

Cuidados oculares en las personas con diabetes

Opiniones y recomendaciones SAD - SARYV

José E. Costa Gil, María A. Carrasco, Mario Saravia, María C. Varela, Zulema Stolarza, Carlos J. Buso, María C. Faingold, Norma Ferrari, Eva López González, Eduardo Zabalo, José Badía, Jorge Bar, Andrés Bastien, Julio C. Bragagnolo, Ángela Conejero, Oscar Donato, Daniel Grigera, Guillermo Iribarren, Alejandro Lavaque, María C. Luaces, Mauricio Martínez Cartier, Estrella Menéndez, Sebastián Mosches, Silvia Saavedra, Susana Salzberg, Liliana Trifone, Gloria Viñes, Alberto Zambrano, Carlos Zeolite, Viviana Waisman.

Reunión de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y de la Sociedad Argentina de Vítreo y Retina (SARIV). Sede de la SAD, Buenos Aires 2007. Coordinador: José Esteban Costa Gil
Coordinadores SAD: María Cristina Varela, Zulema Stolarza. Coordinadores SARYV: María Alejandra Carrasco, Mario Saravia.

Coordinadores de Mesa SAD: Carlos J. Buso, María C. Faingold, Norma Ferrari, Eva López González. Eduardo Zabalo. Jorge Bar.

Expertos de SAD y SARYV. José Badía, , Andrés Bastien, Julio C. Bragagnolo, Ángela Conejero, Oscar Donato, Daniel Grigera, Guillermo Iribarren, Alejandro Lavaque, María Cristina Luaces, M. Martínez Cartier, Estrella Menéndez, Sebastián Mosches, Silvia Saavedra, Susana Salzberg, Liliana Trifone, Gloria Viñes, Alberto Zambrano, Carlos Zeolite, Viviana Waisman.

La Organización de las Naciones Unidas considera a la diabetes como pandémica, una verdadera preocupación para la salud pública mundial por las complicaciones devastadoras que provoca, entre las que se destacan las alteraciones oculares. Se estableció la fecha del 14 de noviembre como el Día Mundial de la Diabetes,

Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes, la prevalencia de retinopatía en las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se encuentra entre el 10.8% y el 60% en estudios de base clínica y entre 14.5% y 79% en investigaciones poblacionales. En la diabetes tipo 2 (DM2) es de 10.6% a 65.4% y de 10.1 a 55%, respectivamente.¹

Así, se considera que la diabetes es la causa:

1. Principal de ceguera adquirida de adultos en edad laboral.
2. De retinopatía proliferativa en el 23% de los diabéticos tipo 1, en el 3% de personas con DM2 y en el 14% de diabéticos tipo 2 que se tratan con insulina;
3. De edema macular en el 11% en DM1, 4% DM2 y en el 15% de diabéticos tipo 2 insulino-tratados.²
4. De mayor riesgo de cataratas.³

Tanto los numerosos avances realizados los últimos años como las particularidades socio-económicas,

las políticas de salud y la organización sanitaria en nuestro país hacen necesaria una adecuación local de las normas y recomendaciones para el cuidado del paciente diabético.

La anterior y última reunión de 24 expertos diabetólogos y oftalmólogos, se realizó el 21 de agosto de 1991 con el fin de estandarizar el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones oculares en la diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes y Sociedad Argentina de Oftalmología).⁴

Por estas razones la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARYV) se reunieron para elaborar un documento de opiniones y recomendaciones para que el equipo de salud, principalmente oftalmólogos y clínicos, utilice como guía en la asistencia de las personas con diabetes.

Diabetes y complicaciones crónicas

La aparición y/o evolución de las complicaciones crónicas, principalmente de la retinopatía diabética (RD), se relaciona con:

1. La antigüedad o tiempo de evolución de la DM;
2. El grado de control de la glucemia que se evalúa por la hemoglobina glicosilada (A_{1c});
3. La presión arterial;
4. El nivel de lípidos séricos;
5. El embarazo en diabéticas tipo 1.

Las primeras investigaciones parecieron demostrar sin embargo, un empeoramiento inicial de la retinopatía al

José Esteban Costa Gil
41 No. 1447 esquina 24
(1900) – La Plata. Argentina
costagil@ciudad.com.ar

intensificar el tratamiento de la diabetes y sólo se hallaron ciertos beneficios de la terapéutica intensificada sobre las lesiones retinales, en el Stockholm Diabetes Intervention Study.⁵

Posteriormente, a partir de los resultados del Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) en los que se estudió a diabéticos tipo 1 con una media de 6,5 años de seguimiento, se pudo comprobar que (Tabla 1):⁶

1. Se logró una A_{1c} significativamente menor en los individuos que recibieron tratamiento intensificado con respecto a aquellos que tuvieron tratamiento convencional con insulina (A_{1c} 7.1% vs. 9.2%, p < 0.001).
2. Con terapéutica intensificada
 - a. Se redujo
 - 1) Un 76% el riesgo de retinopatía inicial
 - 2) Un 54% la progresión de la retinopatía (prevención secundaria)
 - 3) Un 56% la necesidad de tratamiento con Láser.
 - b. Se obtuvo mayor beneficio sobre la retinopatía cuando:
 - 1) La antigüedad de la DM fue menor;
 - 2) La terapéutica intensificada se inició en forma temprana;
 - 3) La glucemia estuvo más cerca de los valores normales.

- c. Se duplicó la posibilidad de recuperación, aún en presencia de retinopatía.

En el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) que fue la extensión del DCCT e incluyó el 95% de sus pacientes, se alentó al cohorte en tratamiento intensificado a continuar y al grupo convencional a iniciar la intensificación terapéutica para que se logre y se mantenga un nivel similar de compensación metabólica.^{7,8}

A pesar que lograron una media de A_{1c} semejante, el efecto sobre las complicaciones fue mejor en aquellos que habían constituido el grupo intensificado en el DCCT, por lo que entre las principales observaciones se concluyó que:

1. Si la terapéutica logra una glucemia cercana al nivel de no diabético, se reducen las complicaciones de la diabetes, en alrededor del 76%.
2. El tratamiento intensificado es más efectivo *cuando se implementa en forma temprana en el curso de la DM*. Si la intervención se posterga, el “momentum” de las complicaciones es más difícil de retardar;
3. El efecto benéfico de terapéutica intensificada de media de 6.5 años persiste por lo menos 10 años después que han desaparecido las diferencias en glucemias entre los grupos originales de intensificada y de convencional (fenómeno de “impronta” por “memoria metabólica”).

Complicación	DCCT (6,5 años) %	EDIC (4,5 años post DCCT) %
Progresión de retinopatía	76	77
Retinopatía proliferativa	64	76
Edema de Mácula	46	72
Terapia con láser	56	71

Tabla 1 DCCT/EDIC – Reducción del riesgo de complicaciones oculares con terapia intensificada vs convencional.

Evidencias en Diabetes tipo 2

El estudio Kumamoto (en japoneses *diabéticos tipo 2* bajo tratamiento con insulina)⁹ y los resultados del estudio de Prevención en la Diabetes del Reino Unido (UKPDS, investigación multicéntrica, prospectiva, randomizada, de intervención de 20 años de duración), mostraron que el

tratamiento intensificado (tal como se estableció en cada ensayo) logró reducir la A_{1c}.¹⁰ En el UKPDS, la terapéutica intensificada descendió:

1. 17 % de progresión de retinopatía
2. 29 % de necesidad de tratamiento mediante láser (p= 0.003)
3. 24 % extracción cataratas (p = 0.046)

4. 23 % de desarrollo de hemorragia de vítreo
5. 16 % de ceguera legal

La terapéutica intensificada de inicio temprana en la diabetes, reduce el riesgo del desarrollo y la progresión a largo plazo de las complicaciones crónicas, aunque su costo económico de aplicación excede el de la terapia convencional. Sin embargo, siempre es menos oneroso tratar a la diabetes. El costo humano y los gastos monetarios por las complicaciones de la enfermedad, son invariablemente mayores.

Diabetes y trastornos intermedios del metabolismo glucídico. Conceptos y diagnóstico

Alteraciones intermedias del metabolismo glucídico ¹¹

Glucosa en ayunas alterada (GAA)

Se trata del estado en ayunas intermedio, entre la normoglucemia y la diabetes.

Tolerancia a la glucosa alterada (TGA)

Se considera el estado intermedio entre la normoglucemia y la diabetes, que se define por el valor de las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Diabetes Mellitus (DM)

Es una enfermedad crónica, heterogénea cuya manifestación principal es la hiperglucemia. Puede ser la consecuencia de la anormalidad en la producción de insulina, en la actividad de la insulina o presentar ambas alteraciones a la vez. ¹² La hiperglucemia mantenida en el tiempo, produce lesiones a nivel de la microvasculatura (retinopatía y nefropatía), de nervios periféricos (neuropatía) y del aparato cardiovascular (enfermedad cardíaca coronaria, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, etc.).

Diabetes tipo 1 (DM1)

Se origina como consecuencia de una destrucción betacelular inmunomediada en la mayoría de casos, que usualmente conduce a una deficiencia severa de insulina. Es más frecuente en los períodos tempranos de la vida y constituye la enfermedad crónica prevalente en la niñez y en la adolescencia.

Anteriormente se la conocía como diabetes infantojuvenil o diabetes insulino dependiente.

Diabetes tipo 2 (DM2)

Es la forma más común de la afección (80-90% de casos). Se debe a la interacción de diversos factores ambientales con múltiples genes diabetogénicos que provocan grados diversos de insulinoresistencia y un déficit progresivo de secreción de insulina. La hiperglucemia asimismo, exacerba estos defectos ("glucotoxicidad") y favorece la progresión de la enfermedad.

Prevalece en la población adulta, del cual alrededor del 50 % desconoce el diagnóstico. Tiene una fuerte asociación con el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo.

Diagnóstico (Tabla 2)

La diabetes se diagnostica si se halla:

1. Glucemia plasmática de ayunas \geq de 126 mg/dl (luego de ayuno de 8 hs.), o
2. Glucemia \geq de 200 mg/dl en el valor de los 120 minutos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral. En niños la carga es 1,75 g/kg de peso hasta un máximo de 75 g.
3. Síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) mas una glucemia casual \geq 200 mg/dL (en cualquier momento del día sin importar la última ingesta).

Si no existen manifestaciones clínicas y los valores de glucemia no son claramente anormales, se debe repetir el análisis en otro día. Por el momento se mantiene como criterio de normalidad el límite de glucemia en ayunas $<$ 110 mg/dL. ¹³

Asimismo, no se recomienda la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) para uso clínico de rutina, pero se sugiere que se realice cuando los valores en ayunas provocan dudas y también para el diagnóstico en aquellas personas que se consideren susceptibles de padecer diabetes (ver *Detección de diabetes. Población vulnerable*) y en niños en etapa puberal o con obesidad.

