

Retinopatía diabética, una amenaza a la visión: Cómo identificarla y abordarla precozmente

**Investigadores:
Daniel Londoño Ocampo
Daniel Zapata Peña
Sergio Castellanos Sánchez**



**UNIVERSIDAD DEL
NORTE**

**Programa de Proyecto de Grado
II**

Barranquilla–Colombia

2019

Retinopatía diabética, una amenaza a la visión: Cómo identificarla y abordarla precozmente

INVESTIGADORES:

Daniel Londoño Ocampo, Daniel Zapata Peña, Sergio Castellanos Sanchez

ASESORA:

ND, Mariela

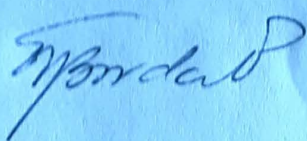
Borda Pérez, MSP



**UNIVERSIDAD DEL
NORTE**

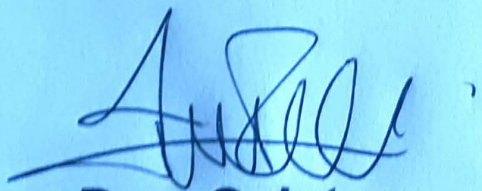
**Programa de Proyecto de Grado
II**

ACEPTACION:



Mariela Borda Pérez

(Asesora metodológica)



Luz Dary Quintero

(Jurado calificador)

DEDICATORIA

Esta revisión documental tipo monografía va dedicada a todos aquellos amigos con los cuales, durante este semestre, he llegado a formar un lazo tan fuerte como el de la hermandad.

Es por ustedes que esta monografía ha tomado el camino por el cual llego hasta concluirse.

AGRADECIMIENTOS

Especiales gracias a la doctora Mariela Borda quien nos brindó un excelente asesoramiento, el cual fue fundamental para nuestro trabajo. De la misma manera, enormes gracias a nuestra docente de proyecto de grado, Luz Dary Quintero, quien fue la orientación para el proceso final de nuestra monografía.

INDICE

GLOSARIO.....	6
RESUMEN.....	7
OBJETIVOS.....	10
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
Tipo de estudio.....	10
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DOCUMENTAL.....	10
Capítulos.....	12
Definición de retinopatía diabética.....	12
Tamizaje y diagnóstico.....	15
Epidemiología de la retinopatía diabética.....	17
Factores de riesgo.....	18
Atención y tratamiento de complicaciones.....	21
CONCLUSIÓN.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

GLOSARIO

Glicemia: Concentración sanguínea de glucosa expresada en gramos/decilitros.

Hiperglicemia: Glucosa en sangre por encima de los niveles fisiológicos.

Hiperlipemia: Lípidos en sangre por encima de los niveles fisiológicos

Retinopatía diabética: Afectación o enfermedad de la retina secundaria a estados diabéticos crónicos

Humor vítreo: Sustancia gelatinosa que llena la cavidad ocular

Cristalino: Estructura biconvexa situada tras el iris que tiene como función el enfoque visual

Fondo de ojo: Método de exploración de las estructuras oculares internas

Teleoftalmología: Método exploratorio digitalizado que explora y fotografía las estructuras oculares internas

NPDR : retinopatía diabética no proliferativa moderada y grave

Grupo de investigación: Daniel Londoño Ocampo, Daniel Zapata Peña, Sergio Castellanos Sánchez, Mariela Borda Pérez (Asesor metodológico)

RESUMEN

La retinopatía diabética (RD) es una complicación común de la diabetes mellitus (DM), siendo una de las complicaciones primarias más frecuentes y catastróficas de la DM. La retinopatía diabética es también una de las causas más frecuentes de ceguera en la población en edad laboral de los países industrializados, llevando incluso a la pérdida de la vista si no se detecta y trata a tiempo.

En relación con Colombia, el ministerio nacional de salud estima que existen aproximadamente alrededor de 8.000 personas ciegas por cada millón de habitantes, la mayoría de las cuales presentan ceguera por 7 causas prevenibles o curables, entre ellas las principales causas de ceguera son las cataratas (67.61%), alteraciones del segmento posterior (14.08%), otras opacidades corneales (8.45%), glaucoma (2.82%) y errores refractivos, retinopatía diabética y complicaciones quirúrgicas (cada una con 1.41%), en tanto que, el 82,5% de las personas no se han operado por desconocimiento de la enfermedad o dificultades económicas.

El tener un control de los factores de riesgo puede permitir tener mejores pronósticos para los pacientes con RD, el estándar actual de atención para el manejo de estos trastornos en fase avanzada es principalmente la terapia con láser, que es inherentemente destructiva, asociada con efectos secundarios inevitables y no universalmente efectiva en la reversión de la pérdida visual. También han surgido nuevos enfoques, como el uso de la administración intraocular de agentes anti-VEGF y corticosteroides en ojos seleccionados. Sin embargo, los médicos y oftalmólogos deben ser conscientes no solo de los beneficios aparentes sino también de los riesgos potenciales asociados con estas nuevas terapias.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes mellitus (DM), being one of the most frequent and catastrophic primary complications of DM. Diabetic retinopathy is also one of the most frequent causes of blindness in the working-age population of industrialized countries, leading even to loss of sight if it is not detected and treated in time.

In relation to Colombia, the national ministry of health estimates that there are approximately 8,000 blind people per million inhabitants, most of whom have blindness due to 7 preventable or curable causes, including the main causes of blindness are cataracts (67.61%), alterations of the posterior segment (14.08%), other corneal opacities (8.45%), glaucoma (2.82%) and refractive errors, diabetic retinopathy and surgical complications (each with 1.41%), while 82, 5% of people have not operated due to ignorance of the disease or economic difficulties.

Having a control of risk factors may allow better prognosis for patients with RD, the current standard of care for the management of these disorders in advanced stage is mainly laser therapy, which is inherently destructive, associated with side effects. unavoidable and not universally effective in reversing visual loss. New approaches

have also emerged, such as the use of intraocular administration of anti-VEGF agents and corticosteroids in selected eyes. However, doctors and ophthalmologists should be aware not only of the apparent benefits but also of the potential risks associated with these new therapies.

Palabras claves (términos DesC o Mesh): Retinopatía diabética, diabetes mellitus tipo 2, glucemia, hipoglucemiantes

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las múltiples complicaciones de la diabetes mellitus y se asocia con una pérdida parcial e irreversible de la visión cuando llega a estadios avanzados. En países industrializados, es una causa frecuente de ceguera y subsecuentemente de incapacidad laboral(1).

