

# Retinopatía diabética:

## más que una complicación microvascular

David J. Rodríguez Rodríguez\*

\*Médico Internista. Profesor Asistente de la Cátedra de Clínica Médica "B" de la Escuela de Medicina "J. M. Vargas" de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

E-mail: davidrodriguez63@gmail.com

Recibido: 11/11 2009

Aceptado: 04/04/2010

## Resumen

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en la población adulta. En la actualidad, se tiende a considerar a la RD como el resultado de la neurodegeneración retiniana y de las complicaciones microvasculares. Adicionalmente, los trastornos metabólicos sistémicos y cardiovasculares juegan un importante papel en el desarrollo y la progresión de la RD y en especial, del edema macular (EM). Cuando se consideran en conjunto los cambios retinianos y los sistémicos, nos encontramos frente a un cuadro de inflamación crónica. Gracias a estos nuevos hallazgos en la fisiopatología de la RD se han venido desarrollando nuevas intervenciones terapéuticas para prevenir o retrasar su aparición, así como para tratar de reducir el gran número de pacientes con pérdida de la visión.

**Palabras claves:** retinopatía diabética, edema macular, neurodegeneración retiniana, inflamación crónica, pérdida de la visión.

## Abstract

The diabetic retinopathy (DR) is the most frequent cause of new cases of blindness in the adult population. Currently, it tends to consider to the DR as the result of the retinal neurodegeneration and of the microvascular complications. Additionally, systemic metabolic and cardiovascular disorders play an important role in the development and progression of the DR and especially, of the macular edema (ME). When retinal and systemic changes are considered as a whole, we find us set against a picture of chronic inflammation. Thanks to these new finds in the pathophysiology of the DR new therapeutic interventions have been developed to prevent or to delay the onset of DR, as well as for try to reduce the great number of patients with loss of vision.

**Keywords:** diabetic retinopathy, macular edema, retinal neurodegeneration, chronic inflammation, loss of vision.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye una enfermedad metabólica producida por la deficiencia total o parcial de secreción de insulina, la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona o ambos, que cursa con cifras elevadas de glicemia<sup>1</sup>.

Para la Federación Internacional de Diabetes (IDF), en el año 2006 se calculaban 246 millones de personas con DM alrededor del mundo, constituyendo un 6% de la población mundial entre 20 a 79 años. Las proyecciones para el año 2025 consideran que estas cifras aumentarán

a unos 380 millones de personas con DM, representando una prevalencia del 7,3%. En el área de Sur y Centroamérica, para el 2006, se estimaban unos 16,2 millones de personas con DM con edades entre 20 a 79 años (prevalencia=6,0%) y se proyecta que este número se duplique para el año 2025 (32,7 millones, prevalencia=9,0%)<sup>2</sup>.

Las estimaciones de otras organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) no difieren mucho de las de la IDF. La OMS considera que para el 2030

existirán 366 millones de personas con DM a nivel mundial y 32,96 millones en la región de Latinoamérica y el Caribe<sup>3</sup>. Para la OPS, el número de personas con DM en América Latina y el Caribe para el año 2025 será de aproximadamente 40 millones<sup>4</sup>.

Ya desde el año 1829, cuando el Dr. José María Vargas hizo la primera descripción de un caso de DM en Venezuela<sup>5</sup>, se ha mostrado un gran interés por esta patología en nuestro medio. Pero a pesar de ello, la información de la morbilidad de DM y sus complicaciones en el país no representa la verdadera dimensión de la situación de la DM en Venezuela<sup>6</sup>. La OPS estimaba la prevalencia de DM en nuestro país en el año 2000 entre 5,1% y 6,0% y la considera la segunda causa de morbilidad en la población venezolana mayor o igual a 60 años. La vigilancia epidemiológica de la DM se dificulta por la existencia de muchos casos en etapas asintomáticas o subclínicas<sup>4,7</sup>. Para el año 2006, la DM representó la sexta causa de mortalidad general y en el grupo etario de 45 a 64 años constituyó la tercera<sup>8</sup>.