Aunque la A_{1c} en algunas situaciones podría colaborar para el diagnóstico, se analiza con una gran diversidad de métodos bioquímicos (con distintos valores de referencia en la Argentina) y también se puede afectar su determinación por otras condiciones, como embarazo, hemoglobinopatías, etc., por ello *aún solo se utiliza como indicador de control*

Glucosa en plasma venoso – mg/Dl		
		Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO)
	Glucemia en ayunas	Glucemia 2 hs. poscarga
Normoglucemia	Menor de 110	Menor de 140
Glucosa en ayunas alterada	Entre 110 y 125	- - -
Tolerancia alterada a la glucosa	Hasta 125	Entre 140 y 199
Diabetes Mellitus	126 o mayor	200 o mayor

Tabla 2. Valores diagnósticos de las alteraciones intermedias del metabolismo glúcido y de la diabetes mellitus (Report WHO Consultation 1999).

Diabetes y embarazo ¹⁴

Diabetes Pregestacional

Se denomina así al estado de las embarazadas con diagnóstico de diabetes previo a la gestación.

En la diabética pregestacional es imprescindible la evaluación oftalmológica.

Diabetes Gestacional (DG)

Es una alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo en curso. El control oftalmológico *no* posee significación, ya que es una situación de corta evolución y no se vincula con lesiones oculares causadas por la hiperglucemia.

Otros tipos de Diabetes

Defectos genéticos en la función de la célula beta, defectos genéticos en la actividad de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, enfermedades de causa endocrina (hipotiroidismo, hipertiroidismo, Síndrome de Cushing), síndromes genéticos, enfermedades por agentes químicos y drogas, pacientes transplantados.

Detección de diabetes tipo 2. Población vulnerable

Se debe realizar el análisis de glucemia en ayunas a todo individuo ≥ 45 años, con especial énfasis en personas con sobrepeso/obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Asimismo, se tendría que efectuar en personas *menores* de 45 años con:

1. Sobrepeso/obesidad particularmente aquellos con otros factores de riesgo adicional (dislipidemia e hipertensión arterial);
2. Antecedentes familiares de diabetes en primer grado.
3. Antecedentes Personales de:
 - a. Sedentarismo;
 - b. Diabetes gestacional;
 - c. Hijo macrosómico ($> 4.000 \text{ g}$ de peso al nacer);
 - d. Hipertensión Arterial ($\geq 140/90 \text{ mm Hg}$);
4. Glucemias en ayunas alterada y/o tolerancia a la glucosa alterada;
5. Otra condición clínica asociada a insulinoresistencia (síndrome de ovario poliquístico y/o acantosis nigricans);
6. Antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Métodos para el control clínico y bioquímico de la diabetes

Evaluación clínica inicial

Se debe establecer el tipo de diabetes, determinar el estado clínico y metabólico del paciente, detectar la presencia de complicaciones e instituir un plan de tratamiento y de cuidado permanente. En caso que no sea de reciente diagnóstico, se evaluará el tratamiento previo y el grado de control metabólico. Dentro del examen físico completo se destaca el estudio del aparato cardiovascular (el corazón, la presión arterial y los pulsos periféricos), de los ojos, de la glándula tiroides, de la piel (acantosis

nigricans, lugares de aplicación de insulina, lesiones, etc.), neurológico (sensibilidad y reflejos) y de los pies.

Estudios de laboratorio

Hemoglobina A_{1c}, perfil lipídico (Colesterol total, c-HDL, c-LDL, Triglicéridos),

pruebas de función hepática, microalbuminuria, creatinina sérica y clearance de creatinina. En pacientes con diabetes tipo 1 se deben evaluar la función tiroidea y la posibilidad de enfermedad celíaca (Tabla 3).

Historia Clínica	Examen Físico	Laboratorio	Otros
Edad inicio	Presión arterial	Glucemia en ayunas y postprandiales	- Examen ocular
Antigüedad de la DM	Corazón/carótida	A _{1c}	- Planificación familiar
A _{1c} previas	Fondo de Ojo	Perfil lipídico: CT, c-LDL, c-HDL, TG	- Terapia nutricional
Valoración del estado nutricional, Curva de peso	Tiroides	- Pruebas de función hepática	- Educación en diabetes
Crecimiento y desarrollo (niños y púberes)	Piel (acantosis nigricans, sitios de aplicación de insulina, lesiones, etc.)	- Orina completa	
Educación terapéutica	Pie	- Excreción urinaria de albúmina / Microalbuminuria	
Tratamiento	Examen neurológico	Creatinina	
Alimentación	-Reflejos patelar, aquiliano.	Clearance de creatinina	
Fármacos: Agentes Orales, insulina, etc.	Sensibilidad superficial y profunda		
Automonitoreo	Examen vascular (pulsos poplíteo, pedio y tibial posterior).		
Ejercicio			
Emergencias. Cetosis / hipoglucemias.			
Complicaciones Crónicas: micro y macrovasculares, sistema nervioso periférico y vegetativo (gastroparesia, etc.)			

Tabla 3: Componentes de la evaluación inicial (modificada de Guías de ALAD 2000).

Diagnóstico oftalmológico en la persona con diabetes

El examen oftalmológico del paciente con diagnóstico de DM debe ser exhaustivo e incluir todos los datos que conforman una completa historia clínica y un detallado examen ocular.¹⁵

Indicación del primer examen y seguimiento posterior

Diabetes tipo 1

Numerosos estudios establecen una relación directa entre la duración de la enfermedad y la prevalencia y severidad de la RD. Se debe considerar el examen oftalmológico completo en el momento del

diagnóstico de la DM principalmente en el inicio en la adolescencia (aunque se detecta con muy baja frecuencia en diabéticos menores de 10 años de edad) ^{16,17}

Diabetes tipo 2

El período del inicio de la DM2 es usualmente difícil de determinar y puede preceder en años al momento del diagnóstico. Aproximadamente el 30% de los diabéticos tipo 2, presentan algún grado de RD cuando se diagnostica la enfermedad. ^{18,19} Por ello es *imprescindible* indicar el examen por el oftalmólogo en forma inmediata al hallazgo de la DM2.

Seguimiento

En ambos tipos de DM y en ausencia de lesiones compatibles con RD, se recomienda realizar un completo examen oftalmológico cada 12 meses. Se puede requerir controles más frecuentes si se constata una RD activa o que progresa.

Solicitud de consulta oftalmológica

El médico clínico deberá solicitar la consulta oftalmológica con un mínimo de datos indispensables de cada paciente, que faciliten la comunicación y que contribuyan en la interpretación apropiada del examen ocular (Tabla 4).

Solicitud de interconsulta oftalmológica										
Datos personales del paciente										
Apellido y Nombre:										
Edad:	Domicilio:			Teléfono:			Fecha: / /			
O.S.:		Nº:		Historia Clínica Nº:						
Tipo de DM: Tipo1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> Tipo 2-insulinotratado <input type="checkbox"/> Diabetes pregestacional <input type="checkbox"/>										
Edad al diagnóstico:										
Médico que lo asiste:										
Control clínico – metabólico										
Hemoglobina glicosilada A _{1c}				VR:			Fecha:			
Nefropatía.	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	Microalbuminuria	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	<input type="checkbox"/>	IRC	<input type="checkbox"/>
Neuropatía	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>					
Dislipidemia.	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>					
Hipertensión Arterial:	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>					
Vasculopatía periférica	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>					
Tabaquismo	No	<input type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>					
Estimación clínica del control metabólico en el último año. Bueno <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/>										
Tratamiento										
			Si							
Plan alimentario			<input type="checkbox"/>							
Actividad física			<input type="checkbox"/>							
Insulina			<input type="checkbox"/>							
Agentes orales			<input type="checkbox"/>							
Educación Terapéutica			<input type="checkbox"/>							
Automonitoreo glucémico			<input type="checkbox"/>							
Otras medidas terapéuticas:										
Nota u observación:										
Evaluación oftalmológica:										

Tabla 4. Ficha de solicitud de interconsulta para el examen oftalmológicos con antecedentes del paciente. (VR: valor de referencia).

Examen oftalmológico

Debe incluir:

1. La determinación de la *Agudeza Visual Mejor Corregida*: El cartel de Snellen es el de mayor uso en nuestro medio (Figura 1). Aunque se

- trata de un estudio difundido y de bajo costo se puede reemplazar por el cartel tipo ETDRS en busca de mayor precisión.
2. Una *biomicroscopía* con lámpara de hendidura: En todos los casos hay

3. **Tomografía de Coherencia Óptica de la retina.** Proporciona imágenes de alta resolución de la retina e interfase vítreo-retiniana. Es particularmente útil en:
 - a. La cuantificación del espesor retiniano,
 - b. El monitoreo de la progresión y la respuesta al tratamiento del EMD
 - c. La identificación de anomalías en la interfase vítreo-retiniana (tracciones). Permite asimismo, poner en evidencia la presencia de EMD subclínico pues resulta más sensible que el examen directo del FO y la RFG.²³ En estudios recientes se destaca la relación inversa entre el espesor macular y la agudeza visual.²³
4. **Ecografía o Sonograma Ocular.** Permite evaluar el polo posterior en pacientes diabéticos con opacidad de medios (por ejemplo: leucoma corneal, catarata densa o hemorragia vítrea). Puede identificar tracciones a nivel del polo posterior cuando no es posible mostrar imágenes de calidad con la tomografía de coherencia óptica de la retina.

Situaciones especiales, complicaciones y/o comorbilidades de la diabetes y su vínculo con las lesiones retinales

Pubertad

Existen numerosas evidencias que sugieren que la pubertad incrementa el riesgo de complicaciones microangiopáticas.

No se conoce en su totalidad cuales son los mediadores de este efecto. Sin embargo, podrían estar involucrados ciertos factores de crecimiento (como IGF1) y los andrógenos. Además se sabe que los esteroides sexuales se relacionarían con la acumulación de polioles (sorbitol).²⁴⁻²⁶

Nefropatía diabética

Constituye una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica. Se estima que se presenta en el 40-50 % de personas DM1 y de 5-10 % en DM2. Con asiduidad los diabéticos con nefropatía, suelen tener lesiones en la retina. Luego de 20 años de antigüedad de la diabetes, el 90 % de los diabéticos presentan retinopatía y entre el 30 al 50% nefropatía.

Los pacientes con nefropatía en general tienen algún signo de retinopatía e incluso en el inicio de una nefropatía clínica suele haber un aumento progresivo de la incidencia de RDP. La RD está presente *en todos* los pacientes con insuficiencia renal severa y a menudo se agrava la retinopatía cuando se comienza con hemodiálisis.^{27,28}

En la DM1 la presencia de RDP es del 12% en normoalbuminúricos, 28 % en microalbuminúricos, 58% en proteinúricos y del 90% en diabéticos con insuficiencia renal avanzada.

