از درمان‌های اصلی ادم ماکولا، مشخص گردد.

"در شرایط زیر لیزر ماکولا توصیه می‌شود:

۱-۲۰- وجود CSME طبق مطالعه ETDRS

(بیش‌تر مطالعات جدید تزریق داخل زجاجیه Anti-VEGF را در مواردی که ادم ماکولا با درگیری مرکز و دید کم‌تر از ۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰ وجود دارد، توصیه می‌کنند. در صورت عدم درگیری مرکز ماکولا و دید بیش‌تر از ۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰، لیزر ماکولا می‌تواند انجام شود)

۲-۲۰- وجود یکی از موارد زیر حتی در صورت عدم وجود معیارهای تشخیصی CSME

۱-۲-۲۰- پیش‌رفت ادم به سمت مرکز ماکولا

۲-۲-۲۰- در صورتی که بیمار توانایی پی‌گیری منظم هر سه ماه را نداشته باشد.

۳-۲-۲۰- در صورتی که بیمار کاندید عمل جراحی کاتاراکت بوده و در فوندوس ضایعات نشت‌کننده ماکولا داشته باشد، قبل از جراحی کاتاراکت، در صورت امکان لیزر ماکولا انجام شود.

۴-۲-۲۰- در صورتی که چشم مقابل در نتیجه CSME دچار کاهش بینایی دائمی شده باشد.

ب) HRA: به عنوان یک دستگاه آنژیوگرافی با ویژگی‌های زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

\* در دسترس قرار گرفتن تصاویر (Digitalized)

\* سرعت تصویربرداری بالا

\* قدرت تمایز (رزولوشن) بالا

ج) از FAF برای بررسی تغییرات فونکسیونل RPE بدون تزریق استفاده شود.

به طور کلی توصیه می‌شود تجهیزات فوق به غیر از RTA که استفاده بالینی ندارد، در موارد ذکر شده مورد استفاده قرار گیرند. اما پس از اجماع و با توجه به نظر کارشناسی کمیته مذکور مبنی بر مشخص کردن جنبه کاربردی (با رویکرد تصمیم‌گیری بالینی)، توصیه موارد کاربرد OCT اصلاح شد و هم‌چنین خصوصیات ویژه روش‌های جدید فلورسین آنژیوگرافی از جمله تصویربرداری با سرعت بالا، رزولوشن بالا و امکان ذخیره‌سازی دیجیتال تصاویر تشریح گردید. در نهایت توصیه نهایی به صورت زیر تدوین شد.

"تصویربرداری‌های جدید بررسی رتینوپاتی دیابتی شامل Retinal thickness, Optical coherence tomography (OCT) analyzer (RTA) و Fundus Autofluorescence (FAF) می‌باشند.

۱-۱۷- به دلیل خصوصیات ویژه OCT از جمله نمایش لایه‌های مختلف شبکیه، توصیه می‌شود در موارد زیر مورد استفاده قرار گیرد:

۱-۱-۱۷- تعیین میزان ضخامت ماکولا در ادم ماکولای دیابتی (قبل و بعد از درمان)

۲-۱-۱۷- برای یافتن Membrane on یا Vitreoretinal Traction Macula

۲-۱۷- با توجه به خصوصیات ویژه روش‌های جدید فلورسین آنژیوگرافی {SLO (Scanning Laser Ophthalmoscopy) Angiography} از جمله تصویربرداری با سرعت بالا، قدرت تمایز (رزولوشن) بالا و امکان ذخیره‌سازی دیجیتال تصاویر و یکپارچه سازی اطلاعات بیماران در مراکز درمانی مختلف، توصیه می‌شود این روش فلورسین آنژیوگرافی در بیش‌تر مراکز دولتی و خصوصی در دسترس بوده و به جای فلورسین آنژیوگرافی معمول مورد استفاده

۳-۱۷- FAF می‌تواند تغییرات عملکرد اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (پیگمانته) شبکیه (RPE) بدون تزریق مورد بررسی قرار دهد."

### توصیه های مربوط به درمان

از آنجایی که توصیه‌های درمانی مهم‌ترین بخش راهنمای بالینی می‌باشند، گروه بومی‌سازی این توصیه‌ها را با توجه به

محدودی از دستگاه‌هایی که به این تکنیک مجهز هستند، در مراکز چشم‌پزشکی در دسترس باشند" اصلاح گردید.

بنابراین راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی (بومی‌شده برای جمعیت ایرانی) با استفاده از بالاترین شواهد موجود در تدوین این راهنمای بالینی و سپس با بهره‌گیری از نظرات اساتید صاحب‌نظر و هم‌چنین نظارت فنی اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مشتمل بر ۲۹ توصیه تدوین گردید.