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en la población adulta de 20 a 74 años. Durante las dos primeras décadas de la enfermedad, casi todos los pacientes con DM tipo 1 y más del 60% de los diabéticos tipo 2 presentan retinopatía. En el Estudio Epidemiológico de Retinopatía Diabética de Wisconsin (WESDR), 3,6% de los pacientes menores de 30 años (DM tipo 1) y 1,6% de los mayores de 30 años (DM tipo 2) presentaban ceguera legal. En el grupo de pacientes más jóvenes la causa de la ceguera fue la RD en un 86% de los casos y en el grupo de los mayores la RD se involucró en la tercera parte de los casos de ceguera<sup>9</sup>.

#### Clasificación de la retinopatía diabética:

Al realizar la oftalmoscopia directa con dilatación pupilar podemos encontrar tres formas de presentación de la RD, que son: no proliferativa (RDNP), proliferativa (RDP) y edema macular (EM)<sup>10</sup>.

En la RDNP, las alteraciones que se presentan no pasan de la membrana limitante interna, están confinadas a la retina. Se caracteriza por presentar microaneurismas (Figura 1), hemorragias intraretinianas profundas, edema retiniano, exudados duros (Figura 2), "rosarios venosos" (dilataciones y cambios de las paredes venosas) (Figura 3), anomalías intraretinianas microvasculares (IRMA) (Figura 4), ocasionalmente, microinfartos retinianos que se expresan como exudados blandos, cambios arteriolas y zonas de bloqueo capilar.

Figura 1. Retinopatía diabética: Microaneurismas



Figura 2. Retinopatía diabética: Hemorragias profundas y superficiales, exudados duros y blandos



Figura 3. Retinopatía diabética: "Rosarios venosos"



Figura 4. Retinopatía diabética: Anomalías intraretinianas microvasculares (IRMA)



El elemento más importante y que define la RDP es la neovascularización (Figura 5). La isquemia retiniana producida por la oclusión vascular lleva a la formación de nuevos vasos con características muy particulares. Estos neovasos son delgados canales con endotelio, carentes de contractilidad, muy frágiles y sin barrera hemato-retiniana, por lo que se pueden romper y filtrar componentes de la sangre al espacio intersticial de la retina. También, la isquemia retiniana libera factores bioquímicos que estimulan la formación de tejido colágeno fibroso que supera la membrana limitante interna, pudiendo producir tracción y desprendimiento retiniano. Toda esta "proliferación extraretiniana" se acompaña de edema tisular, hemorragias vítreas (Figura 6) o preretinianas (Figura 7), además del desprendimiento de retina (Figura 8). En las formas avanzadas de RDP los neovasos pueden dificultar el drenaje del humor acuoso, produciendo glaucoma de muy mal pronóstico.

El EM es la causa más común de ceguera en los pacientes diabéticos y está presente tanto en la RDNP como en la RDP (Figura 9). La microangiopatía que se observa en la DM aumenta la permeabilidad capilar, produciendo salida de líquido y engrosamiento de la retina cercana a los vasos filtrantes. Dependiendo del compromiso de la fovea centralis, el EM se clasifica en Clínicamente Significativo, si la agudeza visual está disminuída o Clínicamente No significativo, cuando la visión es normal.