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó que los casos de DM aumentarán a 629 millones en 2045, con una carga significativa (80%) en los países de bajos y medianos ingresos (LMIC), en cuanto que, la detección sistemática de RD (DRS) es un desafío en muchos de los LMIC debido a los recursos limitados(2).

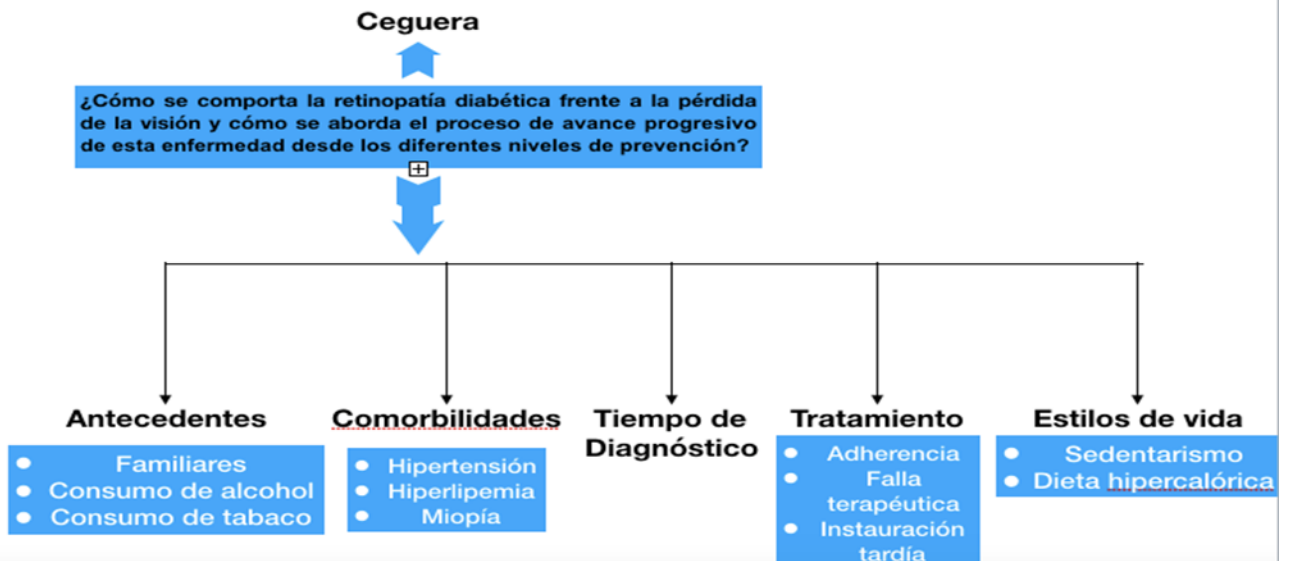
La retinopatía diabética es inicialmente caracterizada por estadio no proliferativo con síntomas clínicos tempranos de complicaciones microvasculares, tales como microaneurismas y hemorragias retinianas, la RD puede progresar a una forma proliferativa asociada con angiogénesis, fugas capilares, contracción vítrea y desprendimiento de retina. La más común de las complicaciones visuales que comprometen la visión central en el 25% de pacientes diabéticos es edema macular diabético (EMD)(3).

En Colombia, se estima que existen alrededor de 8.000 personas ciegas por cada millón de habitantes, la mayoría de las cuales presentan ceguera por 7 causas prevenibles o curable, en cuanto a la principales causas de ceguera descritas se encuentran las catarata (67.61%), alteraciones del segmento posterior (14.08%), otras opacidades corneales (8.45%), glaucoma (2.82%) y errores refractivos, retinopatía diabética y complicaciones quirúrgicas (cada una con 1.41), un alto porcentaje (82,5%) de pacientes no se han realizado las intervenciones pertinentes, debido a que se trata de una patología silente que solo se manifiesta cuando el cuadro es irreversible(4).

El desarrollo de la RD depende de una gran variedad de factores, entre estos están la duración de la diabetes, la calidad del control de la glucemia, la presión sanguínea y los niveles de lípidos en la sangre(5), adicionalmente, existen factores genéticos como mutaciones puntuales en genes involucrados en estas vías y procesos que incluyen los genes ACE, AGTR1, AGT, VEGF, AKR1B1, RAGE, GLUT1, APOE, MTHFR, PAI-1, ITGA2, PPAR- γ y NOS3(6).

A medida que la prevalencia de diabetes aumenta en conjunto con el envejecimiento de la población mundial, los gobiernos se enfrentan a la posibilidad de que millones de personas en riesgo de RD encuentren sistemas de salud inadecuados, a menudo caracterizados por la ausencia de estrategias preventivas y la prestación insuficiente de servicios para el abordaje de este evento(7).

Por tales motivos, el presente trabajo tiene como objetivo describir la retinopatía diabética, su clasificación y su abordaje frente al proceso de avance progresivo de la misma, desde los diferentes niveles de prevención.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la retinopatía diabética, su clasificación y su abordaje frente al proceso de avance progresivo de la misma desde los diferentes niveles de prevención.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir la definición y la clasificación de la retinopatía diabética
- Revisar el proceso de tamizaje y de diagnóstico de la retinopatía diabética
- Mostrar la epidemiología de la retinopatía diabética
- Analizar los factores de riesgo para la retinopatía diabética
- Revisar el abordaje terapéutico para la retinopatía diabética

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Revisión sistemática

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DOCUMENTAL

Se realizaron búsquedas en Pubmed, PMC y Web of Science con las siguientes frases utilizadas como términos de búsqueda MESH: “(Diabetic retinopathy identify) AND (diagnose early)”. Para Pubmed y PMC, desde el inicio se extrajeron los registros (15501 registros, desde 2009 a 2019). Para Web of Science utilizamos la herramienta de búsqueda avanzada (Retinopatía diabética AND control glucémico) (3.397 registros, desde 2009 hasta 2019). Luego se evaluó la relevancia de todos los registros según el título y el resumen. Si se consideró relevante, el artículo completo se examinó.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

RECURSOS HUMANOS:

Daniel Londoño Ocampo, Daniel Zapata Peña, Sergio Castellanos Sánchez
Mariela Borda Pérez (Asesora metodológica).

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La RD representa una patología retiniana que puede reflejar de cerca el daño microvascular en otros lechos vasculares, y se considera un indicador importante de complicaciones microvasculares. Además, el examen del fondo de ojo es una oportunidad económica y no invasiva para acceder al lecho microvascular(11).