### نتیجه‌گیری

راهنمای بالینی رتینوپاتی دیابتی در واحد مدیریت دانش بالینی چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و به سفارش اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی برای جمعیت ایرانی بومی‌سازی شد. از این رو توصیه‌های آن می‌تواند در استانداردسازی غربالگری، ارجاع، تشخیص، درمان و پی‌گیری بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و هم‌چنین برآورده ساختن هدف راهبردی شماره ۷۵ این وزارت،<sup>۲۳</sup> موثر واقع شود.

### تقدیر و تشکر

از کلیه اساتید صاحب‌نظر دانشگاه های علوم پزشکی کشور که در روند اجماع با ارائه نظرات ارزشمندشان این راهنمای بالینی را پربارتر نمودند، سپاسگزاریم. از سرکار خانم سهیلا خوش نشین که با همکاری مستمر و صمیمانه‌شان امکان انجام این مهم را فراهم نمودند، کمال امتنان را داریم.

۲۰-۲-۵- در صورتی که بیمار کاندید PRP، ادم ماکولای دیابتی هم داشته باشد، برای جلوگیری از تشدید ادم ماکولا، قبل از لیزر، تزریق Anti-VEGF انجام شود.

توصیه اولیه گروه بومی‌سازی در ارتباط با پی‌گیری پس از لیزر ماکولا (شماره ۲۱) به صورت "در بیماران مبتلا به ادم ماکولا، توصیه می‌شود بعد از لیزردرمانی، مراجعات هر ۲ تا ۴ ماه تا تثبیت علائم صورت گیرد و پس از آن براساس دید بهتر از ۲۰/۳۰ و عدم درگیری مرکز فووا، تصمیم‌گیری برای لیزردرمانی مجدد ماکولا صورت گیرد" بود. با توجه به نظر کمیته فنی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی مبنی بر بررسی علت عدم توافق کامل در اجماع، توصیه بازبینی شد. در این راستا جهت کاربردی‌تر شدن توصیه، حدت بینایی در نظر گرفته شده برای تصمیم‌گیری برای درمان مجدد از دو منبع معتبر استخراج گردید و به جای به کاربردن (۲۰/۳۰)، حدت بینایی (۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰) جایگزین شد و توصیه نهایی به صورت "برمبنای DRS و ETDRS بیماران می‌بایست در فواصل ۲-۴ ماه بعد از درمان لیزر ماکولا پیگیری شوند. تصمیم‌گیری برای لیزر مجدد براساس حدت بینایی (۲۰/۳۰ تا ۲۰/۴۰) و درگیری مرکز ماکولا انجام خواهد شد." تدوین گردید. توصیه شماره ۲۲ به صورت "توصیه می‌شود با توجه به در دسترس بودن تکنیک لیزر Minimally Invasive Subthreshold و صدمه کم تر به بافت شبکیه و نتیجه یکسان بینایی، از این تکنیک استفاده شود تا هم صدمه کاهش یابد و هم سرعت عمل افزایش پیدا کند." بود که با مد نظر قراردادن هزینه بالای تهیه این دستگاه و این که امکان تهیه آن در همه مراکز فراهم نیست، متن آن به صورت "با توجه به صدمه کم‌تر روش لیزر Minimally Invasive Subthreshold، توصیه می‌شود تعداد

### منابع

- Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. *Diabetes Care* 2016;39:472-485.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005. Available from: <http://www.who.int/blindness/Prevention%20of%20Blindness%20from%20Diabetes%20Mellitus-with-cover-small.pdf>. [Last accessed on 2015 Dec 27].
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed., 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116>. [Last accessed on 2016 Jan 25].
- Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National survey of risk factors for non-communicable diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008;31:96-98.
- Hadaegh F, Bozorgmanesh MR, Ghasemi A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *BMC Public Health* 2008;8:176.
- Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: A