Figura 5. Retinopatía diabética proliferativa: Neovascularización

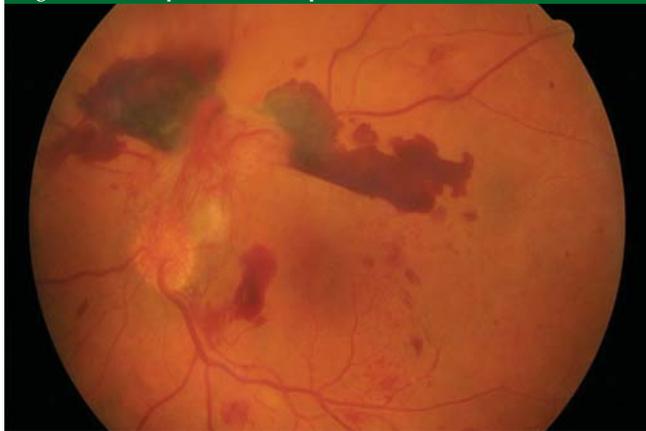


Figura 6. Retinopatía diabética: Hemorragia vítrea

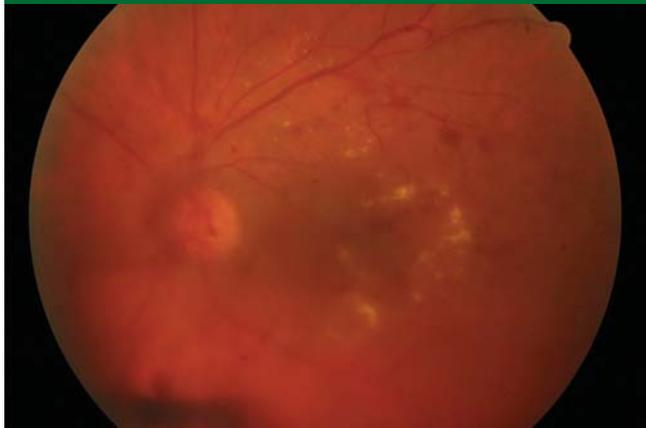


Figura 7. Retinopatía diabética: Hemorragia preretiniana



Figura 8. Retinopatía diabética: Desprendimiento de retina

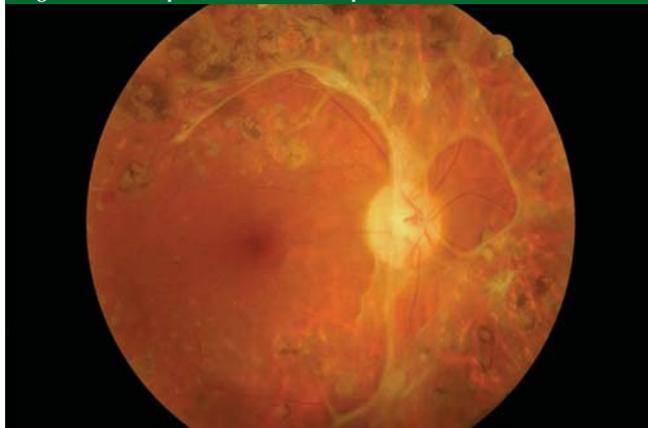


Figura 9. Retinopatía diabética: Edema macular



De acuerdo a los criterios de la escala de severidad internacional de retinopatía y edema macular diabético modificada del "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group" (ETDRSRG)<sup>11</sup>, podemos clasificar la RD y el EM de la siguiente forma (Tablas 1 y 2):

Tabla 1. Escala internacional de severidad de la retinopatía diabética (RD)	
Nivel de severidad propuesto	Hallazgos a la oftalmoscopia directa con dilatación pupilar
Ausencia de RD aparente	Sin alteraciones
RD no proliferativa leve (Figura 10)	Sólo microaneurismas
RD no proliferativa moderada (Figura 11)	Más que en la leve pero menos que en la severa
RD no proliferativa severa (Figura 12)	Cualquiera de los siguientes: 20 ó más hemorragias intraretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes. Deformidades venosas evidentes en al menos dos cuadrantes. IRMA en al menos un cuadrante, sin neovascularización.
RD proliferativa (Figura 5)	Uno o más de los siguientes: Neovascularización Hemorragia pre-retiniana o vítrea

IRMA = anomalías intraretinianas microvasculares

Tabla 2. Escala internacional de severidad del edema macular diabético (EMD):	
Nivel de severidad propuesto	Hallazgos a la oftalmoscopia directa con dilatación pupilar
Ausencia de EMD	No hay aumento de grosor de la retina o exudados duros en el polo posterior
Presencia de EMD	Hay aumento de grosor de la retina o exudados duros en el polo posterior
Si hay EMD, se puede clasificar de la siguiente forma:	
Nivel de severidad propuesto	Hallazgos a la oftalmoscopia directa con dilatación pupilar*
EMD leve	Cierto grado de aumento de grosor de la retina o la presencia de exudados duros en el polo posterior, pero distantes del área macular
EMD moderado	Aumento de grosor de la retina o la presencia de exudados duros cerca del área macular, pero sin involucrar el centro de la mácula
EMD severo	Aumento de grosor de la retina o exudados duros en el centro de la mácula

\*Los exudados duros son signos de edema macular previo o actual. EMD se define como el aumento de grosor de la retina y se requiere de una evaluación tridimensional de la misma, que se puede hacer a través de la pupila dilatada mediante una biomicroscopia con lámpara de hendidura y/o fotografía estereoscópica del fondo del ojo.