En ausencia de RD, existe un 50% de probabilidad de hallar una nefropatía *de causa no diabética* en una persona con DM. Especialmente en la DM2, el estudio del estado del FO colabora en el diagnóstico diferencial, ante una nefropatía con un rápido deterioro de la función renal o con una brusca aparición de proteinuria.²⁹

Neuropatía

Se trata de un conjunto de síndromes clínicos que afecta distintas áreas del sistema nervioso (principalmente periférico). Es la complicación más común y sintomática de la diabetes y se considera una concausa importante en las amputaciones por la diabetes (que a su vez, representan el 50 % de las amputaciones no traumáticas).

Desde hace muchos años se reconoce que es frecuente la detección conjunta de complicaciones crónicas microangiopáticas. Se denominó "triopatía diabética" al hallazgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía en una persona con diabetes.³⁰

Hipertensión arterial

Si bien para población general desde los 18 años de edad se define la hipertensión arterial cuando los valores de la presión arterial sistólica y de la diastólica son mayores de 140 y 90 mm Hg respectivamente, en personas con diabetes no debe superar 130/80 mm Hg. Sin embargo, si existen además complicaciones (nefropatía, retinopatía, enfermedad cardiovascular) el valor límite se considera igual o menor de 120/70 mm Hg.

En la DM1 y la DM2 *la presión sistólica elevada se considera un factor de riesgo de pérdida de la visión* y se estima que *la hipertensión diastólica se relaciona con el aumento del riesgo de edema de mácula*.^{31,32} Por otro lado se estima que por cada 10 mm Hg de reducción en la presión sistólica disminuye un 12% el riesgo de complicaciones crónicas microvasculares y específicamente, el descenso de la

hipertensión baja un 34% la progresión de la RD.³³

Dislipidemia en la diabetes

Se ha observado que los diabéticos que presentan una elevación del colesterol total, del c-LDL y de los triglicéridos, tienen mayor riesgo de desarrollar exudados duros en la retina, lo cual se asocia con una mayor frecuencia de pérdida de la visión, que es independiente de la extensión del edema macular. Se estima que la preservación de la visión, es un motivo adicional para descender los lípidos séricos en los diabéticos con dislipidemias.^{34,35}

En el EDIC se estudió la asociación entre las lipoproteínas séricas y la severidad de la RD en la DM1 y se consideró que los datos demarcaron la influencia de las dislipidemias (que incluían a subclases de lipoproteínas) en la patogénesis de la retinopatía.³⁶

En la DM2 se suele observar con frecuencia la elevación de triglicéridos y el descenso del c-HDL, pero para el logro de los objetivos en los lípidos séricos, tiene prioridad el descenso del c-LDL. Los valores deseables en la DM, son:

1. c-LDL: igual o menor de 100 mg/dL. Si existe alto riesgo cardiovascular (angina inestable, infarto de miocardio, etc.) el nivel es igual o menor de 70 mg/dL
2. c-HDL: en mujeres mayor de 50 mg/dl, en hombres mayor de 40 mg/dL.
3. Triglicéridos: menor de 150 mg/dL.

Las personas con diabetes deben recibir cuidado médico permanente y aunque se sugiere su control clínico cada 3-4 meses, puede ser más frecuente si el caso así lo requiere. Se debe propender a que se atienda por un equipo de salud de profesionales con formación, experiencia e interés en la asistencia de personas con diabetes. Es importante resaltar que el paciente y su familia tienen un protagonismo activo en su control.

Metas para el control de la glucemia

1- Automonitoreo glucémico

La persona con diabetes debe utilizar el monitoreo de la glucosa capilar ("Auto monitoreo glucémico") con tirillas reactivas y glucómetro en lo posible, para el control y el logro de los objetivos de la glucemia, la toma de decisiones terapéuticas (determinar la dosis de insulina, comprobar la decisión tomada, etc.), el manejo de situaciones especiales (emergencias de hipo o

hiperglucemias, enfermedad concomitante, etc.) o modificaciones en el ritmo de vida (viajes, esquema laboral cambiante, comidas extras, etc.).

Se debe enseñar y motivar al paciente a realizar el automonitoreo glucémico en forma regular, comprobar la correcta técnica de realización y su capacidad para usar los datos que se obtienen para que se efectúen los ajustes necesarios en la terapéutica.

Se considera que el automonitoreo glucémico es imprescindible en los pacientes que utilizan insulina y en la diabética embarazada. Si bien cada persona con diabetes tiene su plan individual, se sugiere en forma general

1. Diabetes tipo 1: 3 veces/día (al menos)
2. Diabetes tipo 2 insulinotratados (o insulinoirrequerentes): 2- 3 veces /día
3. Diabetes tipo 2 con agentes orales para la diabetes: personalizado (se puede intensificar si se modifica la terapéutica, si la A_{1c} está por fuera del objetivo, cuando se presenta enfermedad intercurrente, etc.).

2- Hemoglobina Glicosilada (A_{1c})

Refleja el nivel medio de glucemia en los últimos 3 meses y constituye un *objetivo primario* del control metabólico. La A_{1c} tiene valor pronóstico y orienta sobre la necesidad de cambios en la terapéutica.

Se estima que por cada 10% de reducción de A_{1c} (por ejemplo de 10% a 9.1%) se disminuye un 43% el riesgo de retinopatía.³⁷

La A_{1c} se debe solicitar:

1. 2 veces por año en pacientes estables y que logran los objetivos de tratamiento.
2. Cada 3-4 meses en quienes se realizan cambios en la terapéutica o no se logran las metas del tratamiento.

En niños, embarazadas y ancianos se consideran valores de referencia especiales, ya que el nivel más estricto con A_{1c} (< 6%) disminuye las complicaciones crónicas pero el intento terapéutico por lograr esta meta, puede aumentar las hipoglucemias.

3 - Objetivos terapéuticos

Existe coincidencia sobre los parámetros que se deben controlar, pero no sobre los valores de corte de los mismos (Tabla 5).

	No diabético	IDF	ADA	AACE
Glucemia Preprandial mg/dL	<100	<110	90 – 130	<110
Glucemia Postprandial mg/dL	<140	<135	<180	<140
A_{1c} % *	< 6	< 6.5	< 7	< 6.5

Tabla 5. Objetivos de control glucémico según distintas instituciones científicas (IDF: International Diabetes Federation (*BMJ* 2000; 321:405–412) ADA: American Diabetes Association (*Diabetes Care* 2002;25:213-229). AACE: American Association of Clinical Endocrinology (www.aace.com).

Objetivos no glucémicos en el control de la DM

El estudio Steno 2 demostró que el tratamiento en conjunto de la diabetes y de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia,

sedentarismo) disminuye el riesgo de retinopatía en un 37% y de complicaciones microvasculares en un 50%,³⁸ por ello es importante también fijar objetivos en relación al peso, los lípidos séricos y la presión arterial (Tabla 6).

Parámetro clínico o bioquímico	Valores objetivos
Índice de Masa Corporal	< 25kg/m ²
c-LDL	< 100 mg/dL
c-LDL en ECV	< 70 mg/dL en ECV
c-HDL	H: > 40 y M > 50 mg/dL
Triglicéridos	< 150 mg/dL
Tensión arterial sistólica	< 130 mm Hg
Tensión arterial diastólica	< 80 mm Hg
TA ante complicaciones (NFD, RD, ECV)	≤ 120/70 mm Hg

Tabla 6: Objetivos no glucémicos en el control de la diabetes (IMC: Índice de Masa Corporal - ECV: enfermedad cardiovascular – H: hombre – M: mujer – TA: tensión arterial - NFD: Nefropatía diabética).

Conducta a seguir luego del diagnóstico de retinopatía diabética

Se recomienda:

1. Estadificar a la RD y al EMD de acuerdo a la clasificación internacional basada en los hallazgos clínicos propuesta por Wilkinson y colaboradores.³⁹ (Tabla 7 y Figuras 2, 3, 4 y 5).

2. Fomentar el diálogo con el paciente con la intención de:
 - a. Explicar la evolución y posibles complicaciones relacionadas con su enfermedad;
 - b. Remarcar la importancia del estricto control de la diabetes y estimular el logro de los objetivos de glucemia

- (automonitoreo y A_{1c}) y de no glucemia (índice de masa corporal, tensión arterial y lípidos séricos);
- c. Evaluar la presencia de otras complicaciones (nefropatía,

- neuropatía, enfermedad cardiovascular, etc.);
- d. Establecer un esquema de seguimiento según la conveniencia y la estadificación de la RD.

Severidad de la Enfermedad	Hallazgos Observables con Oftalmoscopia	Conducta Recomendada
Ausencia de RD	Ausencia de lesiones relacionadas con RD	Control anual
RDNP-Leve	Sólo microaneurismas	Control a los 6 meses para evaluar ritmo evolutivo. Luego anual
RDNP-Moderada	Más que leve pero menos que severa	Control a los 3-6 meses para evaluar ritmo evolutivo. Luego anual
RDNP-Severa	Algunos de los siguientes: 1. 2 o más hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes. 2. Arrosariamiento venoso en dos o más cuadrantes. 3. AMIR prominentes en 1 o más cuadrantes. Todo esto sin evidencia de neovascularización.	Actuar*
RDP	Uno o más de los siguientes: 1. Neovascularización del disco o en otras áreas de la retina. 2. Hemorragia prerretiniana o vítrea.	Actuar*

Tabla 7: Escala Internacional de Severidad Clínica de la RD. (RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa, RDP: retinopatía diabética proliferativa; AMIR: Anormalidades Microvasculares Intrarretinianas).

* Instaurar el tratamiento correspondiente y continuar controles regulares. Modificado de Wilkinson y colaboradores.⁴²

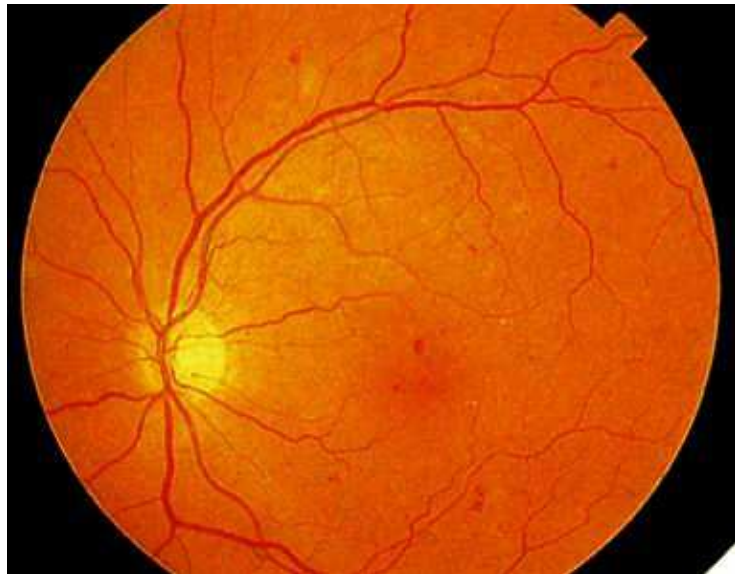


Figura 2. Retinopatía no proliferativa leve.



Figura 3. Retinopatía no proliferativa moderada.