La duración de la diabetes y el control glucémico deficiente son los factores de riesgo más importantes asociados con el desarrollo de la RD y la mayoría de las complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes, esto quedó demostrado en ensayos clínicos importantes, como “*The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC)*” han

demostrado que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia retrasa de manera efectiva el inicio y ralentiza la progresión de las complicaciones en la diabetes tipo 1, incluida la RD (12), Sin embargo, otros factores de riesgo se han asociado con la RD, como la nefropatía, la hipertensión y la dislipidemia.

La detección de RD es una herramienta importante para detectar VTDR y prevenir la ceguera. En la actualidad, aproximadamente solo el 60% de los pacientes con diabetes se someten a exámenes anuales de RD (13), sin embargo, estudios recientes han mostrado una tendencia hacia intervalos de detección de retina individualizados basados en los niveles de hemoglobina glucosilada, el tipo y la duración de la diabetes (14).

En Colombia, según estudio realizado en pacientes con diabetes tanto tipo 1 como 2 en la ciudad de Medellín, mostraron que las complicaciones oculares fueron las más frecuentes (31,8%; IC95%: 30,1 a 33,5%)(15).

En los últimos años, los mayores esfuerzos en la lucha contra la diabetes se han enfocado hacia la prevención y el tratamiento de las complicaciones crónicas. Durante 32 años del Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) y estudio de seguimiento longitudinal de la epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (EDIC), realizó fotografías retinianas a pacientes tratados y en seguimiento por intervalos de 6 meses a 4 años(16), demostrando que el tratamiento intensivo de la Retinopatía diabética retarda el inicio de las complicaciones microvasculares.

Para poder aplicar intervenciones adecuadas y oportunas es necesario conocer las características de la enfermedad y de sus complicaciones crónicas más frecuentes. Sin embargo, poco se sabe acerca de las principales complicaciones crónicas de la retinopatía diabética, su prevalencia y su evolución en Colombia(15).

Por todo lo anterior es imperativo conocer las descripciones de la retinopatía diabética, su clasificación y su abordaje frente al proceso de avance progresivo de

la misma desde los diferentes niveles de prevención, ya que permite un manejo oportuno de la enfermedad desencadenado en mejor pronóstico para el paciente.

CAPÍTULOS

1. Definición de retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular específica de la diabetes y es la principal causa de pérdida de visión en la población general en muchos países, incluida la población adulta en edad laboral y los ancianos. Por otro lado, se subdivide en: retinopatía diabética proliferativa y retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada y grave(17).

La retinopatía diabética progresa de anomalías no proliferativas leves a anomalías con proliferación vascular acelerada, caracterizadas por una mayor permeabilidad vascular. La retinopatía diabética no proliferativa moderada y grave (NPDR), está caracterizada por cierre vascular, en tanto que la retinopatía diabética proliferativa (PDR) se caracteriza por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina y superficie posterior del vítreo que conducen a fuga vascular y aumento de la presión intraocular(17).

El edema macular se caracteriza por el engrosamiento de la retina y por el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, este fenómeno anteriormente mencionado puede desarrollarse en cualquier etapa de la retinopatía(17).

Entre los factores de riesgo que se pueden asociar a la RD están: El embarazo, la pubertad, el control de la glucemia, la hipertensión y la cirugía de cataratas; los factores anteriormente mencionados no conducen a la aparición de la RD sino más bien a aceleración de estos cambios(17).

¿Cuáles son las características de retinopatía diabética?

La primera etapa patológica que se puede identificar en un examen fundoscópico es la retinopatía diabética no proliferativa, que se puede dividir en RD no proliferativa leve, moderada o grave(33). El edema macular diabético puede considerarse un subtipo particular de RD no proliferativa en el que la fuga vascular afecta a la mácula(34).

En lo referido, la RD no proliferativa pre-proliferativa o severa se caracteriza por cierres capilares y áreas no perfundidas, el hallazgo fundoscópico típico es la presencia de manchas de "algodón" y anomalías microvasculares intrarretinianas(34) (Ilustración 1).

Por otra parte, la RD proliferativa, en la que la hipoxia tiene un papel esencial, es la etapa final de la RD y su sello patognomónico es el desarrollo de la neovascularización; hallazgos como el hemovítreo (es decir, sangrado en la cavidad vítrea) y desprendimiento de retina son complicaciones avanzadas de la RD proliferativa(34).

Desarrollo de la patología

Los riesgos de perder la visión por retinopatía diabética son poco frecuentes en pacientes con diabetes tipo 1 en los primeros 3 a 5 años de curso de la enfermedad o antes de la pubertad. Durante las siguientes dos décadas, casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan retinopatía (18)

Hasta el 21% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen retinopatía en los primeros años del diagnóstico de diabetes, debido al retraso en el diagnóstico por la sintomatología inespecífica o ausente, y la mayoría desarrolla algún grado de retinopatía con el tiempo(18), la pérdida de visión debido a la retinopatía diabética resulta de varios mecanismos. La visión central, por ejemplo, puede verse afectada por el edema macular o la no perfusión capilar. Los nuevos vasos sanguíneos de PDR y la contracción del tejido fibroso que lo acompaña pueden distorsionar la retina y provocar un desprendimiento de retina traccional, produciendo pérdida de visión severa y a menudo irreversible(35). Además, los

nuevos vasos sanguíneos pueden sangrar, agregando la complicación adicional de hemorragia prerretiniana o vítrea. Finalmente, el glaucoma neovascular asociado con la PDR puede ser una causa de pérdida visual(36).

Clasificación de la retinopatía diabética

La retinopatía diabética se clasifica según los hallazgos encontrados en la evaluación de la retina, tales como: hemorragias, microaneurismas, arrasamiento venoso, entre otras(18).

En primer lugar, la retinopatía diabética no proliferativa, se subclasifica en leve, moderada y severa, cuyos criterios serán descritos más adelante. En segundo lugar, la retinopatía diabética no proliferativa se caracteriza por la ausencia de neovascularización, pudiendo tener cualquiera de las lesiones definitorias(19).

Por otra parte, la retinopatía diabética proliferativa, se caracteriza por la presencia de angiogénesis como respuesta a la isquemia presente en la retina debido al cierre de los capilares, correspondiente a la etapa más avanzada de la enfermedad(20).

El edema macular diabético puede tener un curso independiente a la retinopatía y se le considera como una complicación adicional que puede o no estar presente. En relación a la clasificación de las retinopatías de acuerdo a la presencia o ausencia del edema macular y su grado de severidad, esta puede ser: sin edema macular, edema macular sin compromiso central o edema macular con compromiso central (21).