- systematic review of the economic evidence. *Diabet Med* 2010;27:249-256.
9. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-564.
  10. Katibeh M, Pakravan M, Yaseri M, et al. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in central Iran; The Yazd Eye Study. *J Ophthalmic Vis Res* 2015;10:279-285.
  11. Dehghan MH, Katibeh M, Ahmadi H, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the 40 to 80 year-old population in Yazd, Iran: The Yazd Eye Study. *J Diabetes* 2015;7:139-141.
  12. Judah G, Vlaev I, Gunn L, et al. Incentives in Diabetic Eye Assessment by Screening (IDEAS): Study protocol of a three-arm randomized controlled trial using financial incentives to increase screening uptake in London. *BMC Ophthalmol* 2016;16:28.
  13. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-183.
  14. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-851.
  15. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105:998-1003.
  16. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-136.
  17. Klein R, Klein BE, 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;102:527-532.
  18. Hatef E, Fotouhi A, Hashemi H, et al. Prevalence of retinal diseases and their pattern in Tehran: The Tehran eye study. *Retina* 2008;28:755-762.
  19. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: A population-based study. *BMC Ophthalmol* 2009;9:12.
  20. Diabetic Retinopathy PPP. American Academy of Ophthalmology; 2012. Available from: <http://www.one.aao.org/guidelines-preferredpracticepatterns>. [Last accessed on 2014 Feb 14].
  21. Clinical Practice Guidelines Office for Healthcare Standards, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran; 2015.
  22. Jacobson PD. Transforming clinical practice guidelines into legislative mandates: Proceed with abundant caution. *JAMA* 2008;299:208-210.
  23. Available from: <http://www.hbi.ir/NSite/FullStory/News/?Id=1200>. [Last accessed on 2013 Sep 18].
  24. Fifth Five Year Development Plan of the Islamic Republic of Iran (1390-1394). Available at: <http://rc.majlis.ir/fa/law/show/790196>. [Last assessed on 2013 Sep 7].
  25. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Available from: <http://www.agreetrust.org/>. [Last accessed on 2016 Jan 10].
  26. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic Retinopathy Guidelines; 2012. Available from: <http://www.rcophth.ac.uk>. [Last accessed on 2014 Feb 12].
  27. The Australian Diabetes Society. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy; 2008. Available from: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf). [Last accessed on 2014 Feb 18].
  28. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: New Zealand Guidelines Group; 2001.
  29. ENSPDR. English National Screening Programme for Diabetic Retinopathy; 2011. Available from: <http://www.retinalscreening.nhs.uk>. [Last accessed on 2014 Mar 10].
  30. SDRSC. Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative; 2011. Available from: <http://www.ndrs.scot.nhs.uk/>. [Last accessed on 2014 Mar 10].
  31. DRSSW. Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales; 2011. Available from: <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/864/page/42582>.
  32. NIDRSP. Northern Ireland DR Screening Programme Annual Report 2008-2009; 2010.
  33. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – A systematic review. *Diabet Med* 2000;17:495-506.
  34. National Institute for Clinical Excellence. Diabetic retinopathy – Early Management and Screening. London, UK: National Institute for Clinical Excellence; 2001.
  35. Moss SE, Klein R, Kessler SD, et al. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:62-67.
  36. Javitt JC, Aiello LP, Bassi LJ, et al. Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. Savings associated with improved implementation of current guidelines. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology* 1991;98:1565-1573.
  37. Management of Diabetic Retinopathy. Clinical Practice Guidelines. Canberra, Commonwealth Department of Health and Family Services; 1997. p. 1-94.
  38. Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: Exploding the myth. A systematic review. *Diabet Med* 2000;17:693-699.
  39. Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Fundoscopy: To dilate or not to dilate? *BMJ* 2006;332:3.
  40. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, et al. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994;17:909-917.
  41. Dasbach EJ, Fryback DG, Newcomb PA, et al. Cost-effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy. *Med Care* 1991;29:20-39.
  42. Jacob J, Stead J, Sykes J, et al. A report on the use of technician ophthalmoscopy combined with the use of the Canon non-mydratric camera in screening for diabetic retinopathy in the community. *Diabet Med* 1995;12:419-425.
  43. Wolfs RC, Grobbee DE, Hofman A, et al. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in

- nonselected subjects: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2683-2687.
44. Mapstone R, Clark CV. Prevalence of diabetes in glaucoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:93-95.
  45. Olsen BS, Sjølie A, Hougaard P, et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *J Diabetes Complications* 2000;14:295-300.
  46. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-1815.
  47. Casano RA, Bykhovskaya Y, Johnson DF, et al. Hearing loss due to the mitochondrial A1555G mutation in Italian families. *Am J Med Genet* 1998;79:388-391.
  48. Mitchell P, Moffitt PS, Beaumont P. Prevalence of vision-threatening diabetic retinopathy in Newcastle, Australia. *Tohoku J Exp Med* 1983;141 Suppl:379-383.
  49. Mitchell P. The prevalence of diabetic retinopathy: A study of 1300 diabetics from Newcastle and the Hunter Valley. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:241-246.
  50. Mitchell P, Moffitt P. Update and implications from the Newcastle diabetic retinopathy study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18:13-17.
  51. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
  52. Varma R, Torres M, Peña F, et al; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: The Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1298-1306.
  53. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, et al. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol* 2008;145:700-706.
  54. West SK, Klein R, Rodriguez J, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. *Diabetes Care* 2001;24:1204-1209.
  55. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-983.
  56. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
  57. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: A prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-1769.
  58. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1631-1640.
  59. Klein R, Palta M, Allen C, et al. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:351-356.
  60. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-1309.
  61. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab* 2007;33:284-289.
  62. Gallego PH, Craig ME, Hing S, et al. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: Prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a918.
  63. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA* 2007;298:902-916.
  64. 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;44:156-163.
  65. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
  66. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-244.
  67. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-1697.
  68. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, 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;114:1079-1084.
  69. Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:1-11.
  70. Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-682.
  71. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109:1225-1234.
  72. Ferris FL 3rd, Chew EY, Hoogwerf BJ. Serum lipids and diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Diabetes Care* 1996;19:1291-1293.
  73. Chew EY. Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:59-62.
  74. Su DH, Yeo KT. Diabetic retinopathy and serum lipids. *Singapore Med J* 2000;41:295-297.
  75. Cusick M, Chew EY, Chan CC, et al. Histopathology