Figura 4. Retinopatía no proliferativa severa.

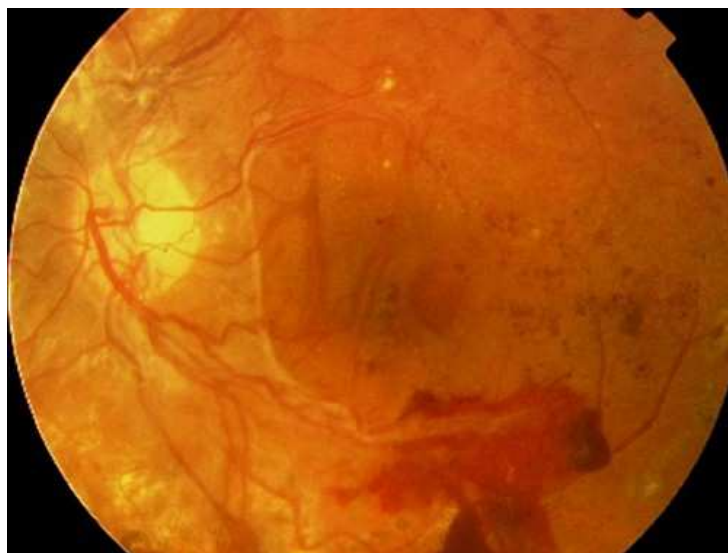


Figura 5. Retinopatía diabética proliferativa

Esquema de seguimiento luego de estadificación

Fondo de Ojo Normal (Sin evidencia de RD)

Se tiene que efectuar un control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamiento. Entre un 5-10% de estos pacientes desarrollarán algún grado de RD en el término de 1 año.^{21,40}

Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) Leve

Se debe citar para control anual sin realización de estudios complementarios ni tratamiento. En un 16% de los pacientes con DM1, la RDNP leve puede progresar en los 4 años siguientes a estadios proliferativos de la enfermedad y un 12% a EMD.^{19,41}

RDNP Moderada

Hay que efectuar un control cada 6 meses. La posibilidad de desarrollar EMD a los a los 4 años es del 23%.²¹ En este grupo no está indicada la realización de estudios angiográficos o tratamiento láser. La documentación con fotos color del fondo de ojo (retinografía) puede ser de utilidad para establecer evolución en controles futuros.^{21,41}

RDNP Severa

Habrá que programar para *panfotocoagulación* retiniana (Figura 2). Se debe vigilar de cerca de estos pacientes debido a la alta tendencia a sufrir complicaciones. La evolución a RDP suele ocurrir en el 50-75% de los casos dentro de los próximos 12 meses. La *panfotocoagulación* reduce en un 50% el riesgo de pérdida visual severa y/o la necesidad de una *vitrectomía*.²¹

La RFG resulta útil en la detección y la delimitación de áreas sin perfusión en la retina y focos de neovascularización que pudieran haber pasado desapercibidos durante el examen biomicroscópico directo.⁴²

Retinopatía diabética proliferativa (RDP)

Se debe programar la *panfotocoagulación inmediata* o la *vitrectomía por pars plana* según el caso (Figura 2).⁴³⁻⁴⁵ El tratamiento láser correctamente realizado, ha demostrado que es efectivo para detener y reducir los focos de neovascularización. Si las áreas de neovascularización se asocian con un EMD, es imprescindible que éste se trate en primer lugar.

Edema Macular Diabético (EMD)

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento local del EMD es indispensable el estricto control clínico y metabólico.⁴⁶⁻⁴⁸ Se debe estudiar en profundidad todo EMD que trastorne o disminuya la visión. Es necesario realizar una RFG⁴⁹ para planear el tratamiento. Adicionalmente, la *Tomografía de Coherencia Óptica de la retina* puede aportar datos de interés.^{20,50}

Mediante la angiografía el EMD se clasifica en: focal, difuso, mixto o quístico (Figura 7). Por otro lado, la RFG resulta especialmente útil para evidenciar zonas de isquemia que comprometan el área macular. La *Tomografía de Coherencia Óptica de la retina* determina la presencia de membranas epiretinianas, tracciones vítreo-maculares y distorsiones de la arquitectura interna de la retina⁵⁴ e incluso permite cuantificar con precisión las áreas de engrosamiento retiniano (EMD). Resulta de gran utilidad para evaluar cambios en respuesta al tratamiento.^{8,25}

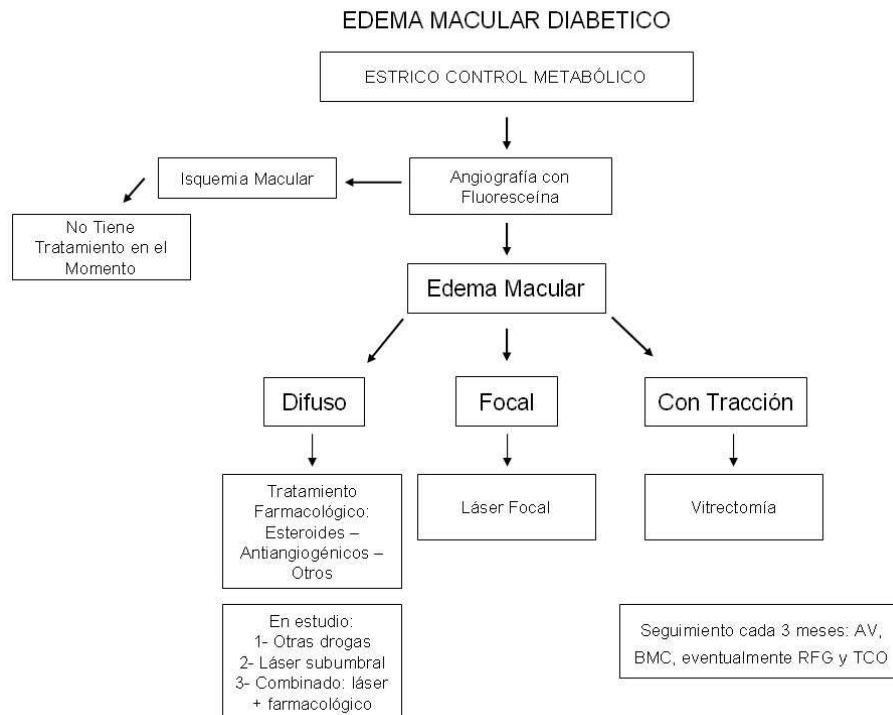


Figura 7. Conducta ante el edema de mácula diabético.

Precaución. Las tiazolidindionas o glitazonas, drogas insulinosensibilizadoras para el tratamiento de la DM2, pueden empeorar el EMD de forma secundaria a la retención de líquidos. En un cierto número de pacientes el agravamiento del EMD persiste a pesar de la suspensión del medicamento.²¹

Tratamiento de la diabetes. Aspectos conceptuales y componentes básicos actuales

Recomendaciones generales aplicables en la DM1 y la DM2

1. Cambios en el estilo de vida
 - a. *Plan de alimentación* adecuado al género, la edad, el momento biológico (pubertad, embarazo, etc.), las comorbilidades (dislipidemias, hipertensión arterial, etc.) y/o situaciones de necesidades especiales (infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc.).
 - b. *Control* estricto de la glucemia con descenso paulatino pero sostenido de la A_{1c} (Tabla 5).
 - c. *Actividad física* aeróbica de intensidad moderada. En caso de *RDNP-grave* y de

RDP, se recomienda desarrollar actividad física aeróbica de *baja intensidad* y el control estricto de la presión arterial (Tabla 6).

- d. Abandono del tabaco.
 - e. En los diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad se debe intentar adelgazar (el mejor peso corporal posible y estable) (Tabla 6).
2. Ante la sospecha de lesión retinal de cualquier grado de severidad y/o de EMD se debe rápidamente referir al oftalmólogo.
 3. En etapas de RD avanzada *activa* se contraindica el *ejercicio aeróbico vigoroso o de resistencia*.
 4. Cuando existen lesiones retinales, se aconseja evitar tanto las oscilaciones como el descenso rápido o la compensación brusca de la glucemia (aumento del riesgo de activación o exacerbación de la retinopatía).

Diabetes tipo 1

Sin retinopatía (Prevención primaria para evitar las lesiones)

1. *Insulinoterapia intensificada*. Comprende la aplicación en forma *basal* de 2 o más dosis de insulina o análogos de insulina de acción prolongada y en forma de *bolos* (en

las comidas o como correcciones) de insulina regular o análogos de acción rápida (3 o más aplicaciones). Es imprescindible que se realice el *automonitoreo de la glucosa en sangre capilar*, que se propongan *objetivos* cercanos a la normoglucemia (Tabla 5) y que el paciente reciba la *educación* necesaria para cumplir con su plan de tratamiento. Se puede realizar a través de inyecciones múltiples o de infusión continua mediante bomba de insulina.

Con retinopatía establecida (prevención secundaria o de la progresión)

1. *Tratamiento intensificado* con descenso progresivo de la glucemia, en el que se eviten las hipoglucemias y la variabilidad glucémica extrema.
2. Con microalbuminuria y/o nefropatía clínica y/o hipertensión arterial se tendrá que administrar de acuerdo al criterio clínico, inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina (IECA) y/o bloqueadores del receptor 1 de Angiotensina 2 (ARA 2).
3. Abandono del tabaco.

Diabetes tipo 2

DM 2 sin RD (Prevención primaria para evitar las lesiones)

1. *Control estricto de la glucemia*. No se debería postergar en forma imprudente la administración de fármacos e incluso se puede requerir su combinación temprana. Se tiene que considerar el inicio de *insulinoterapia* (en combinación con agentes orales o sola), con glucemias sostenidas superiores a 250 mg/dL y/o hemoglobina glicosilada > 9% o pérdida de peso inexplicada.
2. *Control estricto de la Presión Arterial*. (Tabla 6)
3. *Control de los lípidos séricos* (Tabla 6).
4. Aspirina. Con dosis de 75 a 162 mg por día (mayores de 21 años sin contraindicaciones formales). Se ha demostrado que produce prevención cardiovascular y *no* influye sobre la aparición de retinopatía.
5. Abandono del tabaco.

DM 2 con RD (prevención secundaria o de la progresión)

1. *Control estricto de la glucemia* (Tabla 5).
2. *Bloqueo del Sistema Renina Angiotensina* (IECA y/o ARA2) salvo contraindicaciones formales.
3. *Aspirina* 75 a 162 mg por día (mayores de 21 años sin contraindicaciones formales) aporta prevención cardiovascular *sin contraindicaciones*, incluso en RDP. No tiene impacto en la prevención ni en la progresión de retinopatía.
4. *Control estricto de lípidos séricos*. No se debe retardar la administración de fármacos hipolipemiantes para alcanzar objetivos de control (existe evidencia de efectos benéficos con Atorvastatina/Simvastatina) (Tabla 6).
5. *Control estricto de la presión arterial* (Tabla 6).

