

Artículo especial: declaración de Saint Vincent

DIABETIC RETINOPATHY AND BLINDNESS IN SPAIN: EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

Diabetic retinopathy (DR) remains an important cause of blindness in Spain. The prevalence of blindness in diabetic persons ranges from 4% to 11% and is higher than that in other countries (between 1 and 5%). The prevalence of DR in Spain varies in the distinct studies but is approximately 40%, while that of proliferative DR is between 4% and 6% and that of macular edema is between 1.4 % and 7.9%. Routine screening is effective in reducing the incidence of visual loss and blindness. Screening compliance is about 50% in primary care and is over 70% in specialized care. Although there is some evidence that the incidence of DR is decreasing in Europe and the USA, only a few studies have reported the same trend in Spain. Screening of DR with nonmydriatic camera has been supported by several guidelines, since this procedure shows the best cost-effectiveness ratio and is easy to use.

Key words: Diabetic retinopathy. Blindes. Epidemiology.

Retinopatía diabética y ceguera en España. Epidemiología y prevención

LLUÍS VILA^a, JAIME VIGUERA^a Y RICARDO ALEMÁN^b

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.*

^b*Servicio de Oftalmología. Hospital Dos de Maig. Barcelona. España.*

La retinopatía diabética sigue siendo una causa importante de ceguera en España. Entre las personas con diabetes mellitus la prevalencia de ceguera oscila entre el 4 y el 11%, mayor que la de otros países (entre el 1 y el 5%). La prevalencia de retinopatía diabética en España, aunque varía según los estudios, está alrededor del 40%, la de retinopatía diabética proliferativa entre el 4 y el 6% y del edema macular entre el 1,4 y el 7,9%. El cribado sistemático ha demostrado ser un instrumento eficaz para la disminución de la incidencia de deficiencia visual y ceguera. Su cumplimiento está alrededor del 50% en atención primaria y por encima del 70% en la atención especializada. Aunque hay evidencias de que la incidencia de retinopatía diabética está disminuyendo en Europa y Estados Unidos, en España sólo hay algún estudio aislado que muestra este cambio. Distintas guías apoyan el cribado de la retinopatía diabética con cámara no midriática por presentar el mejor resultado de costo-efectividad y por su facilidad de uso.

Palabras clave: Retinopatía diabética. Ceguera. Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro medio. Puede afectar del 6 al 18% de la población según los grupos de edad estudiados¹, y conlleva una elevada morbimortalidad y elevados costes económicos y sociales. Es la tercera causa de muerte entre las mujeres españolas y la séptima entre los varones. El riesgo relativo de padecer ceguera es 20 veces mayor entre la población con diabetes². En 2003 el 10% de los ingresos hospitalarios en España fueron debidos a la DM y el cálculo del coste oscila entre 381 y 4.348 euros por persona y año³.

La perspectiva de la morbimortalidad y del coste se complica ante los estudios que indican un creciente aumento de la prevalencia de DM en los próximos años, y se estima que en el año 2025 el número de población mundial con diabetes puede duplicarse⁴.

A finales de los años ochenta, entendiéndose el gran problema que la diabetes suponía para Europa, representantes de departamentos de salud de todos los países europeos, asociaciones de pacientes y

Correspondencia: Dr. L. Vila.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dos de Maig.
 Dos de Maig, 301. 08025 Barcelona. España.
 Correo electrónico: lluis.vila@sanitatintegral.org

Manuscrito recibido el 11-12-2007 y aceptado para su publicación el 30-7-2008.

expertos en diabetes, bajo los auspicios de la International Diabetes Federation y de la oficina regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reunidos en Saint Vincent en 1989, acordaron elaborar una serie de recomendaciones para que el problema de la diabetes fuera reconocido institucionalmente y que se destinaran los medios suficientes para avanzar hacia su resolución⁵. Gracias a la Declaración de Saint Vincent distintas zonas de Europa desarrollaron planes para la identificación, la prevención y el tratamiento de la DM, haciendo especial hincapié en sus complicaciones: ceguera, insuficiencia renal, amputaciones, enfermedad coronaria y cerebrovascular. Los objetivos que se plantearon fundamentalmente estaban dirigidos a mejorar la salud de las personas con DM y a aproximar la esperanza de vida, en calidad y años, a la de la población sin diabetes. En concreto, se suscribieron una serie de objetivos, de entre los que destacaban: garantizar un adecuado control de la diabetes, establecer planes para la prevención y detección precoz de complicaciones, concienciar a la población con DM y a los profesionales de la importancia de prevenir las complicaciones, entrenar y educar a los pacientes para su autocuidado, promover la investigación de calidad en diabetes, crear sistemas de monitorización para asegurar la calidad de la atención de la diabetes y promover la colaboración europea para el desarrollo de programas de investigación y de desarrollo.

Respecto a la enfermedad ocular, el objetivo que se planteó para el quinquenio después de la declaración fue disminuir en un tercio la ceguera por DM.

¿Desde entonces (1989), cómo han evolucionado las complicaciones oculares de la diabetes (COD) desde el punto de vista epidemiológico, de la prevención y de la detección precoz? En el momento actual la OMS se propone eliminar los casos de ceguera por causas evitables para el año 2020. La relevancia de cada una de éstas es distinta según la zona del mundo que se observe. En África, por ejemplo, las causas que deberán controlarse en un futuro inmediato son las cataratas, el tracoma y la oncocerciasis. En cambio, en Europa y Norteamérica las primeras causas evitables son la retinopatía diabética y el glaucoma⁶.

EPIDEMIOLOGIA DE LAS COD

Las COD, además de disminuir la calidad de vida de las personas con DM⁷, suponen un elevado coste económico⁸. En Alemania se ha estimado que su coste puede suponer el 1,5% del gasto sanitario⁹. Además, la retinopatía diabética conlleva un aumento de la mortalidad¹⁰.

Ceguera

En el año 2002, la OMS estimaba que en el mundo había unos 161 millones de personas con deficiencia visual y de éstas, 37 millones que sufrían ceguera, de la que el 4,8% se debía a la retinopatía diabética¹¹. La

incidencia de ceguera entre la población general puede ser muy variable según los estudios. En una zona de Alemania se observó que la incidencia de ceguera global era de 11,6/10⁵/año y las causas más frecuentes eran la degeneración macular (3,92/10⁵/año) y la retinopatía diabética (2,01/10⁵/año)¹². También en Alemania, en el distrito de Wurtemberg, la incidencia de ceguera entre la población no diabética fue de 13,5/10⁵/año y entre la diabética, marcadamente superior, que llegaba a 60,6/10⁵/año (riesgo relativo de 5,2)¹³. En Estados Unidos, la DM causa el 8% de los casos de ceguera y el 12% de los nuevos casos diagnosticados cada año¹⁴. Estos datos son similares a los mostrados en el estudio de Turín, en el que la retinopatía aparecía como la segunda causa de ceguera (13%) precedida por catarata (26,7%)¹⁵, y también muy similares a los de Israel donde la retinopatía también ocupa el segundo lugar (11%)¹⁶. En Inglaterra y Gales, la retinopatía diabética es la tercera causa (años 1999-2000) con un 5,9% del total de los casos de ceguera¹⁷, cifra por detrás de la degeneración macular (57,2%) y el glaucoma (10,9%). También en Irlanda el porcentaje de personas ciegas por retinopatía diabética es de sólo el 3%¹⁸. En una zona de Alemania la incidencia estandarizada de ceguera por 100.000 personas-año era de 5,29 para la degeneración macular, 3,32 para la catarata, 2,86 para la atrofia del nervio óptico, 2,43 para el glaucoma y 2,13 para la retinopatía diabética¹⁹.

En España, según la Organización Nacional de Ciegos (ONCE), entre el total de sus afiliados el 7,6% tiene retinopatía diabética, que ocupa el quinto lugar entre las causas más frecuentes de ceguera o disminución de la visión (tabla 1)²⁰.

En distintos estudios, la prevalencia y la incidencia de retinopatía y ceguera entre las personas con diabetes oscilan en función del tipo de DM, edad, años de evolución y técnica empleada para su diagnóstico. También la denominación de insulín dependiente o no ha sido un factor de confusión cuando se quiere identificar la penetración del problema entre la DM tipo 1 o 2, sobre todo en algunos estudios de los años noven-

TABLA 1. Causas de baja visión o ceguera de las personas afiliadas a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) hasta 2007²⁰

Causa de afiliación a la ONCE	%
Miopía magna	21,45
Degeneraciones retinianas	12,74
Afección del nervio óptico	11,24
Maculopatías	10,74
Retinopatía diabética	7,46
Enfermedad congénita	7,41
Afección de vías ópticas	3,88
Afección corneal	3,25
Glaucoma	3,59
Desprendimiento de retina	3,03
Cataratas	1,78
Otras enfermedades	13,42

ta. La prevalencia de ceguera entre la población diabética, como final de las COD, oscila según los estudios entre el 0,5 y el 2,4% (tabla 2). Los estudios realizados en España muestran una prevalencia más elevada, entre el 4,6 y el 5,8% (tabla 3); la mayoría de los estudios se centran en Extremadura y Galicia. La incidencia de ceguera, entre la población con DM, puede oscilar entre 11/10⁵/año²¹, 53/10⁵/año²² y 60,6/10⁵/año¹³.

La principal causa de ceguera entre la población con DM es la retinopatía diabética, aunque también son importantes las cataratas, el glaucoma y otras causas no relacionadas con la diabetes, como la degeneración macular asociada a la edad. Un estudio realizado en Badajoz, en una muestra aleatoria de 762 personas con DM (mayoría de tipo 2) y 896 controles, muestra que la causa de ceguera más frecuente entre la población con DM es la retinopatía diabética (32,2%) y en el grupo control, la degeneración macular (44,4%). En segundo lugar, la catarata (22,6%) que a su vez, como causa de ceguera, era 2,33 más frecuente en el grupo con DM que en el grupo control y le seguían la miopía (7,9%), la degeneración macular (7,3%), que era 12,5

veces más frecuente en el grupo control que en el de DM, y el glaucoma (6%)²³. Otros estudios realizados en España siguen este mismo orden como causa de ceguera en la DM^{24,25}.

