

# La rétinopathie diabétique: Nouvelles possibilités thérapeutiques.

*Professeur Francine Behar-Cohen*

<sup>1</sup>Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin, Fondation Asile des Aveugles, Université de Lausanne, 1004.

<sup>2</sup>UMRS1138 Centre de recherche des Cordeliers Paris 75006

## 1. Quelques faits et chiffres concernant la rétinopathie diabétique

On estime à 347 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde et que ce chiffre doublera d'ici 2030<sup>1</sup>. La rétinopathie diabétique (RD), complication microvasculaire (touchant les capillaires sanguins rétinien) du diabète la plus fréquente, touche environ 25-30% des patients diabétiques, et 60% des patients diabétiques de type 2 depuis plus de 10 ans. À l'échelle mondiale, environ 93 millions de personnes sont atteintes de rétinopathie diabétique (RD), 21 millions d'œdème maculaire diabétique (OMD). Deux larges études menées sur des patients de diabète de type 1 et 2 ont montré un lien de causalité entre l'hyperglycémie et la RD<sup>2,3</sup>. Un contrôle strict de la glycémie réduit clairement le risque d'apparition de la RD. Mais ce contrôle devient moins efficace après une longue période d'hyperglycémie car la « mémoire métabolique » conduit à une évolution de la RD pour son propre compte, ce qui impose de ne pas négliger les étapes précoces survenant au cours de la RD. L'inflammation à bas bruit est reconnue comme un des facteurs importants de la survenue de la RD.

Dans le passé, après 30 ans d'évolution du diabète, la rétinopathie diabétique proliférante entraînait, dans 90% des cas, des cécités complètes. Aujourd'hui, grâce à une amélioration de l'équilibre glycémique, au dépistage systématique et au traitement préventif par laser, ces cas sont devenus rares et la principale cause de baisse de vision est la survenue d'un œdème maculaire diabétique (OMD) qui est observé chez environ 30% des diabétiques de type 2, avec ou sans RD sévère<sup>4</sup>. Ces mesures ont également réduit le risque de rétinopathie diabétique proliférante sévère pour les diabétiques de type 1 qui touche actuellement environ 20% des patients après 30 ans d'évolution<sup>4</sup>.

## 2. Signes et symptômes de la rétinopathie diabétique :

La RD est une maladie silencieuse qui ne devient symptomatique qu'à un stade tardif et parfois dépassé (hémorragie vitréenne, OMD, décollement de rétine, glaucome néo vasculaire. Pourtant, nous disposons aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique étendu, qui, s'il est utilisé à temps, évite au patient la perte fonctionnelle, dont la gravité dépasse la sphère ophtalmologique car alors la vie du diabétique et l'équilibre glycémique deviennent beaucoup plus difficiles. Seul le dépistage systématique de la RD a démontré son efficacité dans la prévention des complications graves.

Le dépistage et la classification des stades de la RD sont basés sur le degré et l'étendue des altérations microvasculaires. Ces signes sont les premiers visibles à l'examen direct mais sont en réalité des manifestations tardives de la RD car à ce stade des pertes irréversibles des neurones sont déjà survenues. Grâce à la réalisation de rétinophotographies couleurs du fond d'œil, réalisées sans dilatation de la pupille et centrées sur différents champs, il est possible de faire l'estimation du nombre et de la localisation des micro-anévrismes, des hémorragies intra rétinien, et des signes plus ou moins graves de réduction de la vascularisation rétinienne. Ceci conduit à distinguer les formes minimales, modérées et sévères de RD non proliférantes, les RD pré proliférantes et les RD déjà au stade de complications néo vasculaires (Figure 1, 2).

D'autres examens sont réalisés si les rétine ischémique (manquant d'oxygène) l'association américaine du diabète parue

rétinophotographies laissent suspecter des zones de ou la présence d'un OMD selon les recommandations de en 2014 (Table 2).

### Quelques situations particulières :

#### Table 2

Les patients adultes présentant un **diabète de type 1** devraient bénéficier d'un examen oculaire initial en dilatation par un ophtalmologue dans les 5 ans qui suivent le début du diabète.