En la DM1, el tratamiento intensificado con insulina ha logrado reducir la aparición de lesiones retinales en un 76 % en diabéticos sin retinopatía y mejorar la evolución en un 54% en diabéticos con RD, además de retardar y disminuir el desarrollo de RDNP-severa o de RDP en un 47%.

En DM2 la reducción absoluta de 0.9% en la A_{1C} en el grupo de tratamiento intensificado (Estudio UKPDS) produjo una disminución del 35% en todos los eventos microvasculares. Redujo la progresión de la RD en un 21%.

Diabetes pregestacional. Control y seguimiento

Las pacientes con diabetes pregestacional tienen susceptibilidad de sufrir lesiones retinales que aparezcan o se exacerben en el curso del embarazo. De allí que los objetivos terapéuticos de la diabetes son:

1. Lograr un buen control metabólico (Tabla 8)
2. Evitar la evolución desfavorable de las complicaciones (si se presenta RDP hay que además corregir los factores potencialmente agravantes);
3. Tratar la hipertensión arterial
4. Prevenir las oscilaciones bruscas de la glucemia y las hipoglucemias
5. Suprimir el tabaquismo.

Diabetes y embarazo	
Criterios de buen control metabólico	
80% de los monitoreos glucémicos	
En ayunas	60 – 90 ,g/dL
Preprandial	60 – 105 mg/dL
2 hs. Postprandial	110 – 120 mg/dL
02:00 – 06:00 hs (AM)	60 – 120 mg/dL
Evitar glucemias	< 60 mg/dL
Fructosamina	< 300 μ mol/L
A _{1c}	< 7.0 %
Cetonuria	Negativa

Tabla 8. Objetivos de control en la diabetes y embarazo.

Los métodos para el control glucémico son:

1. Automonitoreo de la glucosa capilar: 4 a 8/día
2. Fructosamina cada 21 días
3. A_{1c} cada 60 días

Los controles clínicos deben realizarse cada 15 días hasta la semana 30 y luego semanalmente, siempre que no se presenten patologías que requieran de consultas más frecuentes. Numerosos estudios ponen de manifiesto la importancia de la normoglicemia.

La *programación del embarazo en una persona con diabetes* tiene la finalidad de prevenir las complicaciones maternas y feto-neonatales y también evitar la evolución desfavorable de patologías preexistentes en la madre. Se aconseja el embarazo cuando se constata buen control metabólico previo por el dosaje de dos determinaciones de A_{1c} y un estado clínico favorable. Es ideal el curso del embarazo antes que aparezca una RD o si hay lesiones en la retina al menos que se encuentren inactivas. Si existe RDP o RDNP severa o activa, debe tratarse (fotocoagulación) previamente para evitar la progresión de la misma.

El examen de oftalmológico es imprescindible:

1. RDNP: informar riesgo de empeoramiento o de pérdida severa de la visión:
2. RDP: postergar embarazo hasta regresión de las lesiones

Terminación del embarazo

1. RDNP: no induce conducta obstétrica
2. RDP
 - a. Si está inactiva 2 meses antes: Parto vaginal
 - b. Si se encuentra activa: cesárea

Conductas de tratamiento oftalmológico

Resulta importante informar y discutir con el paciente los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles. Se debe realizar periódicamente el seguimiento y control de los resultados. En todas las visitas es conveniente determinar la agudeza visual mejor corregida y evaluar el FO con la ayuda de una lente de contacto. El oftalmólogo solicitará estudios angiográficos y/o tomografía de coherencia óptica de la retina, según los considere conveniente.

1. *Isquemia macular*: no tiene tratamiento en el momento.
2. *El EMD asociado al síndrome de tracciones vítreo-maculares* tiene indicación de *vitreotomía por pars plana*.²⁵
3. *EMD-Focal*. Se indica la *fotocoagulación* láser en las áreas donde la RFG muestra difusión del medio de contraste.¹³ Se recomienda identificar las áreas de filtración (microaneurismas) comparando los tiempos arteriovenosos

medios con los tardíos. *El tratamiento con láser reduce el riesgo de pérdida de agudeza visual en el 50% de estos pacientes.* El objetivo del tratamiento es *estabilizar* la visión ya que sólo un pequeño porcentaje de casos mejora la agudeza visual.⁴⁸ e debería tratar tempranamente a los pacientes con diagnóstico de EMD y buena agudeza visual, para evitar pérdidas de visión.⁵⁰ La mayoría de los pacientes requieren más de una sesión de tratamiento (promedio: 3 o 4). Asimismo, la mejoría suele tardar varios meses en evidenciarse.⁴⁶

4. *EMD-Difuso.* El tratamiento con láser en grilla no ha demostrado que es efectivo en este tipo de edema. Por otro lado, *el tratamiento farmacológico del EMD-difuso* incluye el uso de esteroides por diferentes vías (intravítrea y/o subtenon) y el de drogas antiangiogénicas en inyecciones en la cavidad vítrea.
- 5.

⁵¹⁻⁵³ Actualmente se evalúan diferentes alternativas terapéuticas,²² se encuentran en desarrollo otras drogas con este mismo propósito,⁵⁴⁻⁵⁸ y se investiga el tratamiento con fotocoagulación láser subumbral, como monoterapia o en combinación con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.^{59,60}

Recomendaciones generales

Fotocoagulación láser

Se acepta ampliamente a la fotocoagulación láser como tratamiento de alguna de las complicaciones relacionadas a la RD (Figura 6). Las principales indicaciones son la presencia de áreas de neovascularización en la retina y/o en el nervio óptico, EMD que afecte o amenace la visión y la neovascularización del segmento anterior.⁴⁸ Los pacientes con diagnóstico de RDNP-Severa también tendrían indicación de panfotocoagulación cuando no es posible cumplir con un estricto esquema de seguimiento.

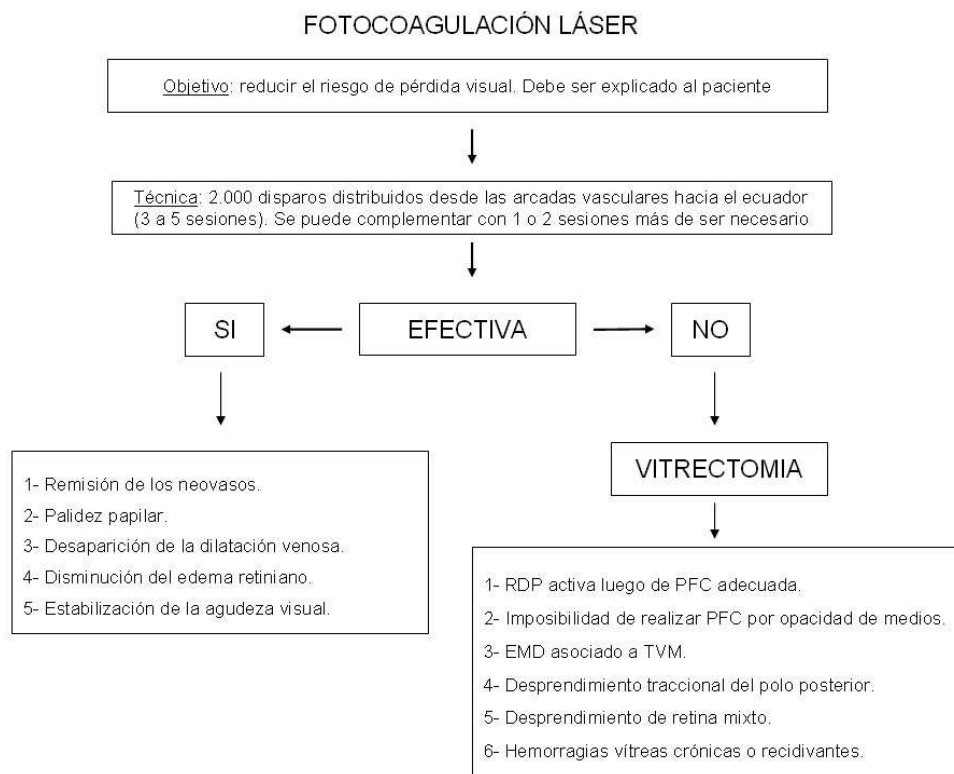


Figura 6. Tratamiento de la retinopatía no proliferativa severa y de la retinopatía proliferativa

Modalidades de Fotocoagulación

Panfotocoagulación

La *panfotocoagulación* tiene como principal objetivo lograr la remisión de los focos de neovascularización, en la retina y segmento anterior, para evitar la pérdida de visión relacionada con esta complicación.^{22,48,61}

Se puede realizar bajo anestesia tópica, peri o retro-bulbar. Se recomienda la aplicación de unos 2.000 disparos aproximadamente, divididos en 2 a 3 sesiones, en el área de retina comprendida entre las arcadas vasculares y el ecuador. El tratamiento se puede completar, según necesidad, con 1 o 2 sesiones más.

Es importante destacar que la panfotocoagulación, realizada en el momento adecuado y con la técnica correcta permite disminuir la necesidad de intervenciones de mayor envergadura.

Recomendaciones:

1. En casos de RDP sin edema macular se puede realizar directamente la fotocoagulación.
2. La coexistencia de RDNP-Severa o RDP con EMD obliga a tratar este último primero,
3. Cuando la RDP se considere de alto riesgo se puede realizar la fotocoagulación y el tratamiento del EMD en forma simultánea. En estos pacientes puede ser útil el uso de inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.⁶²

Los signos clínicos que indican efectividad del tratamiento son:

1. La remisión de la neovascularización (papila, retina o segmento anterior);
2. Palidez papilar;
3. La desaparición de la dilatación venosa;
4. La disminución del edema retiniano;
5. La estabilización de la agudeza visual.

Fotocoagulación Localizada

Se propone para el tratamiento del EMD-Focal.⁴⁷ Se recomiendan disparos de pequeño tamaño y de baja intensidad, sobre las áreas de escape del medio de contraste que se evidencian por la RFG.

Fotocoagulación en Grilla

Hoy prácticamente en desuso, se indicaba como tratamiento del EMD-Difuso. Se utilizan disparos de pequeño tamaño y

baja intensidad dentro de las arcadas vasculares, con una separación homogénea entre disparo y disparo. Podría restablecer su utilización si se demuestra que resulta beneficiosa en combinación con inhibidores del *Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular*.⁵⁶

Vitrectomía por pars plana

Es una cirugía altamente especializada, que se debe realizar con todos los elementos y recursos humanos necesarios en un centro de alta complejidad.

El paciente con indicación de *vitrectomía por pars plana* suele presentar otras complicaciones asociadas a la DM, lo cual se tiene que valorar cuando se considera este tipo de cirugía.