Retinopatía diabética

La prevalencia de retinopatía diabética se relaciona fundamentalmente con los años de evolución de la DM y con el control metabólico²⁶⁻³². Aunque al inicio de la DM tipo 1 (DM1) sólo entre el 0 y el 3% pueden presentar retinopatía diabética²⁹, en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) se evidenció que el 67,1% de los pacientes padecían retinopatía diabética antes de los 5 años de evolución³³. En la DM tipo 2 (DM2), la prevalencia de RD en el momento del diagnóstico puede oscilar entre el 6 y el 30%²⁹. En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en pacientes recién diagnosticados de DM el 39% de los varones y el 35% de las mujeres presentaban retinopatía diabética³⁴.

En el estudio de Wisconsin, al inicio del seguimiento de casi 3.000 pacientes con DM1 y DM2, se obser-

TABLA 2. Estudios de prevalencia y de incidencia de ceguera en población diabética

Estudios	Tipo de diabetes	Prevalencia de deficiencia visual	Incidencia acumulada de deficiencia visual	Prevalencia de ceguera	Incidencia acumulada de ceguera
Nielsen ¹⁷⁷ , 1984, Dinamarca	Insulinodependientes	2,2%	—	1,2%	—
Agardh et al ¹⁷³ , 1993, Suecia ^a	DM1	—	1,2%	—	0,5%
	DM2	—	1,7%	—	0,6%
Moss et al ¹⁷⁸ , 1994, Estados Unidos ^b	DM1	—	9,4%	—	1,8%
	DM2 (insulinodependiente)	—	37,2%	—	4%
	DM2 (no insulinodependiente)	—	23,9%	—	4,8%
Delcourt et al ¹⁷⁹ , 1995, Francia	DM2	7%	—	1,2%	—
Kristinsson et al ¹⁸⁰ , 1995, Islandia	DM1	—	—	1%	—
	DM2	—	—	1,6%	—
Sjolie et al ¹⁸¹ , 1997, Europa	Insulinodependientes	—	—	2,3%	—
Moss et al ¹⁸² , 1998, Estados Unidos ^c	DM1	—	12,7%	—	2,4%
Jeppesen et al ¹⁸³ , 2004, Dinamarca	DM1	—	—	0,6%	—
	DM2	—	—	1,5%	—

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^aIncidencia acumulada de 5 años.

^bIncidencia acumulada de 10 años.

^cIncidencia acumulada de 14 años.

TABLA 3. Estudios de prevalencia de ceguera en población diabética en España

Estudios	Tipo de diabetes	Prevalencia de baja visión ^a	Prevalencia de ceguera ^b
Romero Aroca et al ¹⁶¹ , 2003, Reus	DM2	19,29%	11,2%
Fernandez-Vigo et al ¹⁸⁴ 1993, Galicia	Insulinodependiente	17%	6%
	No insulinodependiente	—	5,5%
Chacón ²⁴ , 1993, Extremadura	Insulinodependiente	10,2%	4,1%
	No insulinodependiente	—	6%
Hernández-Mira ²⁵ , 1996, comarca de Barros	Insulinodependiente	13,3%	1,9%
	No insulinodependiente	—	4,9%
Goldaracena et al ¹⁸⁵ , Pamplona	DM1, DM2	14,6%	5,4%
Vizcaíno et al ¹⁸⁶ , 2000, Badajoz	DM1	—	8,3%
	DM2	—	3,9%
Romero-Aroca et al ¹⁵³ , 2007, Reus	DM2	13,9%	4,9%

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

^aCuando la agudeza visual en el mejor ojo está entre 0,2 y 0,4 de la escala de Snellen.

^bCuando la agudeza visual en el mejor ojo es $\leq 0,1$ de la escala de Snellen.

vó que la prevalencia de retinopatía diabética entre los de más de 15 años de evolución era del 98% entre los afectados de DM1, del 85% en DM2 tratados con insulina y del 58% en los no insulino dependientes. La prevalencia de retinopatía diabética proliferativa (RDP) pasaba del 0% en los casos de DM1 con una evolución menor de 5 años al 4% entre los 9 y 10 años, el 26% entre los 15 y 20 años y llega hasta el 56% en los de más de 20 años de evolución³⁵. El estudio EURO-DIAB, realizado entre 3.250 personas con DM1 de 31 centros de diversos países de Europa, detectó una prevalencia de retinopatía diabética del 46,2% con un total de RDP del 10,3%. En los casos de más de 20 años de evolución la prevalencia de retinopatía diabética alcanzaba el 82%³⁶.

Bastantes trabajos hacen referencia a la incidencia de la retinopatía diabética²⁹, de los que destaca el realizado en Wisconsin en el que se observó que, a los 10 años de seguimiento, la presentaban el 89% (n = 996) de los pacientes con DM1, el 79% (n = 674) de aquellos con DM2 tratados con insulina y el 67% (n = 696) de los no insulino dependientes³². A los 14 años, en el grupo de DM1 la retinopatía diabética alcanzaba el

86% y la progresión a RDP al 37%³⁷. El estudio UKPDS observó que el 22% de la población sin retinopatía diabética al inicio la desarrollaba a los 6 años de seguimiento³⁸. El análisis de la cohorte del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) predice que en 1 año el riesgo de evolución de una retinopatía diabética no proliferativa a proliferativa será del 1 al 45% en función de si es no proliferativa leve o muy grave, respectivamente, y del 16 al 71% a los 5 años³⁹. En el estudio prospectivo de EURODIAB la incidencia de RDP en la DM1 con retinopatía diabética previa oscilaba entre 13,6 y 21,1 casos/1.000 pacientes-año²⁸. En la cohorte de DM1 del estudio de Pittsburg, la incidencia de RDP era de 1,59/100 pacientes-año cuando la evolución de la enfermedad era menor de 20 años. Entre los 20 y 30 años de evolución la incidencia ascendía a 5,4/100 pacientes-año⁴⁰.

La prevalencia de retinopatía diabética en España ha sido documentada en diversos estudios (tabla 4). Aunque la metodología empleada, entre la mayoría de ellos, no ha sido estrictamente la misma (estudios poblacionales o sobre series clínicas) para que puedan establecerse comparaciones, destaca, por un lado, y al

TABLA 4. Estudios de prevalencia de retinopatía diabética en España

Población	Año	Tipo de diabetes (pacientes, n)	Prevalencia general de RD	Prevalencia de RDP	Prevalencia de edema macular	Técnica de exploración
Barcelona ¹⁸⁷	1978	NE (621)	29,3%	–	–	OFL
Madrid ¹⁸⁸	1981	NE (1.000)	88%	12%	–	OFL
Baix Camp (Tarragona) ¹⁶¹	1993	DM2 (741)	39,41%	7,69%	–	OFL, Foto
Galicia ¹⁸⁴	1993	NE (1.179)	44,7%	5,8%	–	OFL, Foto
Extremadura ²⁴	1993	NE (1.200)	40,5%	5,7%	–	OFL, Foto
Comarca de Barros (Badajoz) ²⁵	1995	NE (732)	40,9%	6%	–	OFL, Foto
Extremadura ¹⁸⁹	1996	NE (2.839)	39,8%	6%	–	OFL, Foto
Girona ¹⁵⁹	1994-1995	DM1 (25), DM2 (374)	Total, 30,6%; DM1, 53,8%; DM2, 34,2%	Total, 2,6%; DM1, 5,1%; DM2, 3,6%	–	OFL, AngioF
Granada ¹⁹⁰	1994-1995 ^a	DM1 (75), DM2 (393)	Total, 73,3%; DM1, 85,3%; DM2, 29%	Total, 27,1%; DM1, 29%; DM2, 26,7%	–	–
Extremadura ¹⁶²	1995, 1997-2001	DM1 (234), DM2 (2.880)	Total, 35,7%; DM1, 50,7%; DM2, 34,5%	5,3%	5,6%	OFL, Foto
Cataluña ¹⁹¹	1998	DM1 (427)	7,6%	0,7%	–	–
Pamplona ¹⁸⁵	1998	DM1 (27), DM2 (473)	DM1, 66,7%; DM2, 23,5%	DM1, 22,6% ^b ; DM2, 5,7% ^b	–	OFL, Foto
Isla El Hierro ¹⁹²	2000	DM1 (4), DM2 (204)	21,6%	0,94%	–	OFL
Valladolid ¹⁹³	2002	DM1 (175), DM2 (3.344)	Total, 20,9%; DM1, 25,6%; DM2, 14,8%	–	5,7%	OFL, Foto
Badajoz ¹⁶³	2002	DM1 (36), DM2 (726)	Total, 29,8%; DM1, 64,7%; DM2, 28,6%	4,8%	1,4%	OFL, Foto
Cáceres ¹⁶⁴	2002	(242)	Total, 23,4%; DM1, 42,5%; DM2, 21,7%	4,6%	–	OFL, Foto
Reus ¹⁵³	2005	DM2 (741)	27,55%	4%	7,9%	Foto, AngioF

AngioF: angiofluoresceingrafía; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; Foto: exploración con retinógrafo; NE: no especifica tipo de diabetes (no insulino dependiente o insulino dependiente); OFL: exploración por oftalmoscopia; RD: retinopatía diabética; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

^aPacientes con más de 10 años de evolución.

^bPrevalencia de retinopatía proliferativa por ojos.

igual que en la mayoría de los estudios, que la prevalencia de RD es netamente superior entre la población con DM1 y, por otro, que entre los estudios realizados a mediados de los noventa hasta los más recientes se aprecia una disminución de la prevalencia general de retinopatía diabética, y permanece estable la de RDP (tabla 4).

Maculopatía diabética

La maculopatía diabética o edema macular, aunque no es la causa principal de ceguera, es una causa frecuente de disminución de la visión central y su aparición está claramente relacionada con los años de evolución y el control metabólico⁴¹. Aparece con más frecuencia entre los pacientes con retinopatía diabética grave, pero además, al igual que en el caso de retinopatía diabética, el riesgo de maculopatía diabética también se relaciona con la hipertensión arterial (HTA), probablemente con un perfil lipídico aterogénico, la cirugía de catarata si hay retinopatía diabética previa, y existe cierta controversia con la asociación a nefropatía diabética^{42,43}. Aunque la panfotocoagulación es de elección en el tratamiento de la RDP, supone un riesgo para la maculopatía diabética, que puede empeorar o bien iniciar su desarrollo, la fotocoagulación focal es lo más indicado en casos de maculopatía diabética³⁹. El riesgo de reducción de la agudeza visual después de la fotocoagulación es mayor ante la presencia de exudados duros, lesión que es más frecuente en la DM2⁴⁴. También se ha descrito la maculopatía isquémica que se diagnostica por medio de la angiografía fluoresceínica. Un tercio de los casos tienen relación con la maculopatía diabética y contribuye al deterioro visual; sin que se conozca ninguna terapia eficaz para esta complicación⁴².