**Grossesse  
et diabète :**

Si la grossesse était fortement déconseillée du fait de 25% de risque de malformations fœtales lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est supérieure à 10% durant la période de conception<sup>5</sup>, la grossesse est devenue possible en améliorant le contrôle glycémique. Durant la grossesse une étroite surveillance de la RD est nécessaire<sup>6</sup>. Cinq facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique ont été identifiés : la grossesse elle-même, le stade de RD en début de grossesse, la durée du diabète, l'équilibre des glycémies durant la grossesse et l'hypertension.

- **Aggravation de la RD lors de l'équilibrage glycémique intensif par insulinothérapie :**

Cette question reste l'objet de débats depuis la première étude montrant une aggravation de la rétinopathie lors du passage à l'insuline chez les diabétiques de type 1<sup>7</sup>.

### 3. Base de la prise en charge de la RD : Etude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Des études ont permis d'établir des protocoles de traitement sur la base des résultats des différentes études de recherche clinique. Les premières conclusions de ces études ont proposé la photocoagulation au laser de la rétine périphérique pour traiter la forme proliférative de la rétinopathie diabétique. Grâce à la photocoagulation, les complications néovasculaires (formation de nouveaux vaisseaux anormaux en réponse au manque d'oxygène) et fibrogiales (formation de membranes contractiles pouvant entraîner un décollement de rétine) les plus graves de la rétinopathie peuvent être évitées, à condition qu'un contrôle strict et régulier du fond d'œil soit effectué (examen et rétinophotographies). Les signes de microangiopathie détectés permettent de définir un programme de suivi (Table 2) et d'indiquer d'autres examens plus approfondis.

### 4. Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique (l'OMD) :

L'OMD est actuellement la complication la plus sévère de la RD dans les pays industrialisés car la macula est la région de plus haute acuité visuelle. (Figure 3).

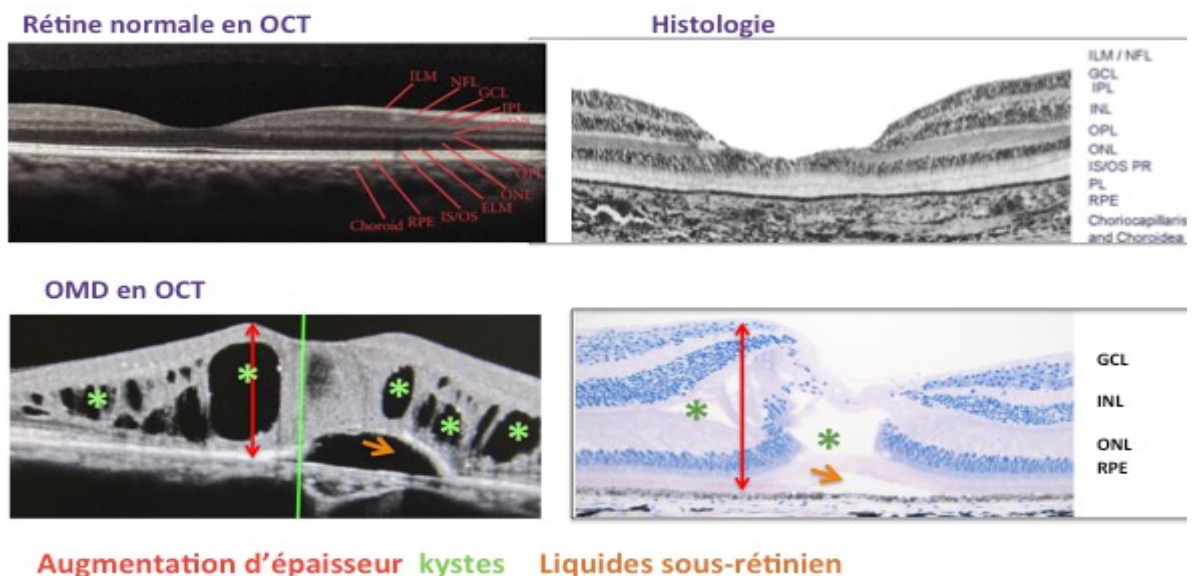


Figure 3

Environ 20% des patients diabétiques de type 1 et 30% des patients diabétiques de type 2 sous traitement développent un OMD après 15 ans de diabète. Hormis le fait que la trajectoire des rayons lumineux est altérée lors de l'OMD, l'œdème chronique induit une perte de vision irréversible secondaire à une inflammation et une perte des cellules neuronales. Le risque d'OMD est d'autant plus élevé si le patient souffre d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, si sa glycémie est mal contrôlée et s'il est atteint de rétinopathie avancée<sup>8</sup>.