Las principales indicaciones para la *vitrectomía por pars plana* son:

1. RDP activa y progresiva luego de *panfotocoagulación* adecuada;
2. Imposibilidad de realizar *panfotocoagulación* por opacidad de medios (hemorragia vítrea o catarata);
3. EMD asociado a tracciones vítreo-maculares;
4. Desprendimiento traccional del polo posterior o distorsión macular;
5. Desprendimiento de retina mixto (traccional y regmatógeno);
6. Hemorragias vítreas crónicas o recidivantes.^{49,63,64}

Los pacientes con DM1 y hemorragia vítrea se deben intervenir dentro de los 30 días de ocurrida la complicación. Los pacientes con DM2 se pueden observar por un plazo mayor (90 a 180 días) a la espera de una resolución espontánea de la hemorragia. En estos casos se recomienda el seguimiento ecográfico para vigilar la evolución. Para la decisión se debe evaluar el estado del ojo contralateral y si se realizó previamente una *panfotocoagulación*.

Nuevas alternativas terapéuticas

Se han logrado resultados alentadores en los últimos años en relación al tratamiento farmacológico de la RD y sus dos principales complicaciones, la RDP y el EMD. Se encuentran en estudio tres familias principales de medicamentos:

1. Corticoides de depósito (liberación extendida);
2. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular;
3. Inhibidores de la enzima proteinquinasa C (PKC β).⁶⁵

Los *corticoides*, además de tener un potente efecto antiinflamatorio, son inhibidores efectivos del factor de crecimiento del

endotelio vascular. El Acetónido de Triamcinolona administrado de forma intravítrea o subtenoniana posterior, mostró un efecto beneficioso sobre el EMD y la agudeza visual.^{60,62} Las dos complicaciones que se asocian con mayor frecuencia al uso de la Triamcinolona son la hipertensión ocular y el desarrollo de catarata.⁶⁶ Debido a que la mejoría que se logra con la Triamcinolona es por tiempo limitado, se suele necesitar la repetición del tratamiento⁶³ y además ha estimulado el desarrollo de otros esteroides de liberación lenta y se investigan dispositivos intraoculares de liberación sostenida de Dexametasona y de Acetónido de Flucinolona.

Se ha establecido con claridad la influencia del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular en el desarrollo y el agravamiento de la RD y del EMD y hasta el momento son 3 de sus *inhibidores* que se encuentran disponibles comercialmente: 1) Bevacizumab; 2) Pegaptanib y 3) Ranibizumab. Por ahora la publicación de pequeñas series y de presentación de casos aislados sugiere un efecto beneficioso de las 3 drogas en pacientes con RDP y EMD. En la actualidad se encuentran en fase de

desarrollo o de planeamiento, ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

La Proteína Kinasa C β se activa por el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular y pareciera que es el responsable de una serie de complicaciones sistémicas por la DM, donde se incluye a la RD. El Ruboxistaurin es un inhibidor de la Proteína Kinasa C β que por vía oral en estudios preliminares, ha demostrado que es eficaz como tratamiento en pacientes con diagnóstico de EMD.⁶⁷

El segmento anterior en el paciente diabético

Catarata

Los pacientes con DM tienen de 2 a 5 veces más probabilidades de padecer catarata que los no diabéticos.⁶⁸ (Figura 8). La posibilidad de requerir cirugía de catarata disminuye un 20% por cada 1% de reducción de la A_{1c}.⁶⁹

La evolución de la cirugía de catarata y del manejo de la RD han mejorado el pronóstico visual de los pacientes que se someten a cirugía.

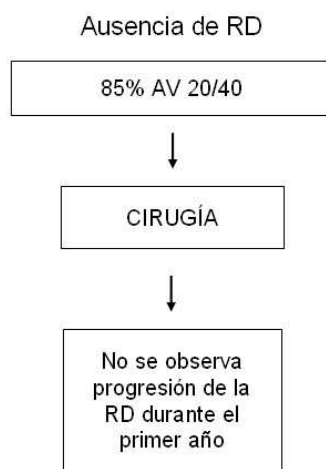


Figura 8. Cirugía de catarata en pacientes sin retinopatía

Relación entre cirugía de catarata y la progresión de la RD

En pacientes que no presentan RD, el resultado visual de la cirugía de catarata es similar a los que se obtienen en individuos no diabéticos (Figura 4).^{70,71}

En pacientes con diagnóstico de RDNP-Leve o Moderada es imprescindible evaluar el estado de la mácula (Figura 9).

Después de la cirugía no se ha observado mayor progresión de la RDNP que la esperada por la evolución natural de la enfermedad (uno de cada 4 pacientes puede progresar, sean operados o no).^{43,45}

En pacientes con RDNP-Severa o con RDP se ha demostrado la progresión de la RD en relación con la cirugía de catarata. Se debe advertir sobre este riesgo al paciente y el médico actuante debe, por todos los medios, estabilizar la RD antes de efectuar la cirugía de reemplazo de cristalino con implante de lente intraocular (Figura 10).⁴⁶ En estos casos, suelen ser de utilidad las sesiones complementarias de fotocoagulación láser. Faltan evidencias sobre la utilidad de los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular en esta situación.

Existen condiciones que se vinculan a la progresión de la RD luego de la cirugía:

1. El mal control metabólico (A_{1c} elevada);
2. La severidad de la retinopatía;
3. La duración de la DM;
4. La presencia de EMD previo;

5. El padecimiento simultáneo de neuropatía diabética;
6. Una cirugía complicada;
7. Un control excesivamente rápido de la glucemia en el pre-operatorio.^{41,43,47}

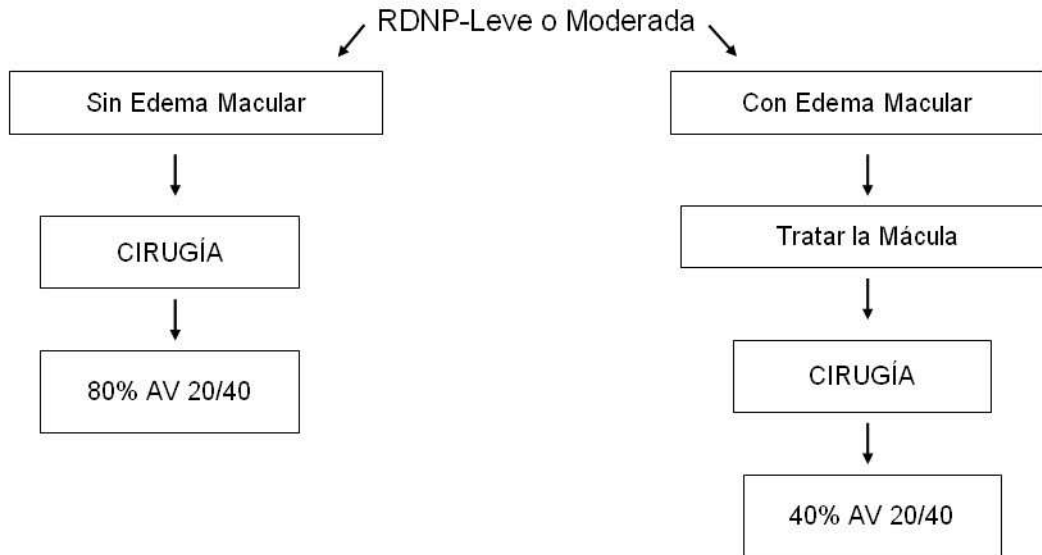


Figura 9. Cirugía de catarata en pacientes con retinopatía no proliferativa leve o moderada.

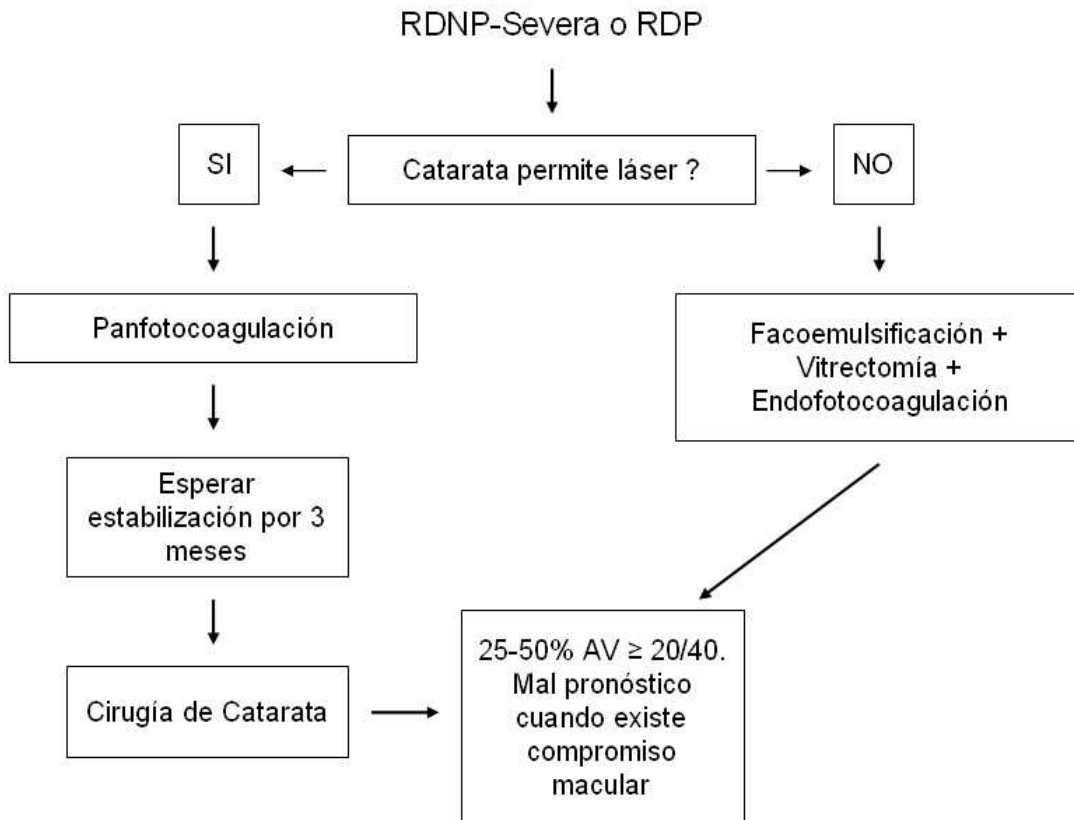


Figura 10. Cirugía de catarata en pacientes con retinopatía no proliferativa severa o proliferativa.

Desarrollo o progresión del EMD luego de cirugía de catarata

Para optimizar la recuperación de la agudeza visual mejor corregida luego de cirugía de catarata, es imprescindible la cuidadosa evaluación del área macular en el preoperatorio (Figura 11).⁴⁸ Se debe tener en cuenta que:

1. La presencia de EMD empobrece el pronóstico visual en el postoperatorio;
2. Uno de cada 4 pacientes puede experimentar progresión del EMD;
3. La presencia de alteraciones maculares asociadas a DM es indicación de facoemulsificación temprana cuando la opacidad de

medios impide el seguimiento y tratamiento adecuado.