En el estudio de Wisconsin la prevalencia de maculopatía diabética era prácticamente inexistente en los primeros 5 años de evolución entre la población con DM1 y alrededor del 3% en DM2. La duración de 20 o más años suponía que la prevalencia de maculopatía diabética ascendiera al 29% en DM1 y al 28% en DM2⁴⁵. Respecto a su incidencia acumulada, los mismos autores observan que a los 10 años de evolución era del 20,1% en DM1, el 25,4% en DM2 con tratamiento de insulina y el 13,9% en otras DM2³². A los 14 años de seguimiento la maculopatía diabética afectaba al 26% entre la población con DM³⁷. En España los datos son escasos, con una prevalencia que oscila entre el 1,4 y el 7,9% (tabla 4). En la epidemiología de la maculopatía diabética también cabe considerar que una tercera parte de ésta puede tener una regresión espontánea³⁹.

Catarata

Diversos estudios poblacionales han demostrado que el riesgo de cataratas es mayor entre las mujeres, los fumadores, las personas mayores o con diabetes y en tratamiento con antagonistas del calcio y corticoste-

rapia oral. En un estudio⁴⁶ realizado en una población australiana la DM suponía un riesgo relativo de catarata posterior subcapsular de 1,7 a 5,1. Datos similares se desprenden de un estudio efectuado entre una población del sur de Francia⁴⁷, con un riesgo relativo de 1,72 a 4,28. El consumo de alimentos con un elevado índice glucémico también se ha relacionado con una mayor incidencia de catarata cortical⁴⁸.

La catarata, en nuestro medio, es la segunda causa de ceguera entre la población con diabetes²³. En el estudio de Girona se detectó una prevalencia de cataratas del 7% entre la población con DM⁴⁹. En el estudio de Wisconsin, la incidencia acumulada de 10 años de cirugía de cataratas entre personas con DM1 fue del 8,3% y con DM2, del 24,9%⁵⁰.

Glaucoma

Aunque con una frecuencia mucho menor que la retinopatía diabética o la catarata, el glaucoma también puede ser una causa de ceguera entre la población con diabetes; alrededor de un 6% en el estudio de Badajoz²³ y un 8% de deficiencia visual en Estados Unidos⁵¹.

En Estados Unidos la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto entre la población mayor de 40 años es del 1,86%⁵², en Canadá del 2,7%⁵³ y en la población de Framingham del 3,3%⁵⁴. En España se ha descrito una prevalencia de glaucoma del 1,54% en una población con diabetes de Murcia y el 6,37% con hipertensión ocular sospechosa⁵⁵. En Extremadura se detectó una prevalencia del 3,9%⁵⁶. No hay acuerdo sobre si la DM supone un mayor riesgo de glaucoma. Algunos estudios observan el doble de riesgo entre la población con DM^{57,58}; sin embargo, otros no han identificado esta relación^{59,60}. En un grupo de 144 pacientes con DM2 de Alicante el glaucoma afectaba al 11%⁶¹. La incidencia acumulada de glaucoma durante 10 años en la cohorte de Wisconsin fue del 3,7% en DM1, el 11,8% en DM2 tratados con insulina y el 6,9% en las demás DM2. La edad fue el factor de riesgo más firmemente relacionado con el glaucoma⁶².

En la DM pueden aparecer otros tipos de glaucoma que, sin ser específicos de esta enfermedad, se presentan con mayor frecuencia. El glaucoma neovascular, también denominado glaucoma hemorrágico, consiste en un crecimiento de membranas fibrovasculares entre el iris y la córnea que podrá implicar un aumento de la presión intraocular. Hay pocos estudios epidemiológicos a este respecto. En una población con DM de Dinamarca se observó una prevalencia del 2,1%, que aumentaba hasta el 21,3% entre los afectados de RDP⁶³. La panfotocoagulación en la RDP reduce el riesgo de glaucoma neovascular⁶⁴ y la intervención de cataratas, si preexiste una RDP, aumenta el riesgo⁶⁵. En la gran mayoría de los casos produce la pérdida total de visión⁶⁶. Otro tipo de glaucoma es el de células fantasma. Éste se genera a partir de una hemorragia vítrea por la obstrucción de la malla trabecular producida por hematíes que han perdido su elasticidad (células

fantasma). Mayoritariamente estas células se pueden observar en hemorragias de pacientes con RDP, pero también en traumatismos, tras faquectomía o desprendimiento de retina, pero en no más del 20% de los casos y de éstos, pocos presentarán glaucoma⁶⁷.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La aparición y la progresión de la retinopatía diabética dependen de una serie de factores clínicos, bioquímicos, genéticos y sociales, a los que se unen marcadores de riesgo de conocimiento reciente, todos ellos a tener en cuenta al abordar su prevención⁶⁸⁻⁷².

Prevención y tratamiento se superponen en la retinopatía: gran parte de los medios disponibles para el tratamiento de la retinopatía se emplean para evitar su aparición o progresión.

Marshall et al⁷³ ordenan los factores de riesgo en no modificables y modificables y cuantifican el peso de cada uno de ellos en la aparición de la enfermedad (tabla 5). Siguiendo este esquema se revisan los factores más relevantes.

FACTORES NO MODIFICABLES

Factores genéticos

La capacidad de la clorpropamida de producir enrojecimiento facial al asociarse con el consumo de alco-

hol se transmite por herencia dominante. Un estudio clásico, publicado en 1979, mostraba que en pacientes con reacción positiva a este fármaco la retinopatía diabética era menos frecuente y ésta era menos grave que en los pacientes con reacción negativa^{74,75}. Posteriormente, Leslie et al⁷⁶ publicaron en 1982 un estudio de concordancia de desarrollo de DM entre gemelos idénticos, que demostró el elevado componente genético para el desarrollo de la enfermedad, que fue marcadamente superior en la DM2. En este estudio 35 de 37 pares de gemelos con DM2 y 21 de 31 con DM1 tenían retinopatía, en ambos casos en el mismo estadio. Concordancia similar se encuentra en un estudio de gemelos en Japón con el 83% en DM2 y el 45% en DM1. La gravedad de la afección también era similar⁷⁷.

Un subgrupo del DCCT muestra que los familiares diabéticos de pacientes incluidos en el estudio tenían mayor riesgo de retinopatía si sus padres también tenían la enfermedad, y esto ocurría en los cuatro grupos de asignación inicial del estudio⁷⁸.

Simmons et al⁷⁹ observan una mayor prevalencia de retinopatía moderada o severa en poblaciones del Pacífico respecto a los europeos. Wong et al⁸⁰ detectan una prevalencia de retinopatía del 36,7% en negros, el 37,4% en hispanos, el 24,8% en blancos y el 25,7% en chinos, mientras que West et al⁸¹ no encuentran diferencias entre población hispana y caucásica en individuos mayores de 40 años.

Diversos estudios han identificado algunos genes que pueden tener relación con la retinopatía diabética, como el de la aldosa reductasa, el de la sintetasa del óxido nítrico (NOS₃), del receptor de productos avanzados de la glucosilación (AGE), genes que codifican la enzima de conversión de angiotensina y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros⁸²⁻⁸⁴. Algunos haplotipos de los antígenos HLA guardan relación con la RDP y podrían predecir su pronóstico: HLA-DR7⁸⁵, HLA-A24⁸⁶, HLA-B62m, Cw4 y DQ4⁸⁷. Inicialmente, se había relacionado a los HLA-DR3 y DR4 con RDP, pero posteriormente no se ha confirmado⁸⁸.

Duración de la enfermedad y edad de aparición

Hay una amplia evidencia de la relación entre retinopatía y tiempo de evolución, aunque la prevalencia no alcanza nunca el 100%. En el apartado sobre prevalencia de retinopatía diabética se señalaban distintos estudios que evidenciaban la gran influencia que la duración de la DM tiene en el riesgo de esta complicación. Todos los estudios realizados en España (tabla 4) describen la relación entre el desarrollo de retinopatía diabética y los años de evolución de la DM.

Se ha discutido si la edad de aparición de la DM puede modificar el riesgo de retinopatía diabética, concretamente si la DM que se inicia antes de la pubertad lo reduce. El estudio de Olsen et al⁸⁹ realizado con una cohorte de más de 300 jóvenes con DM1 revela que la prevalencia de retinopatía diabética estaba

TABLA 5. Factores de riesgo relacionados con las complicaciones de la diabetes según Marshall⁷³

Factor de riesgo vascular	Microvasculares	Macrovasculares
No modificables		
Genéticos (susceptibilidad o protección)	++	++
Origen étnico	+	+
Duración de la diabetes	++	+
Modificables o potencialmente modificables		
Control glucémico	++	+
Presión arterial	+	++
Lípidos en sangre	+	++
Tabaco	+	++
Índice de masa corporal y/o razón cintura/cadera	+	+
Otras complicaciones microvasculares	+	+
Complicaciones cardiovasculares	+	+
Deprivación social	+	+
Nuevos marcadores		
Marcadores de inflamación (como proteína C)	+	+
Marcadores de disfunción endotelial (Von Willebrand)	+	+

++: mayor relación; +: menor relación.

en relación con la glucohemoglobina (HbA_{1c}) y los años de evolución; además se observó que el intervalo entre el inicio de la diabetes y la aparición de RD era significativamente menor cuando la DM se había iniciado en edad prepuberal.

FACTORES MODIFICABLES

Control metabólico

Éste es un factor de primer orden, que aparece en el origen de todas las complicaciones de la DM, aunque no siempre con la misma intensidad, y es un objetivo prioritario en el tratamiento. En pacientes con DM1, el estudio DCCT⁹⁰ demostró que el tratamiento intensivo reducía en un 76% la incidencia de retinopatía en el grupo de prevención primaria, el 56% la progresión y el 47% la evolución a grave o proliferativa en el de prevención secundaria, asociado a una reducción de la HbA_{1c}. La mejora persistía 4 años después de terminado el estudio, a pesar del aumento de la glucemia⁹¹. Otros estudios avalan la relación entre control metabólico en DM1 y la incidencia y progresión de la retinopatía^{30,89,92,93}.