La physiopathologie de la RD et de l'OMD est **complexe et multifactorielle** (Table 3).

Table 3-Nouvelles valeurs seuil pour la confirmation du diabète (Diabetes Care 2014, 37 Suppl. 1:S4-S80)

Risque accru ou diabète manifeste		
	• <b>Risque accru</b>	• Diabète manifeste

	(Prédiabète)	
Glycémie à jeun	5.56 – 6.94 mmol/l	≥7mmol/l
Test de charge du glucose à 2 heures	7.78-11.06 mmol/l	≥11.10mmol/l
HbA <sub>1c</sub>	5.7-6.4%	≥6.5%

Au niveau biochimique et moléculaire, il y a l'activation de la protéine kinase C (PKC), la formation des « Advanced Glycation End-products » (AGEs), d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) et du stress oxydant, la libération de cytokines pro-inflammatoires dans les cellules gliales de Müller, ainsi que l'altération de la balance VEGF-PEDF. Ces changements, induits par l'hyperglycémie sont à l'origine de l'inflammation, de la destruction de la barrière hémato-rétinienne (BHR), de la toxicité neuronale et des anomalies microvasculaires caractérisant la pathologie. Plusieurs facteurs induisent une rupture de la BHR: principalement la mort des cellules de la paroi des vaisseaux, l'effet perméabilisant du VEGF, l'altération des jonctions, et la mauvaise élimination des ions et de l'eau<sup>9</sup> (Figure 4).

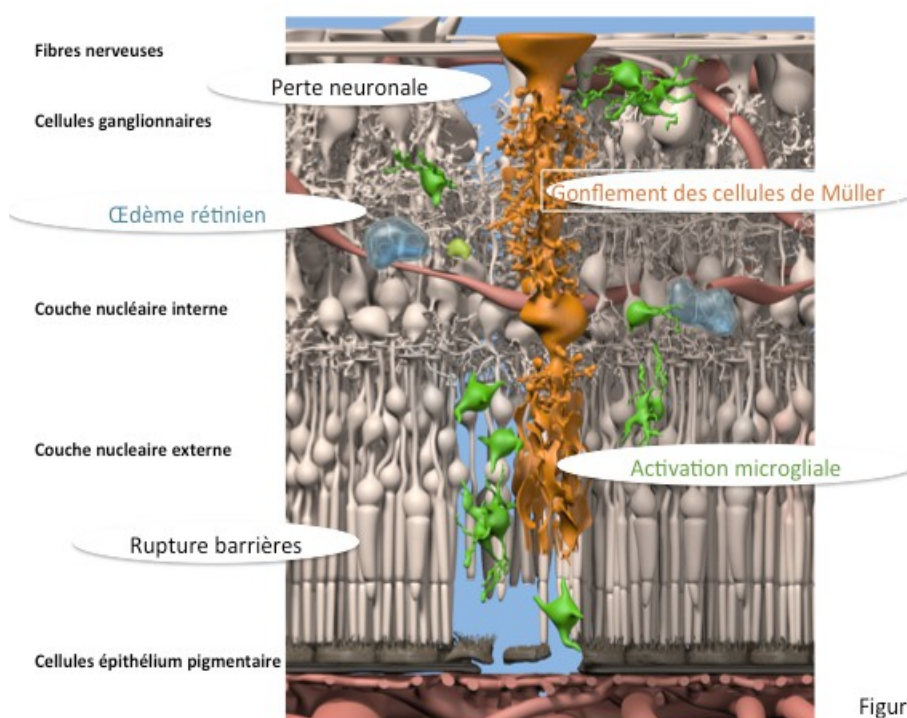


Figure 4

Une meilleure compréhension des mécanismes de la RD et du diabète de type II a permis de mettre en évidence le rôle indéniable et précoce de l'inflammation rétinienne<sup>10,11</sup> et du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF=Facteur de Croissance Endothéliale Vasculaire) dans l'OMD conduisant à l'utilisation des anti-VEGF et des glucocorticoïdes intraoculaires.