2. Tamizaje y diagnóstico

El tamizaje de RD para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se debe hacer al momento del diagnóstico y continuar con observación rutinaria por lo menos anual, con el fondo de ojo como método de elección. Al momento del examen los

elementos que determinan el diagnóstico serán también utilizados para su clasificación de severidad de la manera siguiente:

- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve (Pocos microaneurismas <5), moderada (microaneurismas en mayor cantidad <20) grave (20 o más hemorragias en 4 cuadrantes) (22).
- Retinopatía diabética proliferativa (neovascularización definitiva y/o hemorragia vítrea)(22).

En lo relacionado con el examen de retiniano, se han aprobado diversos métodos como la oftalmoscopia, biomicroscopia o fotografías retinianas. La fotografía retiniana es un concepto nuevo que surgió como una alternativa para el cribaje de las retinopatías, ya probada en países industrializados (Estados Unidos, Australia, Reino Unido e India). Significan una ayuda invaluable en centros de atención primaria, principalmente de zonas urbanas donde el servicio de oftalmología llega escasamente(23).

El examen ya sea por medio de oftalmoscopio o cámara retiniana debe ser realizado preferentemente con dilatación pupilar y agudeza visual a todo paciente diagnosticado con diabetes mellitus, y posteriormente realizar seguimiento con la misma prueba cada 2 años; sin embargo, los pacientes con un perfil de riesgo más amplio (obesos, hipertensos, mal control glucémico, diabetes de larga data), deben realizarse el examen anualmente(21).

Un examen retiniano o fundoscópico es un término amplio que abarca tres tipos de pruebas:

- Fundoscopia directa
- Fundoscopia indirecta
- Microscopía con lámpara de hendidura

Las pruebas anteriores deben excluir otras causas de retinopatía(38), ya que estas lesiones microvasculares no son específicas de la diabetes y los niveles más leves de retinopatía son comunes en la población general y pueden estar relacionados con hipertensión, anemia y otros factores(39). De hecho, la DM2 se define por el

nivel glucémico (nivel de ayuno de 7,0 mg por dl) en el que la prevalencia de los signos de retinopatía comienza a aumentar considerablemente por encima del nivel normal de la población de aproximadamente el 10% (37).

Tamizaje clínico de la RD

Clínicamente la RD se clasifica como RD no proliferativa leve, moderada y severa y RD proliferativa. La RD proliferativa se clasificada según la ubicación de los nuevos vasos, ya sea en el disco óptico o en otro lugar(40).

La RD leve y no proliferativa se define por microaneurismas capilares y algunas hemorragias intrarretinianas de punto y mancha, estas lesiones pueden hacerse evidentes años después del inicio de la DM1, pero a menudo se ven en el momento del diagnóstico en la DM2, secundario al pobre diagnóstico precoz mencionado anteriormente(41).

A medida que la enfermedad progresa a etapas de RD no proliferativas moderadas y graves, aumenta la densidad de la lesión. La progresión de la enfermedad también se asocia con otros signos que reflejan fuga capilar, vistos como edema y exudados duros intrarretinianos, o signos que reflejan oclusión capilar asociada con daño isquémico de la capa de fibra nerviosa, vistos como manchas de algodón, dilatación venosa y anomalías microvasculares intrarretinianas(42).

La neovascularización en la retina señala la aparición de la RD proliferativa, con riesgo de hemorragia vítrea, desprendimiento de retina por tracción y neovascularización del segmento anterior del iris (rubeosis) o ángulo de la cámara anterior con aumento de la presión intraocular (glaucoma neovascular) (40).

El riesgo de progresión a RD proliferativa es proporcional a la gravedad: el 5% de la RD no proliferativa leve progresa a RD proliferativa en 1 año, en comparación con el 20% de la RD no proliferativa moderada y el 50% de la RD severa(40).

3. Epidemiología de la retinopatía diabética

Desde 1980 la prevalencia de diabetes mellitus (DM) estandarizada por edad ha aumentado en un 110% en hombres y en un 58% en mujeres, alcanzando una prevalencia global de 9% y 7.9%, respectivamente, según estudio publicado en la revista Lancet en Abril del 2016(55).

La tasa de incidencia viene en incremento junto con el crecimiento y el envejecimiento de la población, lo cual ha llevado a casi cuadruplicar el número de adultos con diabetes en todo el mundo, que ahora se estima en 422 millones y se prevé que aumenten a 629 millones en 2045(7).

La retinopatía diabética (RD) se considera la principal causa de ceguera en poblaciones económicamente activas en todo el mundo y representa una carga social y financiera significativa para los pacientes y los sistemas de salud(8). La combinación de una incidencia creciente de DM en todo el mundo(9) y el envejecimiento de las poblaciones está dando como resultado un aumento de las complicaciones relacionadas con la diabetes, incluida la RD.

Según la guía Diabetes care de 2016, se ha estimado que la prevalencia mundial de RD es del 35%, y la prevalencia de RD que amenaza la visión (VTDR) es del 10%. El VTDR puede provocar pérdida de visión si no se trata(10).

La mayor carga de DM se concentra en los países de ingresos bajos y medios (LMIC). La enfermedad ocular diabética, que resulta de niveles crónicos altos de glucosa en sangre que causan daño a los capilares retinianos, es la complicación microvascular más común de la DM e incluye: retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (DMO)(10). Un metaanálisis publicado en PubMed en octubre de 2017 recopiló datos de 288 estudios con 3 983 541 pacientes tomados de 98 países diferentes, en donde se estimaba la carga de afectación visual según las patologías oculares más prevalentes. La carga de discapacidad visual y ceguera atribuible a RD fue calculada en 2,6 millones de personas aproximadamente(56).

4. Factores de riesgo

Los estudios RACSS y RAAB realizados en Latinoamérica demostraron porcentaje de ceguera que fueran atribuibles a la retinopatía diabética, donde Brasil, Cuba, Chile y Colombia obtuvieron una prevalencia de RD de 15.9%, 9.2%, 8.5% y 1.4% respectivamente(24). Existen factores de riesgo no modificables (raza, sexo, duración de la diabetes) y modificables (nivel de glucemia, hipertensión arterial, dislipidemias) que son predisponentes para desarrollo de la complicación retiniana en pacientes con diagnóstico de DM.