El estudio UKPDS²⁷ halló que una reducción del 0,9% de la HbA_{1c} en 10 años de seguimiento en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente disminuía en un 25% el inicio y la progresión de la retinopatía. A los 6 años de seguimiento de 1.216 pacientes que no tenían retinopatía al diagnóstico, el 22% desarrolló algún tipo de lesión y de 703 que sí las tenían al inicio, el 29% empeoró. Incidencia y progresión estaban relacionadas con el grado de control³⁸. En un grupo de 200 pacientes con DM2 de unos 8 años de evolución, el control intensivo de la glucemia durante 2 años fue suficiente como para prevenir o retrasar la aparición o progresión de la retinopatía diabética⁹⁴.

Algún otro estudio ha demostrado que la prevalencia de cualquier tipo de retinopatía diabética se relaciona con la concentración de HbA_{1c} en los casos de diabetes diagnosticada antes de los 30 años, y que cuando el diagnóstico se realiza posteriormente la HbA_{1c} se asocia especialmente a la RDP o al edema macular³¹. Por otro lado, hay evidencias de que la RDP o preproliferativa puede empeorar con la optimización rápida del control metabólico⁹⁵.

Presión arterial

Hay acuerdo amplio, confirmado por numerosos trabajos, sobre el papel de la hipertensión arterial como importante factor en el desarrollo de retinopatía diabética. El estudio UKPDS⁹⁶ demostró, en 1998, que un descenso de la presión arterial sistólica en 10 mmHg y de la diastólica en 5 mmHg disminuía un 37% el riesgo/deterioro de enfermedad ocular en pacientes con DM2, sin que guardara relación con el valor de HbA_{1c} ni con el fármaco usado, captopril o atenolol⁹⁷. La mejora se manifestaba en todos los aspectos: microaneu-

rismas, exudados duros, exudados algodonosos, progresión de la retinopatía, necesidad de fotocoagulación y ceguera⁹⁸. En un grupo de 358 pacientes de ambos tipos, seguidos durante más de 20 años, también se observa un descenso en la incidencia de retinopatía dependiente de la presión arterial⁹⁹.

El estudio Hoorn¹⁰⁰ analiza la prevalencia de retinopatía en un grupo uniforme de 626 individuos clasificados en cuatro grupos que van desde normogluceemia a DM. Se detectaron lesiones de retinopatía diabética en todos los grupos, incluso en los normogluceémicos, en relación con diferentes factores, entre los que destacaban las cifras de presión arterial. Otros estudios han observado que la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética se relaciona con la hipertensión arterial, tanto en DM1 como en DM2¹⁰¹.

Si la influencia de la hipertensión arterial es ampliamente aceptada, dos cuestiones actualmente generan debate: definir cuál es la cifra óptima de presión arterial (PA) y dilucidar si los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) tienen un papel que va más allá que el efecto hipotensor. Schrier et al¹⁰² realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado con 480 pacientes con DM2, normotensos (PA < 140/90 mmHg) y la mitad con retinopatía diabética. Se realizó un tratamiento con placebo frente a enalapril o nisoldipino durante 5,3 años. La disminución de 10 mmHg de PA (PA media de 128/75) fue suficiente para lograr un descenso significativo de la progresión de la enfermedad. Resultados similares obtuvo un estudio efectuado en pacientes con DM1 normotensos con lisinopril, en que se consiguió un descenso del 50% en la progresión de la enfermedad¹⁰³.

Probablemente, el estudio multicéntrico DIRECT¹⁰⁴ aportará más evidencia sobre el beneficio del tratamiento con ARA-II. Incluye a 5.200 pacientes con ambos tipos de DM, normotensos e hipertensos, y se investiga los probables efectos positivos del uso de un ARA-II (candesartán) en la incidencia de retinopatía en DM1 y la progresión en DM1 y DM2.

Lípidos

La dislipemia se ha relacionado con exudados duros^{100,105} y con la gravedad de la retinopatía diabética¹⁰⁶, así como con la enfermedad cardiovascular^{105,107}, pero no con la incidencia. La retinopatía diabética se ha relacionado con alteraciones de todas las fracciones lipídicas: aumento de los triglicéridos, del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), de la apoproteína B, lipoproteína (a) y con el descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con la oxidación y glucosilación de las lipoproteínas y sus receptores¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Se ha ensayado el tratamiento con estatinas, sin resultado en la prevención de la retinopatía¹⁰⁹, pero sí en la reducción de la severidad de los exudados, aunque sin mejoría de la agu-

deza visual^{110,111}. Recientemente, se ha observado que el tratamiento con fenofibrato de pacientes con DM2 puede reducir la necesidad de tratamiento con láser independientemente de la modificación de los lípidos plasmáticos¹¹².

Índice de masa corporal

Aunque se asocia obesidad con retinopatía, no queda claro si es un factor independiente o que actúa por medio de otros factores, como el aumento de prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipemia o peor control metabólico¹¹³⁻¹¹⁵.

Tabaco y alcohol

Solberg et al¹¹⁶ afirman que el consumo de tabaco está asociado a la aparición de múltiples enfermedades oculares, con excepción de la retinopatía diabética y el glaucoma de ángulo abierto. De igual modo, otros estudios no han podido relacionar la retinopatía diabética con el tabaquismo^{117,118}. Sin embargo, en el estudio DCCT¹¹⁹ se observó una relación entre tabaquismo y progresión de la retinopatía, y también con el aumento del consumo de grasas, alcohol, colesterol y ácidos grasos y con el descenso del consumo de fibra.

Nefropatía y retinopatía diabética

Hay cierta discordancia entre el papel predictor de la microalbuminuria y la aparición o progresión de la retinopatía diabética. En algunos estudios, como el de Wolf et al¹²⁰, se observa, en un grupo de 323 pacientes con DM1, que la mayoría de los que tenían macroalbuminuria presentaban además retinopatía diabética y que la microalbuminuria se correlacionaba positivamente con ella, independientemente de la presencia o no de hipertensión. Sin embargo, Aroca et al¹²¹ y Romero et al¹²², en un grupo de 140 pacientes con DM1, no observaron relación entre incidencia de retinopatía y microalbuminuria a los 5 y 10 años de seguimiento; únicamente encontraron correlación con las formas más graves de retinopatía diabética⁹³.

En el caso de la DM2, en el mismo estudio de Wolf et al¹²⁰, se observó que de un grupo de 906 pacientes, casi la mitad de los hipertensos con proteinuria no tenían retinopatía diabética. Tampoco se correlacionó la microalbuminuria con la retinopatía diabética, en contraste con el estudio de Manaviat et al¹²³, en el que encontraron que la microalbuminuria es un marcador fiable de retinopatía diabética en DM2.

En 2005, Newman et al¹²⁴ publican el resultado de una revisión sistemática diseñada para valorar la microalbuminuria como signo precoz de complicaciones de la DM y el efecto de su tratamiento. Concluyeron que: *a)* en DM1 la microalbúmina no predice la aparición o el progreso de retinopatía simple, aunque sí de RDP, y *b)* en DM2 no predice la incidencia o desarrollo de retinopatía simple, mientras que es dudoso su valor predictivo de la RDP. Sí hay mayor acuerdo en

que la macroalbuminuria se correlaciona con la retinopatía proliferativa^{69,105,125}.

Se podría concluir que la microalbuminuria no es un marcador de riesgo para retinopatía, aunque la asociación de ambas afecciones es frecuente³⁰ y que probablemente la macroproteinuria tendría más relación con los tipos más graves de retinopatía diabética.

Nuevos marcadores y nuevas opciones terapéuticas

Otros factores se han relacionado con el desarrollo y la evolución de la retinopatía diabética. Entre otros, destacan la proteína C cinasa, los AGE, la inflamación, el aumento del VEGF, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la disminución de la expresión del gen del factor derivado del epitelio pigmentario (PRDF)⁴¹. Diversos fármacos se han propuesto tanto para el tratamiento como para evitar la progresión de la retinopatía (prevención secundaria).

Bonnefont-Rousselot¹²⁶ revisa el papel de los antioxidantes, así como de fármacos inhibidores de la formación de productos de glucosilación avanzada. Genuth et al¹²⁷ encuentran correlación entre la glucosilación del colágeno de la piel y los valores de AGE con el riesgo de retinopatía en 211 pacientes del estudio DCCT. La administración de amoniguanidina, inhibidor de la formación de AGE, previene el desarrollo de retinopatía en ratas¹²⁸, hecho no confirmado en humanos.

La activación de la proteína cinasa (PCK) es uno de los mecanismos que contribuye a la aparición de las complicaciones de la DM. El estudio PKC-DRS¹²⁹ evaluó la eficacia de ruboxistaurina, un inhibidor de la PCK, en pacientes con retinopatía leve o moderada, concluyendo que efectivamente reduce el riesgo de pérdida visual, la necesidad de tratamiento con láser y la progresión del edema macular, aunque no impide el desarrollo de retinopatía, al igual que PKC 412¹³⁰, que reduce el edema y mejora la agudeza visual.

El VEGF contribuye al engrosamiento de la membrana basal en la retina del diabético mediante la inducción de expresión de factores profibróticos, promueve la proliferación capilar en la retina y desempeña un importante papel en el desarrollo del edema macular¹³¹. Se están ensayando 3 fármacos anti-VEGF, pegaptanid, ranibizumab y bevacizumab, en retinopatía proliferativa, con resultados esperanzadores¹¹¹.

El efecto de la IGF-1 en la retina y en la evolución de la retinopatía diabética se ha discutido desde que, en 1953, se publicara una observación en que la progresión de una RDP se había resuelto espontáneamente tras la aparición de un panhipopituitarismo¹³². Mucho más recientemente se ha detectado una disminución de ARNm de somatostatina en la neuroretina y en el epitelio pigmentario de ojos procedentes de donantes post mortem con DM2 respecto a sin DM, así como un mayor grado de apoptosis en la retina de ojos procedentes de donantes con DM2¹³³. Estos resultados abren interesantes perspectivas. El tratamiento

con octeotrida en pacientes con RDNP grave prevenía su evolución a RDP¹³⁴, mientras que el tratamiento con pegvisomant no produjo una regresión de la proliferación vascular en RDP¹³⁵.

CRIBADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

Las claves para prevenir la pérdida de agudeza visual por retinopatía son: la detección precoz, basada en medios que proporcionen una especificidad y una sensibilidad que la British Diabetic Association establece en el 80% o mayor, el seguimiento especializado en pacientes ya afectados y el tratamiento con láser en el momento apropiado¹³⁶, sin olvidar el cociente coste/beneficio, que debe ser realista y permitir el estudio periódico de la mayor parte de la población con DM. Las técnicas más comunes son:

- Oftalmoscopia directa: su especificidad y sensibilidad no alcanzan el límite marcado por la British Diabetic Association¹³⁷.

- Oftalmoscopia indirecta/biomicroscopia con lámpara de hendidura: tiene una sensibilidad y una especificidad mayores del 80%, con buena relación coste/beneficio. Útil para el diagnóstico, pero no para monitorizar los cambios. Debe ser realizado por personal muy experto.

- Fotografía digital midriática de varios campos, con sensibilidad y especificidad mayores del 85%. Considerada como el estándar, precisa instrumental complejo, caro y de personal especializado; obliga al paciente a desplazarse al centro especializado; minusvalora lesiones periféricas si el campo es insuficiente y pierde sensibilidad si la imagen no es lo bastante nítida (frecuente en personas mayores)^{137,138}. Al igual que otras técnicas, es menos eficaz que la fluoresceinografía en la detección de las zonas sin perfusión (útil en la maculopatía) y del escape de líquido por aumento de permeabilidad capilar⁷¹.

- La combinación de las últimas dos técnicas aumenta su eficacia con un coste económico y social mayor.

- Fotografía no midriática y fotografías digitales. Las imágenes se pueden almacenar o incorporar a la historia del paciente. Su sensibilidad y especificidad son mayores del 80%, con el mejor cociente coste/beneficio de entre las técnicas habituales¹³⁹⁻¹⁴¹. Puede ser realizada por personal técnico no médico y hay medios portátiles, con lo que se evita el desplazamiento de los pacientes y se descongestionan las consultas de oftalmología.

- Teleoftalmología: soporte de las técnicas fotográficas digitales, posibilita la lectura de imágenes a distancia por un experto¹⁴².

¿Cuándo y cómo realizar el cribado de la retinopatía diabética?

Si bien hay acuerdo unánime en la necesidad de un cribado precoz, en cuanto a la frecuencia y los medios

necesarios las opiniones son dispares. A continuación se enumeran las propuestas de distintas guías.

La guía escocesa del 2003 indica¹⁴³:

1. Revisión anual de todos los pacientes con DM.

2. En DM2, examen al diagnóstico de la enfermedad y en DM1, a partir de los 3 años del diagnóstico o de los 12 años de edad y recomiendan:

- Fotografía simple de la región macular, sin mi-driasis, dilatando la pupila si la foto no tuviera suficiente calidad.

- Si persisten las dudas, realizar biomicroscopia con lámpara de hendidura.

- La agudeza visual debe medirse en cada ojo.

La Sociedad Americana de Diabetes recomienda¹⁴⁴:

1. En DM1 a los 3-5 años del diagnóstico, revisión por oftalmólogo.

2. En DM2, examen al diagnóstico de la enfermedad, con dilatación de la pupila, por oftalmólogo.

3. Controles anuales en ambos tipos de diabetes, y considerar la posibilidad de espaciar el control cada 2 o 3 años si es normal.

4. Exámenes más frecuentes si se observa progresión de la retinopatía diabética.

5. En caso de perspectiva de embarazo: control previo, en el primer trimestre y al año del parto.

En el País Vasco¹⁴⁵ las recomendaciones para un cribado de alto riesgo en pacientes sin retinopatía conocida, el estudio con cámara no midriática debe efectuarse cada 3 años en DM2 y cada 4 años en DM1, que se reduce a 2 años en los diabéticos con retinopatía leve.

En Andalucía, según el Plan Integral de Diabetes 2003-2007¹⁴⁶, se aconseja:

1. Control a los 5 años del diagnóstico en DM1, seguido de revisiones anuales, con medición de la agudeza visual, retinografía o con lámpara de hendidura con pupila dilatada.

2. En el momento del diagnóstico en DM2 y cada 2 años en pacientes de bajo riesgo, y cada año en otros casos, con los recursos disponibles en cada zona.

Se hace hincapié en las ventajas que proporciona la telemedicina, insistiendo en la necesidad de medir la agudeza visual junto con la retinografía.

El Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (GEDAPS)¹⁴⁷:

1. En DM2 en el momento del diagnóstico.

2. Cada 2 años si hay buen control glucémico, menos de 5 años de evolución y sin microalbuminuria.

3. Anualmente si hay RDNP o en DM que no cumpla los criterios anteriores.

4. Cada 4-6 meses si hay retinopatía diabética preproliferativa o edema macular.

5. En embarazadas con DM, antes del embarazo, cada trimestre y cada 6 meses tras el parto durante el primer año.

En Cataluña¹⁴⁸, se aconseja cribado bianual en los casos sin retinopatía diabética, con cámara no midriática, además de la medición de agudeza visual y tonometría. La fotografía se efectúa en la atención primaria y la lectura por un oftalmólogo o por un médico de atención primaria entrenado.

EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

Cribado

Además del buen control metabólico, la prevención de la ceguera o de la deficiencia visual en la diabetes se relaciona con la detección precoz y los programas de revisión¹⁴⁹. El cribado sistemático de la retinopatía diabética es un criterio que se utiliza como indicador de calidad del proceso asistencial. La detección precoz de la retinopatía diabética y su pronto tratamiento pueden disminuir la incidencia de la pérdida de visión grave en más del 50% en casos de edema macular y del 90% cuando se trata de una retinopatía proliferativa¹⁵⁰. En Inglaterra y Gales, un programa destinado a la prevención de la ceguera que se basaba en el cribado sistemático logró prevenir la aparición de 260 nuevos casos de ceguera por año en pacientes diabéticos de menos de 70 años, y el 10% de los casos de ceguera del adulto por todos los conceptos¹⁵¹. Además, la prevención reduce significativamente el coste de la diabetes¹⁵². La evidencia que la aplicación precoz de la fotocoagulación en el tratamiento de la retinopatía diabética puede prevenir la pérdida moderada de visión y la evolución a ceguera, también obliga a considerar esta práctica como un instrumento muy importante en la prevención terciaria en los casos de RDP o maculopatía diabética³⁹. En este sentido, algunos estudios confirman que la práctica de la fotocoagulación se ha incrementado significativamente entre los portadores de retinopatía diabética, como en el trabajo de Romero-Aroca et al¹⁵³ que mues-

tra que en 1993 la panfotocoagulación se había realizado en el 9,58% y en 2005 en el 29,5% entre los pacientes con retinopatía diabética¹⁵³.

La importancia del cribado periódico de la retinopatía diabética se pone de manifiesto en el estudio realizado en la ciudad sueca de Laxa, que tras haber iniciado en 1983 un programa de diagnóstico precoz de la DM2 y otro de revisión oftalmológica periódica, en un corte transversal entre 1996 y 1998 no se detectaron diferencias en la prevalencia de déficit de visión y de ceguera entre esta población con DM y una de control apareada por edad y sexo¹⁵⁴.

A pesar de que hay suficiente evidencia y de que las recomendaciones de muchas guías de manejo de la DM aconsejan el cribado sistemático^{155,156}, algunos estudios todavía señalan un bajo cumplimiento de esta recomendación, que no alcanza en muchos casos ni el 50% de los pacientes con el fondo de ojo revisado en el período de 1 año¹⁵⁰.

En la actualidad hay pocos registros en España que permitan valorar la evolución de los indicadores de calidad, que se incluían en los objetivos de Saint Vincent, tales como que se realice el cribado para la detección precoz de retinopatía diabética o la reducción a un tercio de la ceguera causada por la diabetes. No obstante, algunos grupos de algunas comunidades han seguido planes de control de calidad que han permitido conocer el resultado y la evolución de algunos de estos indicadores. El porcentaje de pacientes a quienes se ha revisado el fondo de ojo es un indicador de proceso que se incluye en el paquete de indicadores para realizar el control de calidad asistencial en diabetes. Los pocos datos disponibles muestran una gran variabilidad (tabla 6), aunque los resultados parecen mejores cuanto más especializada es el área de control. Como se puede observar, las cifras de población a la que se le ha realizado el control oftalmológico en 1-2 años oscilan entre menos del 25%¹⁴⁶, el 50%¹⁵⁷ y, en los mejores casos, hasta el 87%¹⁵⁸. Destaca el análisis realizado a los 10 años en el registro de GEDAPS de Cataluña en el que no se había observado un aumento en el porcentaje de cribado de retinopatía en ese período

TABLA 6. Cumplimiento del control del fondo de ojo en distintos ámbitos asistenciales

Población	Área de asistencia	Año	Cumplimiento del control (%)	Características del estudio
Galicia ¹⁸⁴	Hospital, ambulatorio, centro de salud	1993	40,4%	Población no seleccionada
Cataluña ¹⁵⁷	57 ABS	1993	50,3-53,2%	Registro GEDAPS
	96 ABS	2002	53,6-54,7%	
Cádiz ¹⁶⁰	Centros de salud	1999	55%	Muestra consecutiva
	Atención especializada		71%	
País Vasco ¹⁹⁴	Hospital de Cruces, 4 ABS	1996	85%	Registro Diabcare
Menorca ¹⁹⁵	Centros de salud	1996	33,8%*	Muestra de historias de población con DM2
Sabadell ¹⁵⁸	Hospital Parc Taulí	1998	DM1, 87,7%; DM2, 79,3%	Registro clínico
Extremadura ¹⁹⁶	Centros de atención primaria	2002	48%	Registro GEDAPS

ABS: área básica de salud; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.
*Cribado realizado en los últimos 2 años.

do¹⁵⁷. También en el estudio realizado en Girona en 1994, en una muestra de su población con diabetes, sólo el 16,7% conocía tener retinopatía diabética, cuando el 30,3% la presentaba. Es decir, que probablemente casi la mitad de los portadores de retinopatía diabética no habían sido diagnosticados¹⁵⁹.

En Andalucía, algunas evaluaciones indicaban que en el año 2000 la mayoría de las áreas básicas de salud no llegaban al 25% de cumplimiento en el control del fondo de ojo, y alcanzaba casi el 40% cuando se trataba de unidades clínicas de atención primaria. Otra evaluación realizada en la provincia de Cádiz mostraba que en atención primaria el cumplimiento era del 55% y en la atención especializada, del 71%¹⁶⁰.