Si se diagnostica un edema de mácula en el postoperatorio resulta importante que se distinga entre el Edema Macular Cistoideo (Síndrome de Irvine-Gass) y el EMD. El edema macular cistoideo tiene un patrón angiográfico que se caracteriza por hiperfluorescencia de aspecto petaloide que puede comprometer el nervio óptico. Tiende a desaparecer espontáneamente con el paso de los meses. Si se observa un edema de mácula inmediatamente después de la cirugía es muy probable que se trate de un EMD que no se diagnosticó previamente y se *debe tratar*. También hay que sospechar de un EMD cuando se acompaña de exudados lipídicos y microaneurismas.

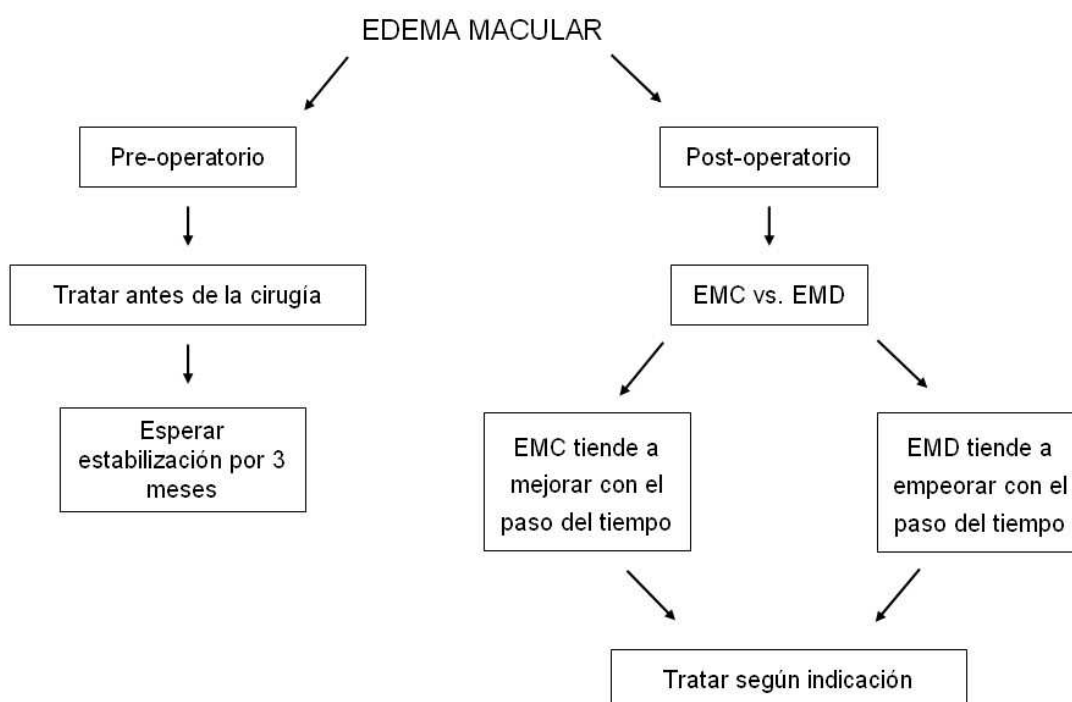


Figura 11. Cirugía de catarata y edema de mácula.

Recomendaciones y precauciones:

Se recomienda intentar siempre la técnica de *facoemulsificación con capsulorrexia grande* (5.5 o 6 mm) para implantar una lente intraocular de óptica amplia, preferiblemente de material acrílico (evitar el uso de lentes de silicona).

Durante el postoperatorio, hay que precaver la posibilidad de una *mayor respuesta inflamatoria* (debido a la alteración de la barrera hematoocular existente) y de la aparición de *neovascularización del segmento anterior*, pues se trata de una complicación grave.

Diabetes mellitus y glaucoma

Se deben considerar los conceptos sobre:

1. DM y glaucoma primario de ángulo abierto;
2. Neovascularización del segmento anterior y glaucoma neovascular;
3. Glaucoma secundario a inyección subtenoniana posterior o intravítrea de Acetónido de Triamcinolona.

DM y glaucoma primario de ángulo abierto

Las evidencias científicas sobre la asociación de estas dos entidades son contradictorias o débiles.⁷²

Se recomienda que el manejo general del glaucoma no difiera del que se realiza en un paciente sin DM.

Es preferible que se tenga precaución con el uso sistémico de inhibidores de la anhidrasa carbónica y de las prostaglandinas tópicas.

Los pacientes diabéticos con *glaucoma primario de ángulo abierto* tienen mayor riesgo de sufrir trombosis venosa en la retina.⁷³

Neovascularización del segmento anterior y glaucoma neovascular

Se define como la elevación de la presión intraocular secundaria al cierre progresivo de las estructuras angulares ocasionada a proliferación fibrovascular sobre el iris y el ángulo camerular. La neovascularización del segmento anterior ocurriría en respuesta a la isquemia retiniana y es mediada por la concentración elevada de factores pro-angiogénicos.^{74,75}

Se estima que:

1. Un *glaucoma neovascular* de cada tres, es secundario a RD progresiva;
2. El 20% de los pacientes con RDP no tratada padecen de *glaucoma neovascular*;
3. El *glaucoma neovascular* secundario a RDP, de comienzo unilateral, evoluciona naturalmente a la bilateralidad;
4. A la limitación visual que aparece por la RD suele agregarse un *glaucoma agresivo* y de difícil tratamiento.⁷⁶

El *diagnóstico temprano* es fundamental para mantener la visión del paciente. Para ello se necesita:

1. Sospechar siempre la presencia de *glaucoma neovascular* en pacientes con RDP en quienes se eleva la presión intraocular;
2. Realizar en todo paciente con evidencia de RDP:
 - a. Examen con biomicroscopía del borde pupilar sin dilatar y con un aumento suficiente;
 - b. Gonioscopía dinámica;

- c. Medición de la presión intraocular;
- d. Examen del fondo de ojo bajo midriasis farmacológica.

El tratamiento, en estos pacientes, tiene dos objetivos principales:

1. Tratar la enfermedad de base (isquemia retiniana secundaria a la RD);
2. Disminuir la presión intraocular elevada.

Tratamiento de la isquemia retiniana

Cuando se detecta la neovascularización del segmento anterior, independientemente de los valores de presión, el tratamiento de elección es la *fotocoagulación panretiniana completa e intensa*. Luego de este procedimiento se suele observar la regresión de los neovasos.

Si los medios no son transparentes y no permiten una fotocoagulación directa, las opciones terapéuticas son:

1. En ojos con potencial de visión útil, la *vitrectomía de pars plana con endoláser*.
2. En ojos con potencial limitado de visión útil, la diatermia, la crioterapia retiniana o la ablación del cuerpo ciliar con diodo láser transescleral (Figura 12). Se debe respetar al máximo la cápsula posterior del cristalino y la hialoides anterior debido a que son una efectiva barrera al pasaje de factores pro-angiogénicos.
3. Tratamiento de la presión intraocular elevada por métodos médico o quirúrgicos (Figura 12).⁵³

El tratamiento médico: consiste en el uso combinado de hipotensores oculares, antiinflamatorios esteroideos y cicloplégicos de acción prolongada. En general se utilizan, por vía tópica, los mismos fármacos hipotensores que se indican para el tratamiento del *glaucoma primario de ángulo abierto*.

La pilocarpina y los análogos de las prostaglandinas tienen contraindicación relativa ya que pueden estimular la respuesta inflamatoria. Los Inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral, se deben utilizar con precaución debido a sus efectos adversos. Los esteroides, además de su potencia antiinflamatoria, poseen efectos inhibitorios sobre el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular. La atropina es el cicloplégico de acción prolongada que más se utiliza en estos casos.

Los pacientes sin visión útil y sin dolor deben recibir tratamiento farmacológico continuado y cuidado de la superficie ocular.

Las *alternativas quirúrgicas* para este grupo de pacientes son:

1. Con visión útil
 - a. Dispositivos de drenaje (con o sin válvula);
 - b. Trabeculectomía con antimetabolitos. Especialmente apto en pacientes que han experimentado regresión de los neovasos. Su tasa de

éxito disminuye en pacientes jóvenes o con DM1;

- c. Ablación conservadora del cuerpo ciliar con diodo láser.
2. Sin visión útil y con dolor:
 - a. Cicloablación con diodo láser o criocoagulación;
 - b. Inyección retrobulbar de Clorpromazina. La inyección retrobulbar de alcohol puede agravar la pérdida de sensibilidad de la córnea;
 - c. Enucleación.

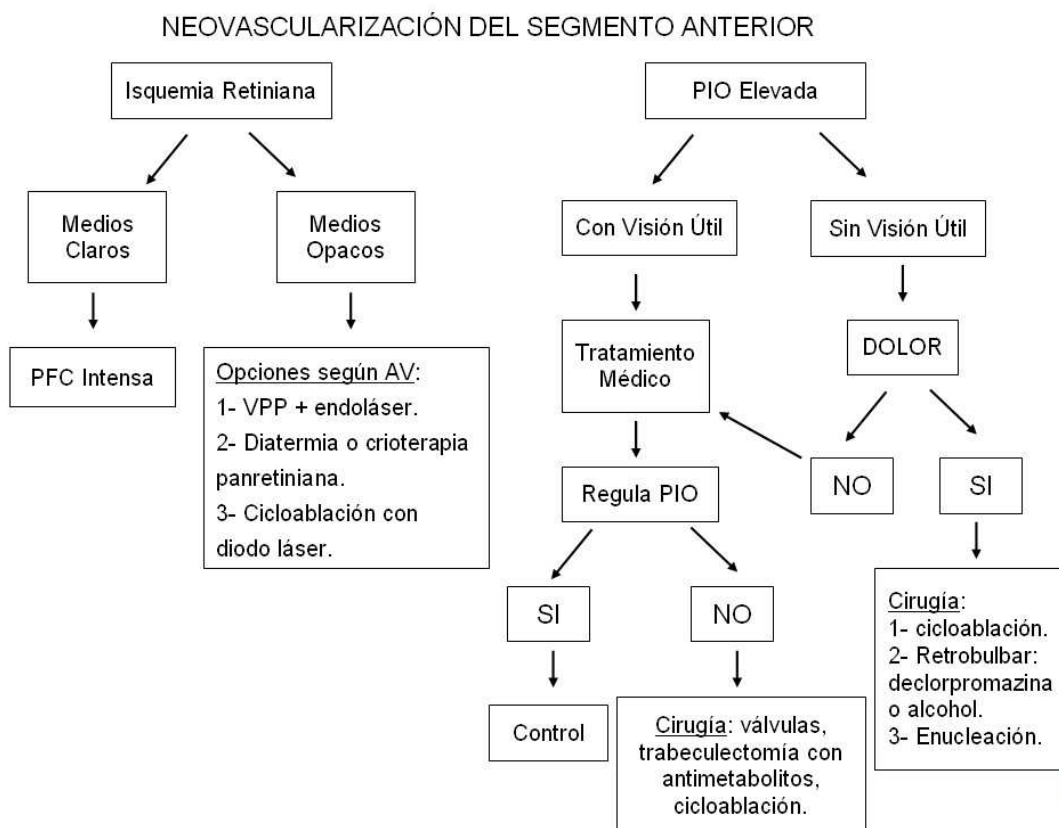


Figura 12. Diabetes y neovascularización del segmento anterior del ojo.