## 5. Les nouveaux traitements locaux de l'OMD

### 5.1 les anti-VEGF

Moins de 15 ans se sont écoulés entre la mise en évidence de taux élevés de VEGF dans le vitré de patients atteints de RD proliférante et l'autorisation des anti VEGF dans le traitement de l'OMD. L'ensemble des études cliniques effectuées dénommées RESOLVE (n=151 patients) RISE (n=377), RIDE (n=382) READ-2 (n=126), READ-3 (n=74), RESTORE (n=345), BOLT (n=80) aboutissent aux conclusions suivantes : le Ranibizumab seul ou avec laser est supérieur au laser seul en terme d'acuité visuelle<sup>12-17</sup>, la monothérapie au Ranibizumab est moins coûteuse que le traitement au laser<sup>18</sup>, le Bevacizumab (Avastin ®) a une efficacité supérieure au traitement laser dans l'OMD<sup>19</sup> mais cette molécule n'est pas approuvée dans cette indication. Des études sont actuellement en cours pour comparer les effets du Bevacizumab et du Ranibizumab dans la RD. Leurs résultats préliminaires montrent que les 2 traitements seraient efficaces, avec une légère supériorité du Ranibizumab (Lucentis ®) en termes d'acuité visuelle et de réduction de l'épaisseur de la macula<sup>20-21</sup>.

Les études VISTA et VIVID ont testé l'efficacité de l'aflibercept, un récepteur soluble chimérique qui neutralise non seulement le VEGF mais aussi un autre facteur de croissance : le PGF (Placental Growth Factor) pour le traitement de l'OMD. Ce médicament peut théoriquement être injecté toutes les 8 semaines. Comparé à la photocoagulation au laser, l'aflibercept permet une meilleure progression de l'acuité visuelle, un rétablissement de la structure anatomique<sup>22-23</sup> ce qui suggère une stabilisation de la pathologie. Outre l'avantage d'une meilleure observance pour le patient, ce rythme d'administration, plus souple autorise à l'avenir la prise en charge d'un nombre accru de patients<sup>24-25</sup>.

Si ces traitements ont révolutionné la prise en charge de l'OMD, il faut souligner que le gain visuel reste modéré dans cette indication, d'environ 8 à 10 lettres ce qui ne modifie pas sensiblement, dans tous les cas, la vie des patients. Enfin, 30 à 40% des patients sont des répondeurs partiels au traitement. Ceci peut en partie résulter du fait que les traitements sont débutés à un stade où les altérations sont déjà irréversibles.

## **5.2 Les glucocorticoïdes**

Du fait des effets inflammatoires et anti œdémateux connus des glucocorticoïdes<sup>26-27</sup>, il y a un fort rationnel à leur utilisation pour le traitement de l'OMD. De nombreuses publications ont montré l'efficacité de la triamcinolone acétonide - médicament autorisé en rhumatologie et injecté hors AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le vitré des patients atteints d'OMD. Ce médicament n'est pas adapté à l'utilisation ophtalmologique et comporte des risques de toxicité non négligeables.