Cambios en la incidencia de las COD

Cambios en la retinopatía diabética

Los indicadores de resultado final contribuyen a evaluar si el proceso asistencial ha sido efectivo y, por lo tanto, si se ha logrado reducir o eliminar, en este caso, la incidencia de retinopatía o de la disminución de agudeza visual. ¿Realmente en los últimos años hay evidencias sobre si hay cambios en la incidencia de las COD? No hay referencias epidemiológicas en España que den una visión general de la evolución de la retinopatía diabética en los últimos años. Los estudios realizados más recientemente muestran una disminución en su prevalencia, respecto a los que se hicieron en los años noventa, y no son tan evidentes los cambios en la prevalencia de RDP (tabla 4), ceguera y baja visión (tabla 2). Sin embargo, no se dispone de estudios de cohortes que analicen los cambios de incidencia y hay muy pocos estudios de carácter transversal que realicen cortes, en distintos períodos, entre la población con diabetes de la misma zona que permitan apreciar con mayor certeza los cambios en la prevalencia de retinopatía diabética en España. De los estudios revisados, destacan los realizados entre población con DM2 de la comarca del Baix Camp en los que, con una metodología similar, la prevalencia general de retinopatía pasó del 39,4% en 1993¹⁶¹ al 27,5% en 2005¹⁵³. La RDP pasó del 7,7 al 4%. En los estudios llevados a cabo entre la población con diabetes de Extremadura la prevalencia general de retinopa-

tía diabética disminuyó discretamente; pasó del 40,5% (año 1993)²⁴ al 35,7% (1997-2001)¹⁶². No obstante en 2002, en poblaciones afectas de diabetes en Badajoz¹⁶³ y Cáceres¹⁶⁴, se aprecia una marcada disminución de la retinopatía diabética si se compara con los datos de Extremadura de los estudios previos.

En otros países, diversos estudios observan cambios en la incidencia de retinopatía diabética a lo largo de los años, pero no siempre significativos. En Pittsburg, se estudiaron diferentes cohortes en función del año de diagnóstico de la DM1. Cuando la cohorte diagnosticada entre los años 1965 y 1970 se comparaba con el grupo diagnosticado entre 1975 y 1980, a los 20 años de evolución la incidencia acumulada de RDP disminuía claramente (el 38 frente al 26,5%), aún sin alcanzar la significación estadística⁴⁰. Datos muy similares se muestran en los estudios realizados en Wisconsin, donde se observó una disminución de la incidencia acumulada de RDP a los 15 años de evolución en la población con DM1 analizada en 1984 (50%)¹⁶⁵ y la estudiada en 1998 (37%)³⁷. Rossing et al¹⁶⁶, en Dinamarca, en cohortes analizadas según el año de diagnóstico, a los 15 años de evolución evidenciaron una significativa mejoría de la agudeza visual en la cohorte de diagnóstico más reciente respecto a las de años previos, pero no encontraron cambios significativos en la incidencia acumulada de retinopatía diabética, RDP ni maculopatía diabética. Sin embargo, estas mismas cohortes estudiadas a los 20 años presentaban un descenso significativo de la incidencia acumulada tanto de RDP como de maculopatía diabética, que fue muy evidente en la última cohorte (tabla 7). También fue muy significativo el descenso en la incidencia de nefropatía¹⁶⁷. Resultados similares obtuvo un estudio realizado en Suecia, en cohortes según el año de diagnóstico, empezando en el período 1961-1965 y seguido por quinquenios hasta el último grupo diagnosticado entre 1981 y 1985. La retinopatía diabética grave se iniciaba a partir de los 10 años del diagnóstico, y la incidencia acumulada por cada cohorte, en los primeros años de estudio (15 años), no mostró diferencias significativas¹⁶⁸. Sin embargo, las mismas cohortes analizadas a los 25 años de evolución de la diabetes presentaron una significativa disminución de la incidencia acumulada de retinopatía diabética grave

TABLA 7. Incidencia acumulada de retinopatía diabética proliferativa (RDP) y maculopatía diabética (MD) a los 20 años de evolución de la diabetes mellitus tipo 1

Estudio (años de evolución)	Grupos según año de diagnóstico			
	A: 1965-1969	B: 1970-1974	C: 1975-1979	D: 1980-1984
Dinamarca ¹⁶⁶ , 1998, RDP (15 años)	13%	16%	11,3% ^a	—
Dinamarca ¹⁶⁷ , 2003, RDP (más de 20 años) ^b	31,2%	30,3%	19,3%	12,5%
Pittsburg ⁴⁰ , 2006 (Estados Unidos), RDP (20 años)	38%	32%	26,5% ^{a,c}	—
Dinamarca ¹⁶⁷ , 2003, MD (más de 20 años) ^d	18,6%	18,6%	10,7%	7,4%

^aSin diferencias significativas.

^bA frente a C (p = 0,07); A frente a D (p = 0,002); B frente a C (p = 0,07); B frente a D (p = 0,003).

^cGrupo diagnosticado en 1975-1980.

^dA frente a C (p = 0,1); A frente a D (p = 0,02); B frente a C (p = 0,06); B frente a D (p = 0,02).

entre la cohorte de 1961-1965 y la de 1971-1975 (el 47,3 frente al 23,6%), sin ningún cambio relevante en la incidencia de RDNP, y se observó un 80% de pacientes afectados cuando la duración era de más de 25 años¹⁶⁹. Respecto a cambios en la DM2 hay pocos estudios; destaca el realizado en Indianápolis que comparaba la prevalencia de retinopatía diabética en 1997-1998 en una población de casi 7.000 pacientes con DM2 y otra estudiada en el período 1980-1982. Los resultados indicaban que la prevalencia de RDNP se había reducido significativamente pero no así la RDP y la maculopatía diabética¹⁷⁰.

En estos estudios de cohortes, en los que se observa una disminución de la incidencia de retinopatía diabética y microangiopatía en general, el cambio se ha atribuido a un mejor control metabólico, de la presión arterial, a una menor prevalencia de tabaquismo entre las cohortes de diagnóstico más reciente¹⁶⁹ y también al empleo de fármacos, como los IECA^{103,171}. Por otro lado, los cambios positivos en cuanto a la disminución de la microangiopatía se hacen más evidentes cuando se estudian grupos de DM de larga evolución. La disminución de la prevalencia de retinopatía diabética en el estudio de Indianápolis se relaciona indudablemente con la mejora en el control metabólico (HbA_{1c}, el 10,37% del grupo 1980-1982 frente al 7,84% del grupo 1997-1998), pero los autores también argumentan que en el grupo de estudio más reciente el diagnóstico de la diabetes había sido más precoz¹⁷⁰.

Cambios en la ceguera

Tampoco hay en España estudios de cohortes para conocer el posible cambio de la incidencia de ceguera en la población con diabetes. Utilizando como referente la base de datos de la ONCE, puede observarse que el porcentaje anual de nuevos afiliados a esta organización con el diagnóstico de retinopatía diabética apenas se ha modificado en los últimos 10 años, que oscila entre el 9 y el 12%, sin que se observe una tendencia a la disminución²⁰. Aunque obviamente no son datos representativos de la población, éstos irían a favor de que en España la ceguera o el déficit visual por retinopatía diabética no ha disminuido. En este sentido, los estudios de prevalencia de ceguera que se presentan en la tabla 2 no muestran que ésta se haya reducido entre los realizados hace más de 10 años y los más recientes, a excepción de los dos estudios efectuados en la población del Baix Camp (Tarragona) en los que se aprecia una disminución de la prevalencia entre la muestra estudiada en 1993 y la de 2005 (el 11,2 frente al 4,9%)^{153,161}. En el mismo estudio también se muestra una disminución de la prevalencia de ceguera entre los pacientes ya afectados de retinopatía (el 28,4 frente al 17,5%). En Cataluña, los datos de GEDAPS obtenidos de la atención primaria no mostraron ningún cambio en la prevalencia de amaurosis en DM2, que era de un 2% en 1993 y un 2,1% en 2002¹⁷².

En otros países los cambios son más evidentes. En Suecia, algunos estudios han demostrado un descenso de la ceguera entre la población con diabetes¹⁷³; destaca el de Backlund et al¹⁷⁴ que muestra que la incidencia descendió en un 47% entre 1981 y 1995. Datos parecidos se obtuvieron de una zona de Polonia donde la incidencia por 100.000 habitantes/año disminuyó del 3,9 (período 1989-1994) al 0,7% (período 2000-2004)¹⁷⁵. Estos cambios positivos se relacionan, obviamente, con un mejor control metabólico, pero también con los programas de cribado y la fotocoagulación precoz.

En resumen, contrariamente a lo observado en otros estudios de Europa o Estados Unidos, la contribución de la diabetes a la ceguera en nuestro país no parece que se haya reducido, aunque sí hay datos que indican que la retinopatía diabética está disminuyendo. Únicamente el diagnóstico precoz de la DM2, el cribado periódico del fondo de ojo para descartar retinopatía diabética, el estricto control de la glucemia y de la presión arterial han demostrado ser eficaces para reducir la incidencia de retinopatía diabética y maculopatía diabética y, así, de la deficiencia visual y la ceguera¹⁷⁶.

Algunas comunidades autónomas, como Cataluña, Andalucía, País Vasco, entre otras, están apostando por facilitar el cribado sistemático en las áreas básicas de salud, aumentando la disponibilidad de cámaras no midriáticas en muchos centros. Esta medida podrá mejorar el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética y así permitir el tratamiento más adecuado a tiempo para reducir el riesgo de su progresión y el de ceguera.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Sr. Xavier Grau, Director General Adjunto de Servicios Sociales para Afiliados de la ONCE y a la Dra. Elvira Martín su amabilidad para acceder a los datos de su Organización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goday A, Serrano-Rios M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:306-15.
2. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
3. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit*. 2006;20 Supl 1:15-24.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
5. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med*. 1990;7:360.
6. Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, Duerksen R, Thulasiraj R, Taylor H, et al. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:615-20.
7. Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care*. 2007;30:2478-83.
8. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1754-60.