### Retinopatía diabética y neurodegeneración retiniana:

La disfunción microvascular de la retina en la DM, como mencionamos anteriormente, se expresa clínicamente por hemorragias, microaneurismas, exudados, edema macular, oclusión capilar y neovascularización. Estos hallazgos son detectables oftalmoscópicamente debido al contraste de la sangre y los exudados lipídicos sobre la retina transparente. Por todos estos elementos se ha asumido que la RD es solamente una alteración microvascular. En la actualidad, se tiende a considerar que la RD es el resultado de la neurodegeneración retiniana y de las complicaciones microvasculares. Adicionalmente, los trastornos metabólicos sistémicos y cardiovasculares

juegan un importante papel en el desarrollo y la progresión de la RD y en especial, del EM. Cuando se consideran en conjunto los cambios retinianos y los sistémicos, nos encontramos frente a un cuadro de inflamación crónica<sup>12,13,14</sup>.

Para poder entender mejor el término neurodegeneración es importante revisar cómo está formada la retina (Figura 13) y describir los cambios que se observan en las diferentes estructuras retinianas en la DM. En la retina encontramos cuatro grandes grupos celulares: vasculares, macrogliales, neuronas y microgliales.

Figura 10. Retinopatía diabética no proliferativa leve



Figura 11. Retinopatía diabética no proliferativa moderada



Figura 12. Retinopatía diabética no proliferativa severa

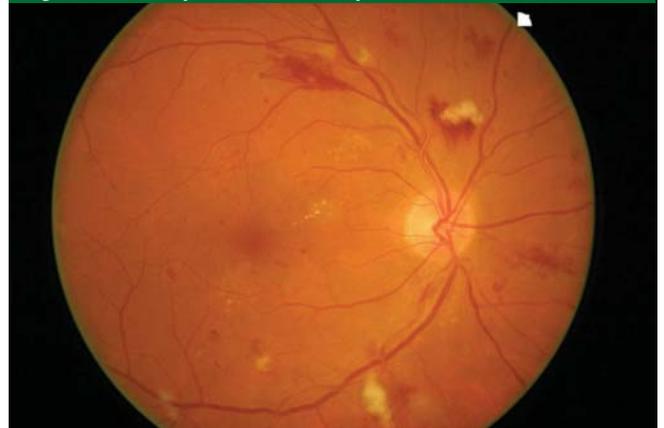
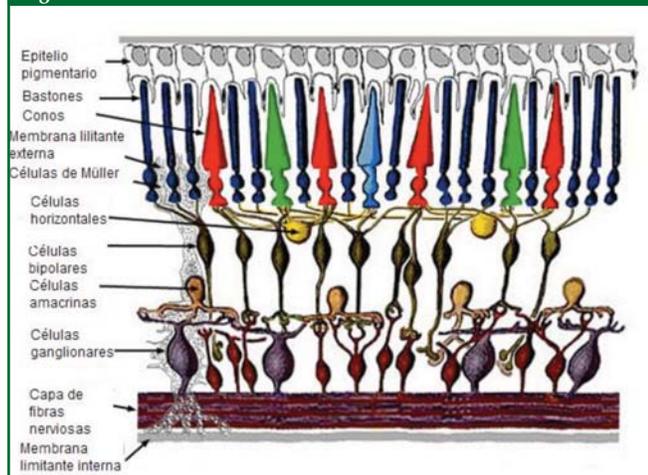