Plusieurs dispositifs existent actuellement sur le marché libérant de façon contrôlée et prolongée différents glucocorticoïdes autorisés dans différents pays pour traiter l'OMD. **Ozurdex**<sup>®</sup> (Allergan Inc., Californie, États-Unis) est un implant biodégradable intravitréen libérant pendant 3 à 6 mois de la dexaméthasone qui a été autorisé pour le traitement de l'OM dû à des occlusions veineuses rétinienne et pour le traitement de l'uvéïte postérieure non infectieuse. **L'Ozurdex** vient d'être autorisé dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en Europe suite aux études PLACID et MEAD montrant une supériorité du gain visuel après injection répétée d'Ozurdex par rapport à la photocoagulation péri maculaire au laser. L'étude MEAD (n=1040) a montré que le pourcentage de patients gagnant plus de 2 lignes d'acuité visuelle passe de 12% à 22% dans le groupe témoin par rapport au groupe traité par Ozurdex. Il faut noter que ces traitements ne se substituent pas au traitement laser de la périphérie rétinienne qui reste nécessaire s'il existe une ischémie périphérique<sup>22,28-30</sup>. **ILUVIEN**<sup>®</sup> (Alimera Sciences, Inc., Géorgie, États-Unis) est un micro implant intra vitréen injectable non biodégradable qui libère pendant 3 ans de la fluocinolone acétonide à faible dose. L'efficacité et l'innocuité cliniques d'ILUVIEN<sup>®</sup> ont été étudiées au cours de 2 essais randomisés, les études **FAME** (Fluocinolone Acétonide in diabetic Macular Edema)<sup>31,27</sup>. ILUVIEN<sup>®</sup> a obtenu une AMM en Europe pour le traitement des OMD évoluant depuis plus de 3 ans.

Les effets secondaires oculaires communs à tous les glucocorticoïdes sont les hypertonies oculaires dans environ 30% des cas et des cataractes dans 40 à 80% des cas, après des durées variables de traitement. Les hypertonies oculaires peuvent être contrôlées par un traitement médical mais peuvent aussi nécessiter le recours à un traitement chirurgical (5 à 10% des cas).

### **Existe-t-il des effets secondaires généraux des implants libérant des corticoïdes locaux?**

Les doses de glucocorticoïdes sont faibles et ne sont pas mesurables dans la circulation. Aucun effet systémique n'a été rapporté ni sur l'équilibre glycémique, ni sur la tension artérielle après administration intra vitréenne de corticoïdes. Le choix du traitement le plus adapté doit prendre en compte les risques systémiques, la présence ou non de cristallin et de cataracte, l'existence d'un glaucome et la compliance du patient puisque les implants permettent de limiter le nombre des visites et d'injections.

## **6. Traitements systémiques de la RD**

Des traitements systémiques visant à réduire la progression de la RD ont été proposés. L'étude (RASS Renin-Angiotensin System Study) a montré que l'énalapril et le losartan réduisent la progression de la RD de 65 et 70% respectivement chez les diabétiques de type 1<sup>32</sup>. L'étude DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) a montré que le candesartan réduit de 26% l'incidence de la RD chez les diabétiques de type 1<sup>33</sup>. Les effets sur les diabétiques de type 2 sont moins clairs. L'utilisation de fenofibrate, un agoniste du peroxisome proliferator activated-receptor alpha (PPAR $\alpha$ ), indiqué dans le traitement des hypertriglycéridémies et des dyslipidémies mixtes, a été proposé pour traiter la RD. Les études FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) et ACCORD-Eye, (une sous étude de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ont montré des effets bénéfiques en terme de prévention ou d'arrêt de la progression de la RD, chez les diabétiques de type 2. Les mécanismes seraient partiellement indépendants des effets sur les lipides<sup>34,35</sup>.

## **7. Dépistage et prévention : quoi de neuf ?**

a) Modification des valeurs seuil de dépistage du diabète : glycémie et HbA<sub>1c</sub>

L'HbA<sub>1c</sub> est considérée par l'American Diabetes Association (ADA) comme un excellent moyen de dépistage du diabète. Les patients présentant des valeurs supérieures à 6.0% d'HbA<sub>1c</sub> sont à considérer à haut risque pour le diabète et nécessitent un suivi étroit ; une valeur  $\geq$  6.5% confirme le diagnostic de diabète (attesté par les études sur la rétinopathie diabétique<sup>36-38</sup>. Les valeurs seuils de glycémie sont

passées de 7.78 mmole/L à 7.00 mmole/L après un jeûne de 8 heures, ou lors d'une augmentation de la glycémie  $\geq$  11.1mmole/L.