- and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology* 2003;110:2126-2133.
76. Curtis TM, Scholfield CN. The role of lipids and protein kinase Cs in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:28-43.
  77. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1999;107:45-51.
  78. El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, et al. Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics. *Int Ophthalmol* 1998-1999;22:155-161.
  79. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910-918.
  80. Uçgun NI, Yildirim Z, Kiliç N, et al. The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:213-217.
  81. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: The Hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25:1320-1325.
  82. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2012;35:2317-2323.
  83. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1400-1402.
  84. Ahmadieh H, Azar ST, Lakkis N, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: A relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:641098.
  85. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, et al. Serum 1,25 dihydroxy Vitamin D (1,25(OH) 2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH) D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33:47-51.
  86. Donaghue K, Chiarelli F, Trotta D, et al. ISPAD clinical practice consensus guideline: Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;19(Suppl 2):195-203.
  87. Review of Public Health guidance (PH 10) – Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph10/documents/smoking-cessation-services-in-primary-care-pharmacies-local-authorities-and-workplaces-particularly-for-manual-working-groups-pregnant-women-and-hard-to-reach-communities-review-proposal-consultation2>. [Last accessed on 2013 Feb 18].
  88. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14:119-126.
  89. Karamanos B, Porta M, Songini M, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 2000;43:348-355.
  90. Li R, Zhang P, Barker LE, et al. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1872-1894.
  91. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996;103:1438-1442.
  92. Martin TL, Selby JV, Zhang D. Physician and patient prevention practices in NIDDM in a large urban managed-care organization. *Diabetes Care* 1995;18:1124-1132.
  93. Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, et al. Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 1984;215:63-68.
  94. Klein R, Klein BE, Davis MD. Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *Am J Epidemiol* 1983;118:228-238.
  95. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34-40.
  96. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995;18:950-954.
  97. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988;32:219-238.
  98. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654-655.
  99. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, et al. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004;18:826-832.
  100. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:231-236.
  101. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
  102. 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;23:1084-1091.
  103. Rema M, Saravanan G, Deepa R, et al. Familial clustering of diabetic retinopathy in South Indian type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:910-916.
  104. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: Risk factors. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C3-6.
  105. Warpeha KM, Chakravarthy U. Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. *Eye* 2003;17:305-311.
  106. Agardh E, Gaur LK, Lernmark A, et al. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 subtypes or ACE gene polymorphisms do not seem to be risk markers for severe retinopathy in younger Type 1 diabetic patients.