Figura 13. Estructura de la retina



Las células vasculares están representadas por las células endoteliales y los pericitos. Los pericitos son células musculares lisas de capilares, que regulan el flujo vascular retiniano mediante su contracción y relajación. Las células endoteliales están encargadas de funciones hemostáticas y constituyen la barrera hemato-retiniana. Esta última mantiene separados los elementos neuronales de la retina de la circulación general, para protegerlos de las células inflamatorias y sus productos citotóxicos, permitiendo de esta forma que la retina regule su composición química extracelular, en especial la de los iones involucrados en la actividad de las neuronas<sup>15</sup>. Esta barrera funcional ha sido ubicada a nivel de las estrechas uniones entre las células endoteliales adyacentes, ya que se había observado previamente que el endotelio vascular retiniano presentaba pocas vesículas transportadoras de fluidos<sup>16</sup>. Estudios recientes han demostrado que estas estrechas uniones del endotelio vascular están constituidas por un ensamblaje de proteínas únicas<sup>15,17</sup>. Dos de estas proteínas, la ocludina y las claudinas, se disponen hacia la membrana plasmática y se encargan de regular el flujo de solutos y líquidos entre las células endoteliales. Otras proteínas, zonula occludens-1, zonula occludens-2, zonula occludens-3, simplekina, 7H6 y cingulina, se encuentran en la periferia del citoplasma y son las responsables de organizar las uniones del endotelio vascular retiniano.

Estudios realizados por el "Penn State Retina Research Group" han demostrado que la diabetes inducida experimentalmente reduce los niveles de ocludina en las uniones de las células endoteliales retinianas y causa desorganización de las mismas en arteriolas y capilares<sup>18,19</sup>. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) induce cambios similares en la expresión de estas proteínas y aumenta la permeabilidad vascular a través de la activación de la protein quinasa PKC  $\beta$ <sup>20,21,22</sup>. Pacientes con RD los niveles de VEGF se encuentran elevados en los humores vítreo y acuoso<sup>23</sup>. Probablemente, el EM se produzca en gran medida debido al aumento de la permeabilidad vascular causada por el efecto del VEGF sobre

las proteínas de las uniones del endotelio vascular. Se ha visto que el uso de anti-VEGF como pegaptanib mejora la agudeza visual de los pacientes con EM, disminuyendo el espesor de la retina central y la neovascularización<sup>24</sup>. También, otras citocinas como IGF-1 y bFGF podrían estar involucradas, aunque su papel en la RD todavía no se conoce con certeza. Nuevos estudios sugieren que la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral están involucrados en la RD<sup>25,26</sup>.

El segundo grupo de células retinianas está representado por las células macrogliales, células de sostén que regulan el metabolismo retiniano y modulan la función de las neuronas y los vasos sanguíneos<sup>27</sup>. En este grupo celular encontramos las células de Müller y los astrocitos. Las primeras abarcan todo el espesor de la retina desde el epitelio pigmentario hasta la membrana limitante interna y son las responsables de la regulación del metabolismo del glutamato, el balance iónico extracelular y la función neuronal. Los astrocitos se limitan a la capa de fibras nerviosas, envolviendo con sus prolongaciones vasos sanguíneos y células ganglionares. En conjunto, las células de Müller y los astrocitos integran las actividades vasculares y neuronales en la retina, jugando un importante rol en la formación y mantenimiento de la barrera hemato-retiniana.

Los astrocitos están involucrados en la expresión de proteínas de las uniones del endotelio vascular. En la DM de reciente aparición, se ve que los astrocitos sufren cambios importantes<sup>19,28</sup>, disminuyendo la expresión de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) de los filamentos intermedios de estas células. Después de la administración de insulina por 48 horas se aprecia una recuperación parcial de esta disminución. Estos hallazgos sugieren que al comprometerse la función de los astrocitos también se producen cambios vasculares retinianos como un aumento de la permeabilidad y disminución del flujo sanguíneo.

Las células de Müller también se alteran en la DM, involucrándose en la formación de membranas epiretinianas en la RDP<sup>29</sup>. Estas células se afectan mucho antes de que la RDNP sea clínicamente evidente. Las células de Müller expresan más GFAP que los astrocitos<sup>30</sup>, haciendo que se comprometa la conversión de glutamato (tóxico para las células) en glutamina (no tóxico) debido a la disminución de glutamina sintetasa, lo que se traduce en acumulación de glutamato<sup>31,32</sup>.