La variabilidad glucémica y la hipertensión arterial han sido descritas como factores predictores de aparición de retinopatía en un periodo de 27 años de seguimiento, con valores de corte para glucosa en ayunas de 25.2 mg/dL en la variabilidad glucémica. El control de la diabetes medido por hemoglobina glicosilada arrojó un punto de corte de 7.2% para desarrollo de retinopatía diabética en el mismo lapso de tiempo estudiado; estos valores solo fueron predictivos cuando la presión arterial media es menor a 130mmHg(19).

La duración de la diabetes es probablemente el predictor más fuerte para el desarrollo y la aceleración en la progresión de la RD(32).

Entre los pacientes jóvenes con diabetes, la RD tiene prevalencia de 8% a los 3 años, del 25% a los 5 años, del 60% a los 10 años y del 80% a los 15 años. De igual forma, la prevalencia de PRD fue del 0% a los 3 años y aumentó al 25% a los 15 años (32).

La incidencia de retinopatía también aumentó con el aumento de la duración, la incidencia de 4 años de desarrollar retinopatía proliferativa en el grupo de inicio más joven aumentó de 0% durante los primeros 5 años a 27.9% durante los años 13-14 de diabetes. Después de 15 años, la incidencia de desarrollar PDR se mantuvo estable(57).

Control glicémico

Un estudio en el que se investigaban el efecto de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 1, así como la incidencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas titulado: *The retinopathy endpoints in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. Con un total de 1,441 pacientes que no tenían retinopatía al inicio del estudio (cohorte de prevención primaria) o NPDR leve a moderado (cohorte de progresión secundaria), fueron intervenidos mediante tratamiento convencional (una o dos inyecciones diarias de insulina) o manejo intensivo de diabetes con tres o más inyecciones diarias de insulina o una infusión continua de insulina subcutánea(58).

En la cohorte de prevención primaria, la incidencia acumulada de progresión en la retinopatía durante los primeros 36 meses fue bastante similar entre los dos grupos. Después de ese tiempo, hubo una disminución persistente en el grupo intensivo. La terapia intensiva redujo el riesgo medio de retinopatía en un 76% (IC 95% 62-85). En la cohorte de intervención secundaria, el grupo intensivo tuvo una mayor incidencia acumulada de progresión sostenida durante el primer año. Sin embargo, a los 36 meses, el grupo intensivo tenía menores riesgos de progresión. La terapia intensiva redujo el riesgo de progresión en un 54% (IC 95% 39-66)(59).

El efecto protector del control glucémico también ha sido demostrado para pacientes confirmados con diabetes tipo 2, en un estudio titulado:” *The United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Care (UKPDS)*”(59). Demostró que un mejor control de la glucosa en sangre redujo el riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía, y posiblemente reduce la neuropatía. La tasa general de complicaciones microvasculares disminuyó en un 25% en pacientes que recibieron terapia intensiva versus terapia convencional. El análisis epidemiológico de los datos de UKPDS mostró una relación continua entre el riesgo de complicaciones microvasculares y la glucemia, de modo que por cada disminución de punto porcentual en HbA1c (p. Ej., Del 8 al 7%), hubo una reducción del 35% en el riesgo de complicaciones microvasculares (59).

Control de presión sanguínea

El UKPDS también investigó la influencia del control estricto de la presión arterial. Un total de 1.148 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 fueron asignados al azar a un control de presión arterial menos estricto (<180/105 mmHg) y estricto (<150/85 mmHg) con el uso de un inhibidor de la ECA o un bloqueador β . Con una mediana de seguimiento de 8.4 años, los pacientes asignados a un control estricto tuvieron una reducción del 34% en la progresión de la retinopatía y un riesgo reducido del 47% de deterioro en la agudeza visual de tres líneas en asociación con una reducción de la presión arterial de 10/5 mmHg (59). Además, hubo reducciones en las muertes relacionadas con diabetes y accidentes cerebrovasculares(59).

Para determinar si el control intensivo de la presión arterial ofrece un beneficio adicional sobre el control moderado, fue realizado un estudio titulado :*The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial. Rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive)*, el estudio asignó al azar a los pacientes a un control intensivo o moderado de la presión arterial(60).

Los sujetos hipertensos, definidos como presión arterial diastólica basal de ≥ 90 mmHg, fueron asignados al azar a un control intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial diastólica de 75 mmHg) versus un control moderado de la presión arterial (objetivo de presión arterial diastólica de 80-89 mmHg). Un total de 470 pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con nisoldipina o enalapril, y fueron seguidos durante una media de 5,3 años. La presión arterial media alcanzada fue 132/78 mmHg en el grupo intensivo y 138/86 mmHg en el grupo control moderado. Aunque la terapia intensiva demostró una menor incidencia de muertes (5.5 frente a 10.7%, $P = 0.037$), no hubo diferencias entre los grupos intensivos y moderados con respecto a la progresión de la retinopatía diabética y la neuropatía(61).

El estudio titulado: *Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Depend Diabetes (EUCLID)*, diseñado para determinar si los inhibidores de la ECA (Angiotensin converting enzyme inhibitors) pueden retrasar la progresión de la nefropatía en

pacientes sin hipertensión, investigó el efecto de lisinopril en la RD. Los pacientes elegibles no eran hipertensos, y eran normo albuminúricos (85%) o microalbuminúricos(15%)(62).

La proporción de pacientes con retinopatía al inicio del estudio fue similar, pero los pacientes asignados a lisinopril tuvieron una HbA1c (Hemoglobina glicosilada) significativamente más baja al inicio del estudio. El tratamiento redujo el desarrollo de la retinopatía, pero puede deberse a su efecto reductor de la presión en pacientes con hipertensión no detectada, y no directamente a la disminución en la hemoglobina glucosilada. Estos hallazgos deben confirmarse antes de que se puedan recomendar cambios en la práctica clínica(63).

La predisposición genética sigue siendo terreno desconocido en cuanto a la retinopatía diabética, sin embargo, se ha encontrado correlación entre el fenotipo de HLA DR4 + DR3 + y el mayor riesgo de retinopatía diabética proliferativa(25); el gen para el factor de crecimiento endotelial es el más estudiado hasta el momento, y se piensa que ciertos polimorfismos de nucleótidos únicos están implicados tanto como factores de riesgo como factores protectores(26).

5. Atención y tratamiento de complicaciones

Al ser una entidad irreversible, las recomendaciones para el tratamiento de la retinopatía se basan en la prevención primaria, donde son protagonistas el control glucémico, el control de las cifras tensionales y el control de los estados hiperlipémicos(27).