- J Diabetes Complications* 2004;18:32-36.
107. Kumaramanickavel G, Sripriya S, Ramprasad VL, et al. Z-2 aldose reductase allele and diabetic retinopathy in India. *Ophthalmic Genet* 2003;24:41-48.
  108. Looker HC, Nelson RG, Chew E, et al. Genome-wide linkage analyses to identify Loci for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007;56:1160-1166.
  109. Hallman DM, Boerwinkle E, Gonzalez VH, et al. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas. *Diabetes* 2007;56:1167-1173.
  110. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes* 1998;47:821-830.
  111. Olmos P, Bastías MJ, Vollrath V, et al. C(-106) T polymorphism of the aldose reductase gene and the progression rate of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:175-182.
  112. Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sripriya S, et al. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. *J Diabetes Complications* 2002;16:391-394.
  113. Beránek M, Kanková K, Benes P, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet* 2002 15;109:278-283.
  114. Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1635-1639.
  115. Chen LK, Buchan AM, Hwang SJ, et al. Cataract surgery after acute stroke: Maybe more than a coincidence. *Stroke* 2006;37:766-767.
  116. Errera FI, Canani LH, Silva ME, et al. Functional vascular endothelial growth factor-634G>C SNP is associated with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study in a Brazilian population of European ancestry. *Diabetes Care* 2007;30:275-279.
  117. Suganthalakshmi B, Anand R, Kim R, et al. Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2006;12:336-341.
  118. Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argenton C, et al. Taq I polymorphism of the Vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002;45:436-442.
  119. Zintzaras E, Chatzoulis DZ, Karabatsas CH, et al. The relationship between C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Hum Genet* 2005;50:267-275.
  120. Rietveld I, Ikram MK, Vingerling JR, et al. An igf-I gene polymorphism modifies the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006;55:2387-2391.
  121. Nikzamir A, Rashidi A, Esteghamati A, et al. The relationship between ACE gene insertion/deletion polymorphism and diabetic retinopathy in Iranian patients with type 2 diabetes. *Ophthalmic Genet* 2010;31:108-113.
  122. Feghhi M, Nikzamir A, Esteghamati A, et al. Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 2011;158:85-91.
  123. Jeganathan VS, Wang JJ, Wong TY. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008;31:1905-1912.
  124. Tan GS, Wong TY, Fong CW, et al; Singapore Malay Eye Study. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1354-1361.
  125. Xu L, Xie XW, Wang YX, et al. Ocular and systemic factors associated with diabetes mellitus in the adult population in rural and urban China. The Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23:676-682.
  126. Quigley HA. Can diabetes be good for glaucoma? Why can't we believe our own eyes (or data)? *Arch Ophthalmol* 2009;127:227-229.
  127. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-252.
  128. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
  129. Ginsburg LH, Aiello LM. Diabetic retinopathy: Classification, progression and management. Focal Points (AAO). Vol. XI. American Academy of Ophthalmology; 1993. p. 1-14.
  130. Thomas RK, Melton NR. Pupillary dilation: A view from the trenches. *J Am Optom Assoc* 1993;64:612.
  131. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S73-6.
  132. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2003.
  133. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(Suppl 5):807-822.
  134. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
  135. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1144-1155.
  136. Bloome MA. Fluorescein angiography: Risks. *Vision Res* 1980;20:1083-1097.
  137. Pacurariu RI. Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol* 1982;14:32-36.
  138. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-617.
  139. Karhunen U, Raitta C, Kala R. Adverse reactions to

- fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:282-286.
140. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98:1139-1142.
  141. Weaver DT, Herman DC. A contraindication to injection of intravenous fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1990;109:490-491.
  142. Brown RE Jr., Sabates R, Drew SJ. Metoclopramide as prophylaxis for nausea and vomiting induced by fluorescein. *Arch Ophthalmol* 1987;105:658-659.
  143. Fluorescein and Indocyanine Green Angiography Guidelines. The Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists. Australia: The Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists; 2007. p. 1-6.
  144. Kong M, Lee MY, Ham DI. Ultrawide-field fluorescein angiography for evaluation of diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:428-431.
  145. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G, et al. Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina* 2012;32:785-791.
  146. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008081.
  147. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: A systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4963-4973.
  148. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al; American Academy of Ophthalmology; Ophthalmic Technology Assessment Committee Retina Panel. Laser scanning imaging for macular disease: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1221-1228.
  149. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, et al. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol* 2003;18:74-81.
  150. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, et al. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: Comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219:86-92.
  151. Massin P, Girach A, Erginay A, et al. Optical coherence tomography: A key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:466-474.
  152. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr., et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:712-715.
  153. Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:313-322.
  154. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137:156-169.
  155. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:807-813.
  156. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1588-1594.
  157. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, et al. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131:44-49.
  158. Strøm C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:241-245.
  159. Muscat S, Parks S, Kemp E, et al. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:490-495.
  160. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1135-1142.
  161. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
  162. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999;127:688-693.
  163. Soliman W, Sander B, Hasler PW, et al. Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2008;86:34-39.
  164. Otani T, Kishi S. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:104-107.
  165. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005;26:93-99.
  166. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Browning DJ, Glassman AR, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-536.
  167. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al. Detection of diabetic foveal edema: Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004;122:330-335.
  168. Moreira RO, Trujillo FR, Meirelles RM, et al. Use of optical coherence tomography (OCT) and indirect ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients. *Int Ophthalmol* 2001;24:331-336.
  169. Polito A, Shah SM, Haller JA, et al. Comparison between retinal thickness analyzer and optical coherence tomography for assessment of foveal thickness in eyes with macular disease. *Am J Ophthalmol* 2002;134:240-251.
  170. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.