Las neuronas constituyen el tercer grupo de células de la retina, en las que se incluyen fotorreceptores, células bipolares, células amacrinas y células ganglionares. Las neuronas son las células al servicio de la visión, por lo que cualquier deterioro de la función visual implica alguna alteración de las neuronas. Más de cuarenta años atrás, se describió la pérdida de neuronas retinianas en la DM<sup>33,34</sup>. También se ha demostrado el compromiso de la visión de colores y la sensibilidad al contraste en los pacientes diabéticos<sup>35</sup>. De forma temprana, durante

el desarrollo de la DM, las células ganglionares y las células de la capa nuclear interna mueren por apoptosis, produciendo un adelgazamiento de la porción interna de la retina<sup>36</sup>. Los factores metabólicos involucrados en la muerte celular todavía no se conocen por completo, pero podrían incluir la pérdida del soporte trófico por la deficiencia de insulina y el daño producido por el exceso de hexosaminas, glutamato y TNF<sup>31,37,38</sup>. Los pacientes diabéticos con EM presentan una importante pérdida de neuronas de la porción interna de la retina que no es detectable por oftalmoscopia, angiografía fluoresceínica ni por tomografía<sup>12</sup>.

La microglia es el cuarto grupo de células de la retina, se relacionan con los macrófagos tisulares y normalmente se encuentran inactivas, pero son sensibles a los cambios de la homeostasis retiniana, lo que estimula su actividad fagocitaria<sup>39</sup>. En la DM vemos como la actividad de las células microgliales aumenta, así como también lo hace su número<sup>28,40</sup>. Al activarse la microglia se liberan sustancias pro-inflamatorias como VEGF y factor de necrosis tumoral (TNF), que aumentan la permeabilidad vascular retiniana.

Por lo antes descrito, la DM afecta los cuatro grandes grupos de células de la retina, razón por la cual al evaluar la patogénesis de la RD debemos incluir tanto el compromiso vascular -obstrucción microvascular por leucostasis<sup>41</sup>, microtrombosis<sup>42</sup> e invasión de células de Müller dentro de la luz de los vasos<sup>43</sup>- como los cambios que se producen en las células vasculares, neuronas y células de la macro y microglia.

Al estudiar la RD es importante considerar, además de las alteraciones retinianas locales, las influencias de múltiples factores sistémicos<sup>44</sup>. Del estudio de dichas influencias se han establecido factores de riesgo sistémicos para desarrollar EM (Tabla 3)<sup>12</sup>.

**Tabla 3. Factores de riesgo sistémicos para edema macular de origen diabético**

Inadecuado control metabólico (45, 46)
Hipertensión arterial (>130/80 mm Hg) (46)
Sobrecarga de volumen intravascular: (47, 48, 49)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> </ul>
Anemia (50, 51, 52)
Hiperlipidemia (53, 54, 55)

### Prevención y tratamiento de la retinopatía diabética:

Gracias a estos nuevos hallazgos en la fisiopatología de la RD se han venido desarrollando nuevas intervenciones terapéuticas para prevenir o retrasar su aparición, así como para tratar de reducir el gran número de pacientes con pérdida de la visión.

El Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) establecieron que un adecuado control metabólico y de la presión arterial previene y retrasa la

aparición de RD en los pacientes con DM<sup>56,57</sup>.

De igual forma, la fotocoagulación laser puede prevenir la pérdida de la visión en pacientes con RDNPS, RDP y EM.

Cuando la respuesta a la fotocoagulación laser es inadecuada se emplean corticoesteroides y agentes anti-VEGF intravítreos<sup>24</sup>.

En la Tabla 4 observamos las recomendaciones sugeridas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para la evaluación oftalmológica de los pacientes diabéticos<sup>58</sup>:

Tabla 4. Programa de evaluación oftalmológica de los pacientes diabéticos		
Tipo de paciente	Primera evaluación recomendada	Seguimiento de rutina
DM tipo 1	Dentro de los 3 - 5 años después del diagnóstico de DM en pacientes mayores de 10 años	Anualmente
DM tipo 2	Al momento del diagnóstico de DM	Anualmente
Embarazo en DM preexistente	Antes de la concepción y durante el primer trimestre	Depende de los resultados obtenidos en la evaluación durante el primer trimestre