El abordaje terapéutico para la retinopatía ha evolucionado con el paso de los años, inicialmente en la década de los 70 cuando se propuso la vitrectomía como tratamiento efectivo de la retinopatía diabética, se vislumbró un mejor pronóstico para dicha entidad, el cual incrementa sustancialmente a medida que se mejoran los instrumentos y las técnicas quirúrgicas y se tiene un mayor conocimiento sobre la enfermedad. Otro pilar importante en el tratamiento se edificó con la llegada de los anti-angiogénicos como el Avastin(28).

Otro suceso en la terapéutica macular, es la terapia con láser, la cual demuestra algo de utilidad, pero su efecto es temporal y se discute si es costo-efectivo. De manera similar, las inyecciones intraoculares con corticoides proveen un efecto beneficioso temporal, con el riesgo de poder presentar ceguera paradójica por aumento de la presión intraocular y subsiguiente formación de cataratas(29).

En cuanto a complicaciones graves de la retinopatía diabética, el desprendimiento de retina traccional con compromiso macular es indicación para vitrectomía(30).

Sin embargo, el pronóstico post-operatorio de estos pacientes es impreciso, por lo cual no siempre se verán beneficiados del procedimiento quirúrgico y en algunos casos resultará en la pérdida total de la visión. En estos casos, el electrorretinograma ha demostrado tener una alta sensibilidad para detectar que pacientes no se beneficiarían de facovitrectomía para mejorar la agudeza visual(30).

Manejo para la retinopatía diabética

En principio, el control médico sistémico es crítico para todos los pacientes con DM con y sin RD, las recomendaciones incluyen el mantenimiento del control glucémico de la hemoglobina A1c inferior al 7,0%, el tratamiento de la hipertensión sistémica y la dislipidemia(64).

El PRP con láser se considera el pilar principal del tratamiento para PDR y también se puede considerar para ciertos pacientes de alto riesgo con NPDR grave. Esto incluye factores como el cumplimiento deficiente del seguimiento, la extracción inminente de cataratas o el embarazo y el estado del ojo contralateral (p. ej., RD ciego o avanzado en el ojo contralateral)(65).

Cada vez hay más pruebas de ensayos clínicos que demuestran que las inyecciones anti-VEGF son un tratamiento seguro y eficaz de la PDR durante al menos 2 años. Esto se ha demostrado para el ranibizumabe y aflibercepte, pero otros agentes anti-VEGF intravítreos como el bevacizumabe también parecen ser efectivos contra la neovascularización retiniana(66).

Para configuraciones de recursos bajos o intermedios, las recomendaciones para la administración generalmente son similares a las de configuraciones de recursos altos. Cuando los recursos lo permitan, el PRP debe considerarse la opción preferida de tratamiento de NPDR grave y todas las etapas de la PDR. El enfoque PRP contemporáneo utiliza láser de pulso corto de 20 a 30 ms con quemaduras de tratamiento de 2000 a 4000 dependiendo del grado / gravedad de la PDR(67).

Tratamiento del edema macular diabético

Se ha determinado la fotocoagulación con láser focal o de cuadrícula como un tratamiento eficaz para el edema macular clínicamente significativo, un término definido por el grupo de Estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano basado en el examen clínico del fondo del ojo(68).

Aunque el edema macular clínicamente significativo sigue siendo utilizado ampliamente, las pautas recomiendan que el DME se clasifique en: DME que involucra al centro y no al centro, de acuerdo con los hallazgos clínicos y los resultados de (Tomografía de coherencia óptica) OCT donde estén disponibles(69).

Se puede mantener en observación a los pacientes con EMD que no involucra el centro hasta que haya progresión hacia la afectación central, o se puede realizar un láser focal para tratar los microaneurismas con fugas si el EMD amenaza la fovea, de acuerdo con el enfoque focal modificado del estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano o protocolo de fotocoagulación con láser de cuadrícula. No se debe aplicar tratamiento a las lesiones cercanas a 300 a 500 μ m al centro de la mácula(69).

Tratamiento del edema macular diabético que afecta a el centro de la retina: con agentes esteroideos anti-vasculares y factor de crecimiento endotelial.

En los últimos años, se ha demostrado que la administración intravítrea de agentes anti-VEGF es un estándar de atención con resultados favorables para prevenir la pérdida de visión en pacientes con EMD, el cual debe ser considerado por países con altos recursos(53).

Cuando el paciente busca tratamiento con EMD central y buena agudeza visual (mejor que 6/9 o 20/30), son posibles 3 opciones de tratamiento y actualmente se están evaluando en un ensayo clínico en curso: seguimiento cuidadoso con tratamiento anti-VEGF solo para empeoramiento de DME; inyecciones intravítreas anti-VEGF; o fotocoagulación láser focal o de rejilla con anti-VEGF, si es necesario. Cuando el paciente demuestra DME que involucra al centro y pérdida de visión asociada (6/9 o 20/30 o peor), tratamiento intravítreo anti-VEGF con ranibizumabe (Lucentis; Novartis, Suiza) 0.3 o 0.5 mg, bevacizumabe (Avastin; Roche, Suiza) 1.25 mg, o aflibercepte (Eylea; Bayer, Alemania) ,se puede considerar una terapia de 2 mg(70).

El tratamiento con aflibercepte puede proporcionar los mejores resultados visuales durante 1 año, especialmente en ojos con agudeza visual basal de 6/15 (20/50) o peor. Sin embargo, a los 2 años de terapia, los ojos tratados con ranibizumabe logran resultados visuales similares a los que reciben aflibercepte. El tratamiento con bevacizumabe proporciona resultados visuales similares a los de los otros 2 agentes en los ojos con una discapacidad visual leve al inicio del estudio (20 / 32-20 / 40), pero no es tan eficaz para reducir el engrosamiento de la retina como el tratamiento con aflibercepte o ranibizumabe(71).

Aunque existen diferentes regímenes de tratamiento, las pautas recomiendan un régimen que incluye el inicio de inyecciones de dosis de carga mensuales, seguidas de la interrupción del tratamiento y la reiniciación basada en la estabilidad visual y los hallazgos de OCT . Los pacientes deben ser monitoreados casi mensualmente con OCT para considerar la necesidad de tratamiento. Por lo general, el número de inyecciones es de 6 a 8 en el primer año, 2 a 3 durante el segundo año, 1 a 2 durante el tercer año y 0 a 1 en el cuarto y quinto año de tratamiento(71).