171. Hassenstein A, Meyer CH. Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography – A review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009;37:130-143.
172. Fritsche P, van der Heijde R, Suttorp-Schulten MS, et al. Retinal thickness analysis (RTA): An objective method to assess and quantify the retinal thickness in healthy controls and in diabetics without diabetic retinopathy. *Retina* 2002;22:768-771.
173. Guan K, Hudson C, Flanagan JG. Comparison of Heidelberg retina tomograph II and retinal thickness analyzer in the assessment of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:610-616.
174. SIGN Guideline 116. Management of Diabetes. A National Clinical Guideline. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>. [Last accessed on 2012 Jan 14].
175. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:210-226.
176. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(Suppl 5):786-806.
177. Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy. London: Royal College of Ophthalmologists; 1997.
178. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98(Suppl 5):766-785.
179. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, et al. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437-444.
180. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1999;42:1107-1112.
181. Bresnick GH, Mukamel DB, Dickinson JC, et al. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy. *Ophthalmology* 2000;107:19-24.
182. National Health Service. Photographic Grading and Disease Management; 2000. [Last assessed on 2013 Mar 15].
183. Fukuda M. Clinical arrangement of classification of diabetic retinopathy. *Tohoku J Exp Med* 1983;141:331-335.
184. Cahill M, O'Toole L, Acheson RW. Hormone replacement therapy and retinal vein occlusion. *Eye* 1999;13(Pt 6):798-800.
185. Global Diabetic Retinopathy Project Task Force and Invitational Workshop. International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. Available from: <http://www.aao.org/clinical-statement/international-clinical-classification-system-diabe>. [Last assessed on 2016 Jan 25].
186. Kohner EM, Porta M, World Health Organization. Screening for Diabetic Retinopathy: A Field Guide-book. Copenhagen: World Health Organization; 1992. p. 1-51.
187. Ferris FL. Early photocoagulation in patients with either type 1 or type 2 diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;14:505-537.
188. Menchini U, Cappelli S, Virgili G. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2003;18:103-108.
189. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, et al. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:221-225.
190. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
191. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report number 14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239-253.
192. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
193. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:505-537.
194. Zaluski S, Marcil G, Lamer L, et al. Study of the visual field using automated static perimetry following panretinal photocoagulation in the diabetic. *J Fr Ophthalmol* 1986;9:395-401.
195. Buckley SA, Jenkins L, Benjamin L. Fields, DVLC and panretinal photocoagulation. *Eye (Lond)* 1992;6(Pt 6):623-625.
196. Pahor D. Visual field loss after argon laser panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: Full-versus mild-scatter coagulation. *Int Ophthalmol* 1998;22:313-319.
197. Buckley S, Jenkins L, Benjamin L. Field loss after pan retinal photocoagulation with diode and argon lasers. *Doc Ophthalmol* 1992;82:317-322.
198. Hulbert MF, Vernon SA. Passing the DVLC field regulations following bilateral pan-retinal photocoagulation in diabetics. *Eye (Lond)* 1992;6(Pt 5):456-460.
199. Mackie SW, Webb LA, Hutchison BM, et al. How much blame can be placed on laser photocoagulation for failure to attain driving standards? *Eye* 1995;9(Pt 4):517-525.
200. Tong L, Vernon SA. Passing the DVLA field regulations following bilateral macular photocoagulation in diabetics. *Eye* 2000;14(Pt 1):35-38.
201. Vernon SA, Bhagey J, Boraik M, et al. Long-term review of driving potential following bilateral panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2009;26:97-99.
202. Canning C, Polkinghorne P, Ariffin A, et al. Panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: The effect of laser wavelength on macular

- function. *Br J Ophthalmol* 1991;75:608-610.
203. Patel JJ, Jenkins L, Benjamin L, et al. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. *Eye* 2002;16:628-632.
  204. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
  205. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:388-393.
  206. François J, Cambie E. Further vision deterioration after argon laser photocoagulation in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 1976;173:28-39.
  207. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:210-216.
  208. Huamonte FU, Peyman GA, Goldberg MF, et al. Immediate fundus complications after retinal scatter photocoagulation. I. Clinical picture and pathogenesis. *Ophthalmic Surg* 1976;7:88-99.
  209. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-480.
  210. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006;26:370-376.
  211. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am J Ophthalmol* 2005;140:8-15.
  212. Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:507-511.
  213. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:122-135.
  214. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(Suppl 5):834-840.
  215. Mitchell P, Wong TY; Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157:505-513.
  216. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>. [Last accessed on 2014 Apr 12].
  217. Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: A prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979;86:69-78.
  218. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
  219. Akduman L, Olk RJ. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:706-714.
  220. Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 1997;104:2030-2038.
  221. Moorman CM, Hamilton AM. Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye* 1999;13(Pt 2):145-150.
  222. Stanga PE, Reck AC. Micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol* 1999;14:210-213.
  223. Friberg TR. Infrared micropulsed laser treatment for diabetic macular edema – Subthreshold versus threshold lesions. *Semin Ophthalmol* 2001;16:19-24.
  224. Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). *Semin Ophthalmol* 2001;16:25-30.
  225. Laursen ML, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1173-1179.
  226. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:74-80.
  227. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, et al. "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:864-870.
  228. Luttrull JK, Spink CJ. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:370-377.
  229. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, et al. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: A three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:640-644.
  230. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1341-1344.
  231. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: Subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010;30:908-916.
  232. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/ grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-1449.
  233. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/ grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-251.
  234. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetate for refractory diabetic

- macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:2182-2187.
235. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: Six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:2162-2167.
236. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Pretreatment with intravitreal triamcinolone before laser for diabetic macular edema: 6-month results of a randomized, placebo-controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2322-2328.
237. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Chew E, Strauber S, Beck R, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetamide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: A pilot study. *Ophthalmology* 2007;114:1190-1196.
238. Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: Results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122:336-340.
239. Quiram PA, Gonzales CR, Schwartz SD. Severe steroid-induced glaucoma following intravitreal injection of triamcinolone acetamide. *Am J Ophthalmol* 2006;141:580-582.
240. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128:289-296.
241. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetamide by an intravitreal insert. *Ophthalmology* 2010;117:1393-1399.e3.
242. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetamide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:2125-2132.
243. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994 15;118:445-450.
244. Cunningham ET Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
245. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (Six Months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-2181.e1.
246. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-2151.
247. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-2405.
248. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625.
249. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-1077.e35.
250. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:15-27.
251. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ, et al. Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2011;89:709-717.
252. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: Report 2. *Ophthalmology* 2010;117:1078-1086.e2.
253. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: The Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 2009;116:1488-1497, 1497.e1.
254. Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema: Six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009;29:292-299.
255. Ahmadi H, Ramezani A, Shobei N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-489.
256. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:1142-1150.
257. Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2010;30:1638-1645.
258. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-668.
259. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:144-149.
260. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:1658-1665.
261. Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo Rozalen JL, et al. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: A pilot study. *Retina* 2009;29:530-555.
262. Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A, et al.

- Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011;31:755-758.
263. Fard MA, Yazdaneh Abyane A, Malihi M. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery: Prospective randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:276-281.
264. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, et al. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103:708-711.
265. Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, et al. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103:2099-2104.
266. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001;119:399-404.
267. Wang YS, Friedrichs U, Eichler W, et al. Inhibitory effects of triamcinolone acetonide on bFGF-induced migration and tube formation in choroidal microvascular endothelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:42-48.
268. Jonas JB, Hayler JK, Söfker A, et al. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;131:468-471.
269. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-315.
270. Brooks HL Jr., Caballero S Jr., Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-1817.
271. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
272. Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-427.
273. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:645-663.
274. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA. Outcome of eyes undergoing trabeculectomy after intravitreal injections of triamcinolone acetonide. *J Glaucoma* 2004;13:261.
275. Kuhn F, Barker D. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1082-1083.
276. Savage H, Roh M. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1083.
277. Patelli F, Fasolino G, Radice P, et al. Time course of changes in retinal thickness and visual acuity after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema with and without previous macular laser treatment. *Retina* 2005;25:840-845.
278. Larsson J, Zhu M, Sutter F, et al. Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol* 2005;139:802-806.
279. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-224.
280. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
281. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: Three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-2049.
282. Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: Phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.
283. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: A prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-207.
284. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-630.
285. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2007;91:199-203.
286. Kang SW, Sa HS, Cho HY, et al. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006;124:653-658.
287. Parke DW. Intravitreal triamcinolone and endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136:918-919.
288. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1279-1282.
289. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, et al. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141:579-580.
290. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-598.
291. Konstantopoulos A, Williams CP, Newsom RS, et al. Ocular morbidity associated with intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye (Lond)* 2007;21:317-320.
292. Lang Y, Leib R, Shoham N, et al. Evaluation of intravitreal kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology* 2007;114:724-731.
293. Bandello F, Polito A, Pognuz DR, et al. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:643-650.
294. Spandau UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P, et al.

- Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:999-1003.
295. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138:158-160.
296. Rodriguez-Coleman H, Yuan P, Kim H, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse macular edema. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1085-1116.
297. Negi AK, Vernon SA, Lim CS, et al. Intravitreal triamcinolone improves vision in eyes with chronic diabetic macular oedema refractory to laser photocoagulation. *Eye (Lond)* 2005;19:747-751.
298. Gibran SK, Cullinane A, Jungkim S, et al. Intravitreal triamcinolone for diffuse diabetic macular oedema. *Eye* 2006;20:720-724.
299. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, et al. Repeated intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:800-804.
300. Kim H, Csaky KG, Gravin L, et al. Safety and pharmacokinetics of a preservative-free triamcinolone acetonide formulation for intravitreal administration. *Retina* 2006;26:523-530.
301. Pearson P, Levy B, Comstock T, Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multi-centre clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47 5442 [E-abstract 5442].
302. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-317.
303. Verma LK, Vivek MB, Kumar A, et al. A prospective controlled trial to evaluate the adjunctive role of posterior subtenon triamcinolone in the treatment of diffuse diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:277-284.
304. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:290-294.
305. Cardillo JA, Melo LA Jr., Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1557-1563.
306. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, et al. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: A randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3845-3849.
307. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: Role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005;6:511-524.
308. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implication of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:1-37.
309. Ng EW, Shima DT, Calias P, et al. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-132.
310. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
311. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
312. Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006 1;15:2955-2961.
313. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
314. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
315. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-278.
316. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15.
317. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.
318. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-158.
319. Grisanti S, Biester S, Peters S, et al; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracamerally bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006;142:158-160.
320. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-354.
321. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
322. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
323. Yanali A, Ay tug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144:124-126.
324. Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc neovessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:802-803.
325. Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative

- diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)* 2006;20:1474-1475.
326. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-1867.
327. Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: A randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009;116:1943-1948.
328. Zhao LQ, Zhu H, Zhao PQ, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1216-1222.
329. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:837-842.
330. Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: A prospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:449-454.
331. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009;116:927-938.
332. Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013;156:106-115.e2.
333. Moradian S, Ahmadieh H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1699-1705.
334. Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1047-1052.
335. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: Two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1538.
336. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. *Eye* 2013;27:787-794.
337. POLICY STATEMENT – Intravitreal Injections – American Academy of Ophthalmology-Board of Directors; November, 2008.
338. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1644-1652.
339. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology* 1988;95:1307-1320.
340. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. *Ophthalmology* 1988;95:1321-1334.
341. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-964.
342. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, et al. Vision-related quality of life and visual function following vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1031-1036.
343. Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169-177.
344. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;134:214-219.
345. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, et al. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:14-19.
346. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43:491-507.
347. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000;130:178-186.
348. Ho T, Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Surv Ophthalmol* 1992;37:190-202.
349. L'Esperance FA Jr. The role of vitrectomy in the diabetic patient. *J Diabet Complications* 1987;1:120-121.
350. Kieselbach G. Vitrectomy in florid proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;199:141-145.
351. Fabinyi DC, O'Neill EC, Connell PP, et al. Vitreous cavity haemorrhage post-vitrectomy for diabetic eye disease: The effect of perioperative anticoagulation and antiplatelet agents. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39:878-884.
352. Mason JO 3rd, Gupta SR, Compton CJ, et al. Comparison of hemorrhagic complications of warfarin and clopidogrel bisulfate in 25-gauge vitrectomy versus a control group. *Ophthalmology* 2011;118:543-547.
353. Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011;31:1983-1987.
354. Greenberg PB, Tseng VL, Wu WC, et al. Prevalence and predictors of ocular complications associated with cataract surgery in United States veterans. *Ophthalmology* 2011;118:507-514.
355. Hong T, Mitchell P, de Loryn T, et al. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology*



- 2009;116:1510-1514.
356. Squirrel D, Bholra R, Bush J, et al. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002;86:565-571.
357. Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000;118:912-917.
358. Chung J, Kim MY, Kim HS, et al. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:626-630.
359. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:881-889.
360. Aiello LM, Wand M, Liang G. Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1983;90:814-820.
361. Poliner LS, Christianson DJ, Escoffery RF, et al. Neovascular glaucoma after intracapsular and extracapsular cataract extraction in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 1985;100:637-643.
362. Tsopelas N, Kokolakis N, Droutsas D, et al. Extracapsular cataract extraction in diabetic eyes. The role of YAG laser capsulotomy. *Doc Ophthalmol* 1995;91:17-24.
363. Dowler JG, Hykin PG, Lightman SL, et al. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: A meta-analysis. *Eye* 1995;9(Pt 3):313-317.
364. Dowler JG, Hykin PG, Hamilton AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2000;107:457-462.
365. Schatz H, Atienza D, McDonald HR, et al. Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1994;117:314-321.
366. Liu Y, Luo L, He M, et al. Disorders of the blood-aqueous barrier after phacoemulsification in diabetic patients. *Eye (Lond)* 2004;18:900-904.
367. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: Postoperative progression of maculopathy - Growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:697-701.
368. Henricsson M, Heijl A, Janzon L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1996;80:789-793.
369. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-Garcia M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: Prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1438-1444.
370. Chew EY, Benson WE, Remaley NA, et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1600-1606.
371. Rajavi Z, Katibeh M, Ziaei H, et al. Rapid assessment of avoidable blindness in Iran. *Ophthalmology* 2011;118:1812-1818.