## Referencias

- Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes. ADA. Diabetes Care 2005; 28 (Suppl): S37-S42.
- Diabetes Atlas 3 edición, Federación Internacional de Diabetes, 2006, Edición digital.
- Wild S, Gojka R, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
- Boletín Epidemiológico, Organización Panamericana de la Salud. 2001; Vol. 22, N 2.
- Vargas JM: Obras Completas, Vol. IV. 1965. Pags. 268-269.
- Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2. Venezuela 2003. Edición digital.
- Chacín LF: Unidos Contra la Diabetes. Publicación de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. Ed Litopar C.A. 1999. Pags. 14.
- Anuario de Mortalidad 2006. Dirección de Información Social y Estadísticas de la Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2007. Pags. 11, 231.
- 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 of diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102: 520-526.
- Muci-Mendoza R. El ojo y la diabetes. En: Diez años de avances en diabetes mellitus. Chacín LF editor. 2004. Pag. 193-203.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy

- and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmol* 2003; 110: 1677-1682.
12. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW, The Penn State Retina Research Group. Diabetic Retinopathy: More Than Meets the Eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(S2): S253-S262.
  13. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA, JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic Retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55: 2401-2411.
  14. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA, Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 3-8.
  15. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 240-248.
  16. Raviola G. The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res* 1977; 25 (S): 27-63.
  17. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. The molecular structure and function of the inner blood-retinal barrier. *Penn State Retina Research Group. Doc Ophthalmol* 1999; 97: 229-237.
  18. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occluding content: vascular endothelial growth factor decreases occluding in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998; 47: 1953-1959.
  19. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occluding and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. *The Penn State Retina Research Group. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3561- 3568.
  20. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular syndrome al growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999; 274: 23463- 23467.
  21. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473-1480.
  22. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int* 2000; 77(S): S113-S119.
  23. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
  24. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD, Macuggen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II Randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
  25. Ideata R, Yamashita H, Tanaka Y, et al. Roles of cytokines in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 700-701.
  26. Yuuki T, Kanada T, Kimura Y, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 257-259.
  27. Abbott NJ, Revest PA, Romero IA. Astrocyte-endothelial interaction: physiology and pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992; 18: 424-433.
  28. Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:1971-1980.
  29. Hiscott PS, Grierson I, Trombetta CJ, et al. Retinal and epiretinal glia-an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:698-707.
  30. Lieth E, Barber AJ, Xu B, et al. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998; 47: 815-820.
  31. Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M. Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina. *The Penn State Retina Research Group. Exp Eye Res* 2000; 723-730.
  32. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47: 445-449.
  33. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1961; 51: 1123-1139.
  34. Bloodworth JMB. Diabetic retinopathy. *Diabetes* 1962; 2: 1-22.
  35. Daley ML, Watzke RC, Riddle MC. Early loss of blue-sensitive color vision in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1987; 10: 777-781.
  36. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.
  37. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insuline rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinasa/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2001; 276: 32814-32821.
  38. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem* 2001; 276: 43748-43755.
  39. Broderick C, Duncan L, Taylor N, Dick AD. IFN-gamma and LPS-mediated IL-10-dependent suppression of retinal microglial activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2613-2622.
  40. Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci* 2000; 17: 463-471.
  41. Barouch FC, Miyamoto K, Allport JR, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1153-1158.
  42. Boeri D, Maiello M, Lorenzini M. Increased prevalence of microthromboses in retinal capillaries of diabetic individuals. *Diabetes* 2001; 50: 1432-1439.
  43. Beck T. Glial cell involvement in vascular occlusion of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 239-243.
  44. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 760-776.
  45. 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.
  46. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708-713.

47. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 64-67.
48. Kristinsson JK, Gottfredsdottir MS, Stefansson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 274-278
49. Kylstra JA, Wierzbicki T, Wolbarsht ML, et al. The relationship between retinal vessel tortuosity, diameter, and transmural pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 477-480.
50. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report # 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-252.
51. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 153-158.
52. Bocker-Meffert S, Rosenstiel P, Rohl C, et al. Erythropoietin and VEGF promote neural outgrowth from retinal explants in postnatal rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2021-2026.
53. Chew EY. Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 18: 59-62.
54. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 385-391.
55. Van Eck WF. The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its significance in diabetic retinopathy. *Am J Med* 1959; 27: 196-211.
56. 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.
57. UK Prospective Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708-713.
58. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R, for the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(S1): S84-S87.