Ilustración 1 .Fotografía digital del fondo de ojo que demuestra retinopatía diabética no proliferativa moderadamente grave. Esta imagen monocroma exhibe microaneurismas, hemorragias retinianas, anomalías microvasculares intrarretinianas, manchas de algodón

Tomado de: Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. Am J Ophthalmol. 2002;134(2):204–13.

Tabla 1. Clasificación internacional de retinopatía diabética y edema macular diabético, tomada de: (53)

Enfermedad	Hallazgos observables en oftalmoscopia dilatada *
Retinopatía diabética	
No hay RD aparente	Sin anomalías
RD no proliferativa leve	Solo microaneurismas

RD proliferativa moderada	no	Microaneurismas y otros signos (p. Ej., Hemorragias de punto y mancha, exudados duros, manchas de algodón), pero RD no proliferativa grave
RD proliferativa grave	no	RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes: hemorragias intrarretinianas (≥ 20 en cada cuadrante); cuentas venosas definidas (en 2 cuadrantes); anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante); y sin signos de retinopatía proliferativa
Proliferative RD		RD no proliferativa grave y 1 o más de los siguientes: neovascularización, hemorragia vítrea / prerretiniana
Edema macular diabético		
No DME		Sin engrosamiento de la retina o exudados duros † en la mácula
DME que no involucra al centro	no	Engrosamiento de la retina en la mácula que no involucra la zona central del subcampo que tiene 1 mm de diámetro
DME involucrado en el centro		Engrosamiento de la retina en la mácula que involucra la zona central del subcampo que tiene 1 mm de diámetro

DME = edema macular diabético; RD = retinopatía diabética.*

Hallazgos clínicos según lo informado y observado de la oftalmoscopia dilatada realizada para RD y oftalmoscopia estereoscópica binocular dilatada para DME.

† Los exudados duros son un signo de edema macular actual o previo. El edema macular diabético se define como engrosamiento de la retina, y esto requiere una evaluación tridimensional que se realiza mejor mediante un examen dilatado con biomicroscopía con lámpara de hendidura, fotografía estéreo de fondo de ojo o ambas.

Tomado de: Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: Subgroup analysis of the MEAD study. BMC Ophthalmol. 2015 Oct 30;15(1).

CONCLUSIONES

El tener un control de los factores de riesgo puede conllevar a mejores pronósticos para los pacientes con RD. El estándar actual de atención para el manejo de estos trastornos relacionales es principalmente en la terapia con láser, que es inherentemente destructiva y asociada a efectos secundarios inevitables y no universalmente efectiva en la reversión de la pérdida visual. Por lo tanto, también han surgido nuevos enfoques, como el uso de la administración intraocular de agentes anti-VEGF y corticosteroides en ojos seleccionados. Sin embargo, los médicos y oftalmólogos deben ser conscientes no solo de los beneficios aparentes sino también de los riesgos potenciales asociados con estas nuevas terapias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein BEK. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. In: *Ophthalmic Epidemiology*. 2007. p. 179–83.
2. Piyasena MMPN, Yip JLY, MacLeod D, Kim M, Gudlavalleti VSM. Diagnostic test accuracy of diabetic retinopathy screening by physician graders using a hand-held non-mydratic retinal camera at a tertiary level medical clinic. *BMC Ophthalmol*. 2019 Apr 8;19(1).
3. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998 Jun 1;105(6):998–1003.
4. Galvis Ramírez Virgilio, Rey Serrano Juan José, Rodríguez Villamizar Laura Andrea, Serrano Calderón Carolina, Tello Hernández Alejandro. Vista de Prevalencia de ceguera en el departamento de Santander - Colombia. *medunab* [Internet]. 2009 [cited 2019 Nov 14];12:66–73. Available from: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/32/30>
5. Márquez González H, Jiménez-Báez Valeria, Márquez-González H, Bárcenas-Contreras R, Morales-Montoya C, Espinosa-García Fatima. Early diagnosis of diabetic retinopathy in primary care. Vol. 46, *Colombia Médica*. Ene; 2015.
6. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI, Wiggs JL. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jan;132(1):96–107.
7. Cavan D, Makaroff L, da Rocha Fernandes J, Sylvanowicz M, Ackland P, Conlon J, et al. The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jul 1;129:16–24.
8. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40:S88–98.
9. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):161–75.
10. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016 Sep 1;39(9):1643–9.
11. Grunwald JE, Alexander J, Ying GS, Maguire M, Daniel E, Whittock-Martin R, et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Arch Ophthalmol*. 2012 Sep;130(9):1136–44.
12. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive Diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in

- patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015 Feb 1;64(2):631–42.
13. Diabetic Retinopathy PPP - Updated 2017 - American Academy of Ophthalmology [Internet]. [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>
 14. Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1507–16.
 15. Perrasse AV, Abad SB, Faciolince S, Hernández N, Maya C, Parra L, et al. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2006 Dec;20(6):393–402.
 16. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Grou. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307–16.
 17. Tarr JM, Kaul K, Wolanska K, Kohner EM, Chibber R. Retinopathy in diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2013 Aug 1;771:88–106.
 18. Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RF dos, Massote P, Galvão D, et al. Retinopatía diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Apr;49(2):217–27.
 19. Rodríguez AHPOMTMM del CRCMLPJEM. Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética. *Rev Cuba Oftalmol* [Internet]. 2011 [cited 2019 Nov 15];12(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762011000100009&script=sci_arttext&lng=en
 20. Damico -Rua FM, Ribeiro B, Damico FM. Angiogenesis and retinal diseases Endereço para correspondência. Vol. 70, *Arq Bras Oftalmol*. 2007.
 21. de Azeredo Ramalho LH, de Ávila MP, de Moraes Júnior HV, de França Damasceno E. Edema macular diabético subclínico e retinopatía diabética não proliferativa leve - correlação de dados com o analisador de espessura da retina (RTA). *Arq Bras Oftalmol*. 2009 Jul;72(4):503–8.
 22. Laclé Adriana, Mora Carlos MG-C. Tamizaje de retinopatía diabética en diabéticos tipo 2 en un área de salud del área metropolitana. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2002 [cited 2019 Nov 15];44(2). Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022002000200005
 23. Moises Arthur, Angélica; Iano, Yuzo; Dotto Turuda, Patrícia; Larico, Roger Fredy; Arthur R. TÉCNICAS DE ANÁLISE DA RETINA HUMANA: REVISÃO