#### b) Télémedecine

Selon une étude récente de l'ADA, environ 40% des patients diabétiques ne bénéficient pas d'un programme de dépistage régulier de la rétinopathie diabétique et seuls 60% des patients nécessitant un traitement au laser y ont accès. Les nouvelles caméras non-mydiatiques (permettant un examen du fond d'œil sans dilatation) se sont révélées extrêmement efficaces pour dépister les patients<sup>39-41</sup>.

La télémedecine a pris un essor considérable avec le développement d'internet à haut débit permettant le transfert d'images de bonne qualité. Pour des raisons de santé publiques évidentes, de nombreux pays ont privilégié cette technique pour un dépistage de qualité des personnes à risque de rétinopathie diabétique.

#### c) La tomographie à cohérence optique (OCT) : un outil appréciable

Bien que la plupart des altérations rétiniennes présentes lors de rétinopathie diabétique soient dépistées par l'angiographie fluorescéinique, d'importants progrès ont été réalisés grâce à l'utilisation de moyens non invasifs tels que la photographie du fond d'œil, disponible actuellement par télémedecine et par la mesure de l'épaisseur rétinienne par OCT.

Cette technique s'est avérée plus précise que le suivi de l'acuité visuelle, qui peut paradoxalement être conservée – comme lors de pathologies inflammatoires oculaires- lors des stades initiaux de la maladie.

## 8. Conclusions

Nous disposons actuellement de multiples médicaments innovants issus des biotechnologies (thérapies protéiques, systèmes à libération contrôlée) qui permettent de traiter les patients atteints de RD. D'autres développements sont en cours de validation. La première étape, celle du dépistage systématique doit être réalisée selon les recommandations internationales qui ont montré leur efficacité. La prise en charge du patient diabétique reste le fruit d'une collaboration indispensable entre le médecin généraliste, les spécialistes et l'ophtalmologiste, seule garantie d'un succès thérapeutique.

### Références :

1. Ng DP. Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. *J Ophthalmol* 2010;2010.
2. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(5):643-8.
3. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
4. Nathan D, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169(14):1307-16.
5. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ* 2007;334(7596):742-5.
6. Gaucher D, Saleh M, Sauer A, et al. [Progression of diabetic retinopathy during pregnancy]. *J Fr Ophtalmol* 2010;33(5):355-61.
7. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126(12):1707-15.
8. Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(2):19-26.
9. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab* 2013;17(1):20-33.
10. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801.
11. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):98-107.
12. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120(10):2013-22.
13. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801.
14. 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(11):2399-405.
15. 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(11):2175-81 e1.



16. 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(11):2146-51.
17. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):139-45.
18. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, et al. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol* 2012;96(5):688-93.
19. 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(6):1078-86 e2.
20. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;156(3):502-10 e2.
21. Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(4):373-7.
22. 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(8):1658-65.
23. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(9):1819-26.
24. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014.
25. Stefanini FR, Badaro E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the management of diabetic macular edema. *J Immunol Res* 2014;2014:632307.
26. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Muller glial cells. *FASEB J* 2010;24(9):3405-15.
27. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118(8):1580-7.
28. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1843-51.
29. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14.
30. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011;31(5):915-23.
31. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-32.
32. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.
33. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372(9647):1394-402.
34. 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(9600):1687-97.
35. Group AS, Group AES, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233-44.
36. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
37. American Diabetes A. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S5-13.
38. Zitkus BS. Update on the American Diabetes Association Standards of Medical Care. *Nurse Pract* 2014;39(8):22-32; quiz -3.
39. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, et al. A telemedicine program for diabetic retinopathy in a Veterans Affairs Medical Center--the Joslin Vision Network Eye Health Care Model. *Am J Ophthalmol* 2005;139(4):597-604.
40. Cavallerano J, Aiello LM. Emerging trends in ocular telemedicine: the diabetic retinopathy model. *J Telemed Telecare* 2005;11(4):163-6.
41. Cavallerano JD, Aiello LP, Cavallerano AA, et al. Nonmydriatic digital imaging alternative for annual retinal examination in persons with previously documented no or mild diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):667-73.