9. Happich M, Reitberger U, Breitscheidel L, Ulbig M, Watkins J. The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 246:151-9.
10. Van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, Polak BC, Fuller JH, Sjoelie AK, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURO-DIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2005; 28:1383-9.
11. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82:844-51.
12. Krumpaszy HG, Ludtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Wurttemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica*. 1999;213:176-82.
13. Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care*. 1997;20:1147-53.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Blindness caused by diabetes—Massachusetts, 1987-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:937-41.
15. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, Ghigo LD, Cairo M, Aimone M, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med*. 1995;12:355-61.
16. Farber MD. National Registry for the Blind in Israel: estimation of prevalence and incidence rates and causes of blindness. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003;10:267-77.
17. Bunce C, Wormald R. Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales. *BMC Public Health*. 2006;6:58.
18. Munier A, Gunning T, Kenny D, O'Keefe M. Causes of blindness in the adult population of the Republic of Ireland. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:630-3.
19. Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G. Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1031-4.
20. ONCE. Datos visuales y sociodemográficos de los afiliados a la ONCE; 2008. Disponible en: <http://www.once.es/new/afiliacion/Estadisticas/index.html>
21. Henricsson M, Tyrberg M, Heijl A, Janzon L. Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74:533-8.
22. Rhatigan MC, Leese GP, Ellis J, Ellingford A, Morris AD, Newton RW, et al. Blindness in patients with diabetes who have been screened for eye disease. *Eye*. 1999;13:166-9.
23. Santos Bueso E, Macarro Merino A., Fernández Pérez C, Vizcaíno Jaén FM, Fernández-Vigo López J. Estudio comparativo sobre causas de ceguera entre una población diabética y una población control de Badajoz. *Av Diabetol*. 2003;19:33-8.
24. Chacón Iglesias J. Ceguera y sus causas en la población diabética. Estudio epidemiológico. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura, 1993.
25. Hernández Mira G. Prevalencia de ceguera y baja visión en una población de alto riesgo. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura, 1995.
26. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24:1275-9.
27. 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352:837-53.
28. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2001;44:2203-9.
29. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-83.
30. Lovestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. The temporal development of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus during 15 years diabetes duration. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:15-23.
31. Henricsson M, Nilsson A, Groop L, Heijl A, Janzon L. Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age at onset of the diabetes, treatment, duration and glycaemic control. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74:523-7.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of glycaemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124:90-6.
33. Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2001;24:522-6.
34. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:297-303.
35. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:230-8.
36. Stephenson J, Fuller JH and EUROBIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1994;37:278-85.
37. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105:1801-15.
38. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44:156-63.
39. ETDRS. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98 Suppl 5:766-85.
40. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55:1463-9.
41. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:48-58.
42. Romero P, Almena M, Baget M, Méndez I, Salvat M. Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético. *Annals d'Oftalmologia*. 2005;13:92-102.
43. Romero P, Baget M, Mendez I, Fernandez J, Salvat M, Martinez I. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2007; 21:172-80.
44. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema—complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:667-71.
45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.

46. Mukesh BN, Le A, Dimitrov PN, Ahmed S, Taylor HR, McCarty CA. Development of cataract and associated risk factors: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124:79-85.
47. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Michel F, Papoz L. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age.* *Am J Epidemiol.* 2000;151:497-504.
48. Tan J, Wang JJ, Flood V, Kaushik S, Barclay A, Brand-Miller J, et al. Carbohydrate nutrition, glycemic index, and the 10-y incidence of cataract. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1502-8.
49. Teruel MC. Retinopatía en las comarcas de Girona y estudio de los factores asociados. Tesis doctoral. Universitat de Barcelona, 1999.
50. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:295-300.
51. Prevalence of visual impairment and selected eye diseases among persons aged \geq 50 years with and without diabetes — United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53:1069-71.
52. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:532-8.
53. Perruccio AV, Badley EM, Trope GE. Self-reported glaucoma in Canada: findings from population-based surveys, 1994-2003. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:219-26.
54. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol.* 1977;106: 17-32.
55. Zafra Pérez JJ, Villegas Pérez MP, Canteras JM, Miralles DI. Presión intraocular y prevalencia de glaucoma oculto en una población de la región de Murcia. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75:171-8.
56. Macarro A, Fernández-Vigo J, Chacón J, Perianes J, Valero R. Epidemiología del glaucoma en la población diabética (estudio de la prevalencia en una población no seleccionada en Extremadura). *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1996;71:151-8.
57. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology.* 1997;104:712-8.
58. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology.* 2006;113:1081-6.
59. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM, et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit.* *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1218-24.
60. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology.* 1995;102:48-53.
61. Sarrión Ferre MT, Hervás JM, Blanquer Gregori JJ, Mulet Pons MJ, Marin RN, Barea MA. Cribado del glaucoma en pacientes diabéticos mediante el tonómetro de Schiörtlz. *Aten Primaria.* 1996;17:18-22.
62. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:743-7.
63. 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;61:662-72.
64. Wand M, Dueker DK, Aiello LM, Grant WM. Effects of pan-retinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1978; 86:332-9.
65. Aiello LM, Wand M, Liang G. Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1983;90:814-20.
66. Madsen PH. Haemorrhagic glaucoma. Comparative study in diabetic and nondiabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1971;55: 444-50.
67. Bailez C, Pastor JC, Martín F, Saornil MA. Detección de células fantasma en citologías vítreas: correlación clínico-patológica. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2002;77:369-75.
68. Ballard DJ, Melton LJ III, Dwyer MS, Trautmann JC, Chu CP, O'Fallon WM, et al. Risk factors for diabetic retinopathy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care.* 1986;9:334-42.
69. Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. Putative risk factors associated with retinopathy in patients with diabetes diagnosed at or after 30 years of age. *Diabet Med.* 1989;6:724-7.
70. West SK, Munoz B, Klein R, Broman AT, Sanchez R, Rodriguez J, et al. Risk factors for Type II diabetes and diabetic retinopathy in a mexican-american population: Proyecto VER. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:390-8.
71. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Annual Review of Diabetes (ADA).* 2005;3:45-56.
72. Bloomgarden ZT. Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64 17 Suppl 12:S8-14.
73. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2006;333:475-80.
74. Pyke DA. Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia.* 1979;17:333-43.
75. Leslie RD, Barnett AH, Pyke DA. Chlorpropamide alcohol flushing and diabetic retinopathy. *Lancet.* 1979;1:997-9.
76. Leslie RD, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes.* 1982;31:19-21.
77. Japan Diabetes Society. Diabetes mellitus in twins: a cooperative study in Japan. Committee on Diabetic Twins, Japan Diabetes Society. *Diabetes Res Clin Pract.* 1988;5:271-80.
78. DCCT. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997;46:1829-39.
79. Simmons D, Clover G, Hope C. Ethnic differences in diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2007;24:1093-8.
80. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:446-55.
81. West SK, Klein R, Rodriguez J, Munoz B, Broman AT, Sanchez R, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. *Diabetes Care.* 2001; 24:1204-9.
82. Radha V, Rema M, Mohan V. Genes and diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2002;50:5-11.
83. Uhlmann K, Kovacs P, Boettcher Y, Hammes HP, Paschke R. Genetics of diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:275-94.
84. Taverna MJ. [Genetics of diabetic complications: retinopathy]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2004;65 Suppl 1:S17-25.
85. Birinci A, Birinci H, Abidinoglu R, Durupinar B, Oge I. Diabetic retinopathy and HLA antigens in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:89-93.
86. Asensio-Sánchez VM, Rodriguez-Delgado B, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V, Garcia-Loygorri C. HLA-A24: Factor de riesgo en retinopatía diabética proliferante. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2007;82:753-6.
87. Mimura T, Funatsu H, Uchigata Y, Kitano S, Noma H, Shimizu E, et al. Relationship between human leukocyte antigen status

- and proliferative diabetic retinopathy in patients with younger-onset type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:844-8.
88. Wong TY, Cruickshank KJ, Klein R, Klein BE, Moss SE, Palta M, et al. HLA-DR3 and DR4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109:275-81.
 89. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2004;18:160-4.
 90. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
 91. DCCT. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342:381-9.
 92. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications.* 2001;15:287-94.
 93. Romero P, Salvat M, Fernández J, Baget M, Martínez I. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications.* 2007;21:93-100.
 94. Pettitt DJ, Okada WA, Jovanovic L, He G, Ipp E. Decreasing the risk of diabetic retinopathy in a study of case management: the California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2005;28:2819-22.
 95. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:874-86.
 96. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:703-13.
 97. UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:713-20.
 98. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1631-40.
 99. Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care.* 1988;11:246-51.
 100. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2002;25:1320-5.
 101. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;35:113-21.
 102. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
 103. Chaturvedi N, 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.* 1998;351:28-31.
 104. Sjolie AK, Porta M, Parving HH, Bilous R, Klein R. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6:25-32.
 105. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology.* 2002;109:1225-34.
 106. Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, Best JD, Hill MA, Klein RL. Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3395-418.
 107. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:84-90.
 108. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:910-8.
 109. Zhang J, McGwin G Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1096-9.
 110. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:675-82.
 111. Yam JC, Kwok AK. Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J.* 2007;13:46-60.
 112. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:1687-97.
 113. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28:1649-55.
 114. Katusic D, Tomic M, Jukic T, Kordic R, Sivic J, Vukojevic N, et al. Obesity —a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetes? *Coll Antropol.* 2005;29 Suppl 1:47-50.
 115. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:180-95.
 116. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:535-47.
 117. Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T. Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand.* 1984;215:63-8.
 118. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1996;103:1438-42.
 119. Cundiff DK, Nigg CR. Diet and diabetic retinopathy: insights from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *MedGenMed.* 2005;7:3.
 120. Wolf G, Muller N, Mandelka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2007;68:81-6.
 121. Aroca PR, Espeso SO, Del Castillo DD. Estudio prospectivo de correlación entre retinopatía diabética y microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000;75:307-14.
 122. Romero AP, Salvat SM, Mendez MI, Martínez SI. Is microalbuminuria a risk factor for diabetic retinopathy? *J Fr Ophthalmol.* 2003;26:680-4.
 123. Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. *BMC Ophthalmol.* 2004;4:9.

124. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-180.
125. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology.* 1993;100:1140-6.
126. Bonnefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives. *J Soc Biol.* 2001;195:391-8.
127. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell DR, Dahms W, Malone J, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005;54:3103-11.
128. Kern TS, Engerman RL. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes.* 2001;50:1636-42.
129. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, Sheetz MJ, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006;113:2221-30.
130. Campochiaro PA. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:922-31.
131. Kuiper EJ, Hughes JM, Van Geest RJ, Vogels IM, Goldschmeding R, Van Noorden CJ, et al. Effect of VEGF-A on expression of profibrotic growth factor and extracellular matrix genes in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4267-76.
132. Poulsen JE. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds' disease. *Diabetes.* 1953;2:7-12.
133. Carrasco E, Hernandez C, Miralles A, Huguet P, Farres J, Simo R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care.* 2007;30:2902-8.
134. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, Hazariwala KM, Cooper-DeHoff R, Caballero S, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2000;23:504-9.
135. Growth hormone antagonist for proliferative diabetic retinopathy study group. The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2001;108:2266-72.
136. Arumugam G, Kumari S, Indira G, Nivedita N, Samad I, Ramli Z, et al. Screening for diabetic retinopathy. Health technology assessment unit medical development division Ministry of Health Malaysia. 2002. Disponible en: www.moh.gov.my/Moh-Portal/DownloadServlet?id=754&type=2
137. Scanlon P (National Health Service). Screening for diabetic retinopathy. 2007. Disponible en: <http://www.library.nhs.uk/diabetes/ViewResource.aspx?resID=262064&tabID=290&catID=5134>
138. Squirrell DM, Talbot JF. Screening for diabetic retinopathy. *J R Soc Med.* 2003;96:273-6.
139. Sender Palacios MJ, Monserrat BS, Badia LX, Maseras BM, De la Puente Martorell ML, Foz SM. Cámara de retina no midriática: estudio de coste efectividad en la detección temprana de la retinopatía diabética. *Med Clin (Barc).* 2003;121:446-52.
140. Sender Palacios MJ, Maseras BM, Vernet VM, Larrosa SP, De la Puente Martorell ML, Foz SM. Aplicación de un método para la detección precoz de retinopatía diabética en Atención Primaria. *Rev Clin Esp.* 2003;203:224-9.
141. Osasenurako Tecnologiën Ebaluaketa (Gobierno Vasco). Análisis coste-efectividad de la cámara de Retina No-Midriática en el diagnóstico de la retinopatía diabética. 1996. Disponible en: <http://www1.euskadi.net/buscadorsan/osteba/infeva.apl>
142. Boucher MC, Nguyen QT, Angioi K. Mass community screening for diabetic retinopathy using a nonmydriatic camera with telemedicine. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:734-42.
143. The Scottish Government Publications. Diabetic Retinopathy Screening Services in Scotland: Recommendations for Implementation. 2003. Disponible en: <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2003/07/17638/23083#12>
144. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. Position Statement. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:S4-41.
145. Vázquez JA, Hernández M, Mihuel N, Soto-Pedre E. Incidencia de retinopatía diabética a partir de un programa de despistaje en cámara no midriática empleando en pacientes diabéticos de la Comunidad Autónoma del País Vasco. 2006. Disponible en: <http://www1.euskadi.net/buscadorsan/osteba/infeva.apl>
146. Consejería de Sanidad de Andalucía. Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007. 2007. Disponible en: <http://www.faed.org/biblioteca/pdf/diabetesfin.pdf>
147. Cano JF, Franch J, Mata M, GEDAPS. Guía de Tratamiento de Diabetes tipo 2 en Atención Primaria. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 2004.
148. Departament de Salut. Ordenació del cribatge de la retinopatía diabética amb càmares no midriàtiques a l'Atenció Primària de Catalunya. Departament de Salut - Generalitat de Catalunya; 2006.
149. Kristinsson JK, Hauksdottir H, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Active prevention in diabetic eye disease. A 4-year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:249-54.
150. Brechner RJ, Cowie CC, Howie LJ, Herman WH, Will JC, Harris MI. Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. *JAMA.* 1993;270:1714-8.
151. Rohan TE, Frost CD, Wald NJ. Prevention of blindness by screening for diabetic retinopathy: a quantitative assessment. *BMJ.* 1989;299:1198-201.
152. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL III, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care.* 1994;17:909-17.
153. Romero-Aroca P, Fernandez-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Mendez-Marin I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:209-18.
154. Olafsdottir E, Andersson DK, Stefansson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:40-5.
155. Fong DS, Aiello LM, Gardner TW, King GL, Blakenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S84-7.
156. Canadian Diabetes Association. Retinopathy. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Clinical Practice Guidelines*; 2003. p. S76-81.
157. Roura Olmeda P, Cano-Pérez JF, Mata Cases M, Franch Nadal J. Millora de la qualitat de l'assistència a les persones amb diabetis tipus 2 a l'atenció primària de Salut: 10 anys d'experiència del programa Millora Contínua de la Qualitat GedapS. 2007. Disponible en: <http://www.acdiabetis.org/acd/cat/html/diabAvui/diabAvui17.htm#1>
158. Bare Mañas ML, Gimenez-Perez G, Mauricio PD, Torne VE, Gonzalez-Clemente JM, Bonfill CX. Evaluación del proceso y los resultados de la atención a los pacientes diabéticos en un hospital. *Rev Clin Esp.* 2003;203:465-71.
159. Teruel MC, Fernandez-Real JM, Ricart W, Valent FR, Valles PM. Prevalencia de la retinopatía diabética en la población de diabéticos diagnosticados en las comarcas de Girona. Estudio de los factores asociados. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2005;80:85-91.

160. Carral F, Ballesta M, Aguilar M, Ortego J, Torres I, Garcia, et al. Evaluación de la calidad asistencial en pacientes con diabetes tipo 2 del Área Sanitaria Cádiz-San Fernando. *Av Diabetol*. 2000;21:52-7.
161. Romero Aroca P, Del Castillo Dejarín D. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en la población del Baix Camp (Tarragona). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1996;71:261-8.
162. Santos BE, Fernandez-Vigo J, Fernandez PC, Macarro MA, Fernandez PJ. Prevalencia de retinopatía diabética en la Comunidad Autónoma de Extremadura. 1997-2001 (Proyecto Extremadura para la prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80:187-94.
163. Santos-Bueso E, Fernandez-Perez C, Macarro A, Fernandez-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la ciudad de Badajoz 2002 (Proyecto Extremadura para prevención de la ceguera). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:153-8.
164. Santos Bueso E, Macarro Merino A, Garrote Florencio T, Fernández-Vigo López J. Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejoncillo (Cáceres). *Av Diabetol*. 2002;18:203-7.
165. 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;102:520-6.
166. Rossing K, Jacobsen P, Rossing P, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Parving HH. Improved visual function in IDDM patients with unchanged cumulative incidence of sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21:2007-15.
167. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1258-64.
168. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. Unchanged incidence of severe retinopathy in a population of Type 1 diabetic patients with marked reduction of nephropathy. *Diabet Med*. 1998;15:863-9.
169. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2004;47:1266-72.
170. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care*. 2003;26:2637-42.
171. Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Andersen H. Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228:505-9.
172. Castell C, Pou JM. Evaluación de los objetivos de Saint Vincent. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:93-8.
173. Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1993;10:555-9.
174. Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabet Med*. 1997;14:732-40.
175. Bandurska-Stankiewicz E, Wiatr D. Diabetic blindness significantly reduced in the Warmia and Mazury Region of Poland: Saint Vincent Declaration targets achieved. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:722-7.
176. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:902-16.
177. Nielsen NV. Diabetic retinopathy II. The course of retinopathy in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents and diet regime alone. A one year epidemiological cohort study of diabetes mellitus. The Island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984;62:266-73.
178. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1994;101:1061-70.
179. Delcourt C, Villatte-Cathelineau B, Vauzelle-Kervroeden F, Cathelineau G, Papoz L. Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multicentre study in France. CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma Study Group. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:293-8.
180. Kristinsson JK, Gudmundsson JR, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Thorsson AV. Screening for diabetic retinopathy. Initiation and frequency. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995;73:525-8.
181. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology*. 1997;104:252-60.
182. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105:998-1003.
183. Jeppesen P, Bek T. The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:526-30.
184. Fernandez-Vigo J, Sanchez MJ, Diaz RA, Barros J, Tome M, Bueno J. The prevalence of diabetic retinopathy in northwest Spain. An epidemiological study of diabetic retinopathy in Galicia. I. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993;71:22-6.
185. Golderacena MB, Escudero JM, Arrondo A, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1998;73:263-8.
186. Vizcaíno FM, Romero E, Santos E, Macarro A, Fernández-Vigo J. Estudio comparativo sobre prevalencia de ceguera entre una población diabética y una población control. *Av Diabetol*. 2000;16:241-7.
187. López Batllori J, Viguera J. La diabetis: Algunes consideracions numèriques amb possible significació estadística. *Annals de Medicina*. 1978;64:44-51.
188. Pallardo Sanchez LF, Aguilar Bartolome JM. Aspectos epidemiológicos y condicionamiento clínico de la retinopatía diabética. *Rev Clin Esp*. 1981;160:177-82.
189. Hernández Mira G, Macarro Merino A, Fernández Perianes J, Fernández Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en Extremadura (Estudio epidemiológico de campo sobre 3.000 pacientes diabéticos). *Av Diabetol*. 1996;12:165-71.
190. Esteban Ortega MM, Rodriguez Hurtado F, Jimenez Monleón JJ, Bueno Cavanillas A. Prevalencia de la retinopatía en diabéticos de más de 10 años de evolución en la zona norte de Granada. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1999;74:137-44.
191. Canton A, Fernandez CM, Conget I, Carreras G, Castell C, Tresserras R. Type 1 diabetes mellitus in Catalonia: chronic complications and metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit*. 2004;10:CR185-90.
192. Gil Hernández MA, Abreu Reyes P, Pareja Rios A, Martínez Piñero A. Estudio de la retinopatía diabética en la población de la isla de Hierro. *Arch Soc Canar Oftal*. 2000;11:23-6.
193. Lopez IM, Diez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002;9:205-14.
194. Villar García G, Vicente MA, Goicolea I, Ugarte E, Vázquez JA. Patrones de calidad asistencial en diabetes. *Av Diabetol*. 1997;13:57-63.
195. Seguí M, Díaz R, Cuixart L, Llord M, Iborra A, Llach A, et al. Evaluación previa a la implementación de un programa de diabetes en la isla de Menorca. *Semergen*. 1999;10:870-6.
196. Carramiñana F, Pérez F, Félix FJ, Garcia F, Igualfraila D, Prieto L. Atención Primaria y asistencial de los diabéticos tipo 2. Comparación entre la asistencia prestada en España y Extremadura. *Extremadura Médica*; septiembre 2005. Disponible en: http://www.sadex.org/revista/6_original1.pdf