BREVE SOBRE OS RECURSOS E AS RENOVAÇÕES PROPEDEÚTICAS DISPONÍVEIS À PREVENÇÃO E O DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS COMPLICAÇÕES VASCULARES DA RETINA ASSOCIADAS ÀS DOENÇAS SISTÊMICAS. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas* [Internet]. 2011 [cited 2019 Nov 15];15(4):131–45. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/260/26022135010.pdf>

24. Carrillo-Alarcón LC, López-López E, Hernández-Aguilar C, Martínez-Cervantes JA. Prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Hidalgo, México. *Rev Mex Oftalmol*. 2011;85(3):142–7.
25. Ruiz JS. Importancia de la genética en la enfermedad cardiovascular: Control global del riesgo cardiometabólico. Ediciones Díaz de Santos; 2012.
26. Pacheco-Romero José; Huerta Doris; Acosta Oscar; Cabrera Santiago; Vargas Marlene. Polimorfismo en el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su asociación con la preeclampsia. *An la Fac Med* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Nov 15];75. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000200005
27. Lenier Pablo Leon Baryolo, Isvel Peron Carmenates MSO. Tratamiento para la Diabetes Mellitus tipo 2 con Retinopatía: tipos y combinaciones -. *Dialnet* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 15];3(4):552–60. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6756295>
28. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. Vol. 41, *Annals of Pharmacotherapy*. 2007. p. 614–25.
29. Lonngi-Ardila M, Duque-Ramírez JJ, Infante de Germán-Ribón R, Rodríguez-Alvira FJ, Lewis AJ MI. Edema macular y retinopatía diabética en la atención primaria. *Rev Médica MD* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 15];2014–220. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77513>
30. Béjar-Cornejo F, Robredo-Torres V. Electrorretinograma estandarizado en pacientes sometidos a vitrectomía por retinopatía diabética proliferativa avanzada. *Rev Mex Oftalmol*. 2014 Jan 1;88(1):16–9.
31. Ulbig MW, Kollias AN. Diabetische Retinopathie: Frühzeitige Diagnostik und Effiziente Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2010 Feb 5;107(5):75–84.
32. Klein R, Klein BEK, 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(4):527–32.
33. Aaberg TM, Abrams GW. Changing Indications and Techniques for

- Vitreotomy in Management of Complications of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1987;94(7):775–9.
34. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(1):16012. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>
 35. American Diabetes Association. Screening for Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2019 Nov 15];20(Supplement_1):S28–30. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.20.1.S28>
 36. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):204–13.
 37. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008;371(9614):736–43.
 38. Raymond NT, Barnett AH, Varadhan L, Kumar S, Reynold DR, O'Hare JP, et al. Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of south asian ethnicity compared with white Europeans in the community. *Diabetes Care*. 2009 Mar;32(3):410–5.
 39. Grosso A, Cheung N, Veglio F, Wong TY. Similarities and differences in early retinal phenotypes in hypertension and diabetes. Vol. 29, *Journal of Hypertension*. 2011. p. 1667–75.
 40. Wilkinson C., Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* [Internet]. 2003 Sep [cited 2019 Nov 15];110(9):1677–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642003004755>
 41. Sim DA, Keane PA, Rajendram R, Karampelas M, Selvam S, Powner MB, et al. Patterns of Peripheral Retinal and Central Macula Ischemia in Diabetic Retinopathy as Evaluated by Ultra-widefield Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Nov 15];158(1):144-153.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414001639>
 42. Cheung Ning, Mitchell Paul, YinWong Tien. Diabetic retinopathy. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 15];376(9735):124–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609621243?via%3Dihub>
 43. Singer DE. Screening for Diabetic Retinopathy. *Ann Intern Med* [Internet].

- 1992 Apr 15 [cited 2019 Nov 15];116(8):660. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-116-8-660>
44. Javitt JC. Cost-Effectiveness of Detecting and Treating Diabetic Retinopathy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2019 Nov 15];124(1_Part_2):164. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-124-1_Part_2-199601011-00017
 45. Rohan TE, Frost CD, Wald NJ. Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: A quantitative assessment. *Br Med J*. 1989;299(6709):1198–201.
 46. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: A report by the American Academy of Ophthalmology. Vol. 111, *Ophthalmology*. 2004. p. 1055–62.
 47. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Blake B, Rynne M, Conlin PR, 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.
 48. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica* [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2019 Nov 15];1–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/502387>
 49. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy : A meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2011 Apr;129(4):435–44.
 50. Scanlon PH. Article Commentary: The English national screening programme for sight-threatening diabetic retinopathy. *J Med Screen* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Nov 15];15(1):1–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/jms.2008.008015>
 51. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, Olson JA, Leese GP, Black MW, et al. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(6):790–5.
 52. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015 Sep 1;19(74):1–116.
 53. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. Vol. 125, *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1608–22.

54. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: Subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015 Oct 30;15(1).
55. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027).
56. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli M V., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2017 Dec 1;5(12):e1221–34.
57. Fong AHC, Lai TYY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Vol. 8, *Clinical Interventions in Aging*. 2013. p. 467–83.
58. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *American Academy of Ophthalmology* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 Nov 15];102(4):647–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7724182>
59. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2019 Nov 15];25(Supplement 1):S28–32. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.25.2007.S28>
60. Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ, et al. The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial. Rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *Online J Curr Clin Trials* [Internet]. 1993 Nov 24 [cited 2019 Nov 17];Doc No 104:[6250 words; 128 paragraphs]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8305994>
61. Zhang X, Fan F, Huo Y, Xu X. Identifying the optimal blood pressure target for ideal health. *J Transl Intern Med*. 2016 Dec 5;4(1):1–6.
62. Chaturvedi Nish. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* [Internet]. 1997 Jun 21 [cited 2019 Nov 17];349(9068):1787–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269212>
63. Chaturvedi Nish, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes*

Mellitus. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Jan 3 [cited 2019 Nov 15];351(9095):28–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9433426>

64. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar 1;40(3):412–8.
65. Riaskoff S. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1981;Vol. 197:9–17.
66. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 3;389(10085):2193–203.
67. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Turner GS, Stanga PE. Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. *Eye*. 2011;25(11):1447–56.
68. Relhan N, Flynn HW. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. Vol. 28, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 205–12.
69. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007 Apr;125(4):469–80.
70. Karaçorlu M, Hocaoğlu M, Arf S, Ersöz MG, Sayman Muslubaş I. Risk-based Algorithm-guided Treatment Protocol for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Turkish J Ophthalmol*. 2019 Oct 24;49(5):258–69.
71. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: A patient-centric approach. *Eye*. 2012 Apr 1;26:S1–16.