Avances terapéuticos

El uso de agentes inhibidores del *Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular* y el *Acetónido de Triamcinolona* podrían ser útiles en las siguientes situaciones:

1. Rubeosis iridis que no mejora luego de la ablación retiniana con láser;
2. Aplicación antes de la cirugía para aumentar la seguridad y mejorar el pronóstico de la misma.

La experiencia con estos tipos de drogas es aún limitada..

Glaucoma secundario a inyección intravítrea o subtenoniana posterior de corticoides

Las inyecciones de corticoides pueden desencadenar glaucoma secundario en pacientes predispuestos. Es más frecuente luego de dosis repetidas.⁶¹ Hasta el 50% de los pacientes sufren un aumento de la *presión intraocular* que se debe tratar con medicación tópica. En pocos casos pueden requerir de cirugía filtrante para controlar la presión. Se tiene que monitorizar con cuidado a los pacientes que tienen una *presión intraocular* basal > a 16 mm Hg o que reciben una segunda inyección.⁷⁷

Cirugía oftalmológica y diabetes

Consideraciones generales

Las cirugías más comunes en Oftalmología se realizan en forma ambulatoria.

El acto quirúrgico debería:

1. Realizarse preferentemente por la mañana;
2. Con buen control metabólico previo;
3. Glucemia preoperatoria inmediata entre 100 y 180 mg/dL (con cuidado que el paciente no sufra de hipoglucemia, pero tampoco que tenga valores inadecuados para la operación).

Se tiene que considerar previamente

1. El tipo de diabetes;
2. La evaluación del estado clínico y cardiovascular;
3. La medicación
 - a. Para la diabetes;
 - b. Por complicaciones y patologías asociadas (con la consiguiente *precaución por las interacciones medicamentosas*);
4. La determinación del estado de la hemostasia
 - a. Suspender aspirina 3 días antes;
 - b. Consultar con Hematología en pacientes anticoagulados.

El tratamiento de cada persona con diabetes es *individual*.

Las siguientes son consideraciones generales, que tendrán que adecuarse al paciente y al tipo de cirugía (período de ayuno prequirúrgico, complejidad, clase de anestesia, duración, etc.).

1. El diabético tipo 1 debe recibir insulina.
2. El diabético tipo 2 puede encontrarse en tratamiento previo al acto quirúrgico con
 - a. Plan de alimentación y actividad física, sin tratamiento farmacológico;
 - b. Agentes orales para la diabetes;
 - c. Insulina (en plan convencional, intensificado o con premezclas).
 - d. Tratamiento combinado (insulina mas agentes orales para la diabetes)

Diabetes tipo 1

Se tiene que realizar el control de glucemia capilar antes de administrar su insulina de la mañana y en el preoperatorio (incluso si fuese necesario, se puede efectuar en el curso de la operación).

Aplicar desde un tercio a la mitad de la dosis habitual de insulina de acción intermedia o análogos lentos a la mañana.

Luego de la intervención se deberá realizar el control de glucemias capilares cada 4 a 6 horas. Se podrá administrar correcciones de insulina regular o análogos rápidos según sus valores.

Si el ayuno es prolongado y no es conveniente que el paciente ingiera alimentos o líquidos por vía oral, se aportan 5 a 10 gramos por hora de dextrosa endovenosa.

Si presenta hipoglucemia, según su severidad y posibilidad de ingesta, se trata con glúcidos por vía oral o incluso se puede administrar dextrosa intravenosa o glucagon inyectable.

Diabetes tipo 2.

Si la cirugía es ambulatoria se suspenden los agentes orales para la diabetes y la insulina el día de la cirugía. Se reinician cuando se restablece la alimentación por boca.

Se tiene que mantener el control estricto de la glucemia capilar. Si esta se eleva en forma significativa hay que administrar cautelosamente insulina regular o análogos rápidos, para mantener la glucemia en valores lo más cercano posible a la normalidad.

La medicación antihipertensiva se debe ingerir en el horario habitual.

Siempre se tiene que

1. Mantener el contacto cercano entre el oftalmólogo y el clínico diabetólogo.
2. Realizar el control y seguimiento conjunto cuando se requiera de internación.

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

RD: Retinopatía Diabética

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

EMD: Edema macular diabético

A_{1c}: Hemoglobina Glicosilada

FO: Fondo de Ojo

RFG: Retinofluoresceinografía

Referencias

- 1) Diabetes Atlas Third Edition. Ed. Manager Delice Gan. 2006:111-152.
- 2) Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
- 3) Klein BE, Klein R, Wang W, Moss SE. Older onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*, 1995;2:45-99.
- 4) Alessandrini A., Bar J., Charles D., Dodds R., Donato O., Hulbus R., López Mato O., Ramos J., Roveda C., Zambrano A., Alvarías J., Burlando G., Cédola N.V., Costa Gil J., Gutman R., Jadzinsky M., Martí M., Raizman H., Ruiz M., Sendery S., Sinay I., Tesone P, Piantoni G, Badía JA. Documento de Consenso. Estudio y Tratamiento de las Complicaciones Oculares de la Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 1992;26.
- 5) Reichard P, Britz A, Carlsson P, Cars I, Lindblad L, Nilsson BY, Rosenqvist U. Metabolic control and complications over 3 years in patients with insulin dependent diabetes (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS). *J Intern Med*. 1990;228:511-517.
- 6) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- 7) DCCT/EDIC Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
- 8) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;15:287:2563-2569.
- 9) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
- 10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- 11) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
- 12) Harris M, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In *International Textbook of Diabetes Mellitus* second edition, ed. Alberti K, Zimmet P, DeFronzo R, Keen H (Honorary). Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd. 1997:9-23.
- 13) Gagliardino JJ, de Sereday M, González C, Domínguez JM, Mazza CS y Comité de Expertos. Conclusiones de la reunión de consenso sobre criterio diagnóstico de la glucemia de ayunas alterada, de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2007, 41: 95-104. En: www.diabetes.org.ar
- 14) Salzberg S, Glastein M, Faingold C, Lamela C, Camaño A, Gheggi M, Cordini R, Salcedo L, Alvarías J. Recomendaciones para gestantes con diabetes. Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2004; 38:59-74.
- 15) American Academy of Ophthalmology. The eye MD Association. Comprehensive Adult Medical Evaluation. San Francisco. American Academy of Ophthalmology. 2005. Available: www.aaao.org/ppp.
- 16) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Retinopathy in young-onset diabetic patients. *Diabetes Care* 1985;8:311-315.
- 17) Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ, Joondeph HC, Lewis RA, Margherio RR, Nachazel DP, Jr., Weiss H, Christopherson KW, Cronin MA. Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmology* 1980;87:1-9.
- 18) UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-890.
- 19) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-532.
- 20) Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156.
- 21) 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.
- 22) Ozdek SC, Erdinc MA, Gurelik G, Aydin B, Bahceci U, Hasanreisoglu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219:86-92.
- 23) Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:405-412.
- 24) Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1987;3:39-44.
- 25) Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickström CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjöström K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjöterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia* 1997;40:307-310.
- 26) Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001;44:2203-2209.
- 27) Watanabe Y, Yuzawa Y, Mizumoto D, Tamai H, Itoh Y, Kumon S, Yamazaki C. Long-term follow-up study of 268 diabetic patients undergoing haemodialysis, with special attention to visual acuity and heterogeneity. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:725-734.
- 28) Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1397-1400.
- 29) Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, Lash JP, McGill JB, Mitch WE, Remuzzi G, Shahinfar S, Snapinn SM, Toto R, Brenner BM; RENAAL Study Investigators. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761-767.
- 30) Root HF, Pote Wh Jr, Frehner H. Triopathy of diabetes; sequence of neuropathy, retinopathy, and nephropathy in one hundred fifty-five patients. *AMA Arch Intern Med* 1954;94:931-941.
- 31) Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-1070.
- 32) Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7-16.
- 33) Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes

- (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
- 34) Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. 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.
- 35) Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2883-2892.
- 36) Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:910-918.
- 37) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. UKPDS 35. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- 38) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-393.
- 39) Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 200;110:1677-1682.
- 40) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. 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.
- 41) Klein BE, Moss SE, Klein R. Longitudinal measure of glycemic control and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1987;10:273-277.
- 42) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:807-822.
- 43) Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:254-264.
- 44) Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239-253.
- 45) 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. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988;95:1321-1334.
- 46) Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1997;157:650-656.
- 47) Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, 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.
- 48) 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.
- 49) Campbell RJ, Coupland SG, Buhmann RR, Kertes PJ. Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol* 2007;125:619-623.
- 50) Browning DJ, Fraser CM. Regional patterns of sight-threatening diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:117-124.
- 51) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- 52) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Berrocal MH, Solis-Vivanco A, Farah ME. 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.
- 53) Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144:124-126.
- 54) Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.
- 55) Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann JF, Gaudric A, Massin P. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-630.
- 56) Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1528.
- 57) Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Vossmerbauemer U, Harder B. Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:566-572.
- 58) Loewenstein A, Goldstein M. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macula edema. *Isr Med Assoc J* 2006;8:426-427.
- 59) Kang SW, Park SC, Cho HY, Kang JH. Triple Therapy of Vitrectomy, Intravitreal Triamcinolone, and Macular Laser Photocoagulation for Intractable Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 2007;144:878-885.
- 60) Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:640-644.
- 61) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9 *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
- 62) Lang GE. Pharmacological treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:112-117.
- 63) Ho T, Smiddy WE, Flynn HW, Jr. Vitrectomy in the management of diabetic eye disease. *Surv Ophthalmol* 1992;37:190-202.
- 64) 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.
- 65) Schwartz SG, Flynn HW, Jr. Pharmacotherapies for diabetic retinopathy: present and future. *Exp Diabetes Res* 2007:52487.
- 66) Konstantopoulos A, Williams CP, Newsom RS, Luff AJ. Ocular morbidity associated with intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 2007;21:317-320.
- 67) Comer GM, Ciulla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:508-518.
- 68) Murtha T, Cavallerano J. The management of diabetic eye disease in the setting of cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:13-18.
- 69) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and

- microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- 70) Chung J, Kim MY, Kim HS, Yoo JS, Lee YC. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:626-630.
- 71) Romero-Aroca P, Fernandez-Ballart J, Almena-Garcia M, Mendez-Marin I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1438-1444.
- 72) Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, Fechtner RD, Weinreb RN. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138:S19-31.
- 73) Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004;111:133-141.
- 74) Brown GC, Magargal LE, Schachat A, Shah H. Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. *Ophthalmology* 1984;91:315-320.
- 75) Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:232-237.
- 76) Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:662-672.
- 77) Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, Martidis A, Liu M, Chang J, Fontanarosa J, Moster MR. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:999-1003.