

Alteración anatómica y funcional del disco óptico en la diabetes mellitus tipo 2 de más de 10 años de evolución

M. C. Luis Germán **Gómez-Fernández**,* Tte. Cor. M. C. Dinora **Olivares-Alvarado****

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Alrededor de 8.2% de la población mexicana entre 20 y 69 años padece diabetes tipo 2. Aunque la cabeza del nervio óptico aparece normal, la función electrofisiológica o psicofísica del nervio óptico es ocasionalmente anormal en los ojos de pacientes con diabetes cuando no tienen retinopatía.

Objetivo. Determinar mediante estudios oftalmológicos si existe o no lesión anatómica y/o funcional de la cabeza del nervio óptico en pacientes con DM tipo 2 de más de 10 años de evolución.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 30 pacientes diabéticos tipo 2 de más de 10 años de evolución. Se les realizó historia clínica médica y oftalmológica, pruebas clínicas de laboratorio (química sanguínea-QS, colesterol, triglicéridos-TG, lipoproteínas de alta densidad-HDL, lipoproteínas de baja densidad-LDL y Hemoglobina glucosilada-HbA1c) con determinación del grado de retinopatía diabética (RD), medición del disco óptico por medio del método de Armaly y estudios campimétricos (Umbral 24-2).

Resultados. De 100% de los pacientes, 88% presentaron excavaciones amplias (mayores de 8/10), y de éstos sólo 64% presentaron diagnóstico de GPTN. Las alteraciones campimétricas no se relacionaron con el grado de retinopatía. Hubo significancia entre el grado de retinopatía diabética (RD) y la Hb glucosilada y también con la TIO en estos pacientes.

Conclusión. No se encontró correlación entre el grado de RD y las excavaciones papilares, pero sí se encontró 88% de pacientes con GTN, teniendo alteraciones campimétricas independientemente del grado de RD en ellos.

Anatomical and functional disturbance of the optic disk in Type 2 Diabetes mellitus of more than 10-years of evolution

SUMMARY

Introduction. Approximately 8.2% of Mexican population between 20 to 69 years suffers Type 2 Diabetes mellitus. Although the head of the optic nerve appears normal, the electrophysiological or psychophysical function of the optic nerve is occasionally abnormal in the eyes of patients with diabetes when they not have retinopathy.

Objective. To determinate by means of ophthalmologic studies if exists or not anatomical and/or functional injury of the head of the optic nerve in patients with Type 2 DM of more than 10-years of evolution.

Patients and methods. 30 diabetic patients Type 2 of more than 10-years of evolution were studied. It was carried out them medical and ophthalmologic clinical history, and clinical tests of laboratory, (sanguinely chemistry-SC, cholesterol, triglyceride-TG, high density lipoproteins, low density lipoproteins and glycosylated hemoglobin-HbA1c) with determination of the degree of diabetic retinopathy (DR); measurement of the optic disk through the armaly method and campimetrical studies (threshold 24-2).

Results. Of 100% of the patients, 88% presented extensive excavations (major of 8/10), and of these only 64% presented diagnosis of NTPG. The campimetrical disturbances did not relate to the degree of retinopathy. There was significancy among the degree of DR and the glucosilated Hb and also with the IOT in these patients.

Conclusion. The correlation between the degree of RD and the papillary excavations was not found, but in 88% of patients were found with NTG, having campimetrical disturbances independently of the degree of DR in them.

Palabras clave: diabetes mellitus, retinopatía diabética, disco óptico.

Key words: Diabetes mellitus, diabetic retinopathy, optic disk.

* Médico Cirujano y Partero. Tercer año de la Residencia en Oftalmología de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Médico Oftalmólogo con subespecialidad en Glaucoma. Jefe del Gabinete de Glaucoma, Departamento de Oftalmología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

M.C. Luis Germán Gómez-Fernández.

Hospital Central Militar. Av. Ávila Camacho s/n Esq. Av. Ejército Nacional. Col. Lomas de Sotelo. Del. Miguel Hidalgo. C.P. 11200. México, D.F. Tel.: 5557-3100 Ext. 1325 Casa: 5871-1994, Celular: 04455-8598-7008.

Recibido: Octubre 5, 2004.

Aceptado: Enero 11, 2005.

Introducción

Alrededor de 8.2% de la población mexicana entre 20 y 69 años padece diabetes tipo 2, y cerca de 30% de los individuos afectados desconoce que la tiene. Esto significa que en nuestro país existen más de cuatro millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas.¹⁻³

La retinopatía diabética (RD) es una complicación vascular altamente específica en ambos tipos de diabetes (tipo 1 y tipo 2), y la duración de la diabetes es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la retinopatía.^{4,5}

Después de 20 años de diabetes, casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 y menos de 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen algún grado de retinopatía.^{5,6}

La RD se relaciona estrechamente con la hiperglicemia, con la duración de la diabetes y con cifras elevadas de hemoglobina glucosilada.^{5,7}

Aunque la cabeza del nervio óptico aparece normal, la función electrofisiológica o psicofísica del nervio óptico es ocasionalmente anormal en los ojos de pacientes con diabetes cuando no tienen retinopatía. La isquemia, la síntesis reducida de proteína, la depleción del mioinositol, un nivel elevado de sorbitol y una alta presión neurorretinal pueden resultar en pérdida de fibras nerviosas. Esta especie de pérdida de fibras nerviosas puede ser observada en la capa de fibras nerviosas ópticas de pacientes con diabetes. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido estudiada extensamente.

La información acerca de la incidencia de la capa de fibras nerviosas retinales sin la mínima retinopatía diabética, puede ser una importante contribución a nuestro entendimiento de la disfunción del nervio óptico en pacientes con diabetes.

En general, la progresión de la RD es ordenada, avanzando desde anomalías no proliferativas leves, caracterizadas por el incremento en la permeabilidad vascular a las anomalías no proliferativas moderadas y severas, caracterizadas por cierre vascular, y por último a la RD proliferativa, caracterizada por el crecimiento de nuevos vasos en la retina y en la superficie posterior del vítreo.⁴⁻⁷

Los mecanismos patogénicos de la RD se pueden agrupar en cambios bioquímicos, fisiológicos, hematológicos, endocrinológicos y anatómicos.⁵

Cambios bioquímicos

En las personas diabéticas con hiperglucemia, se acumula la glucosa en las células que no requieren insulina para captarla. Cuando se sobrepasa la capacidad metabólica de la vía glucolítica y de las pentosas, el exceso de glucosa se metaboliza en la vía de los polioles (vía del sorbitol), donde actúan dos enzimas: la aldosa reductasa y el sorbitol deshidrogenasa. El sorbitol se transforma muy lentamente en fructosa, por lo cual atraviesan mal las membranas celulares. El aumento del sorbitol intracelular produce aumento de la presión osmótica y favorece la difusión de agua al interior de la célula (edema intracelular).

En las células lesionadas se altera la permeabilidad y el balance electrolítico con aumento de la hipoxia tisular.

Cambios fisiológicos

El flujo sanguíneo ocular tiene un doble origen: retinal y uveal. En la diabetes se pueden deteriorar los mecanismos de autorregulación, tal vez por alteraciones en el sistema nervioso autónomo, pues se ha observado una relación entre neuropatía autonómica y fallos en la regulación del flujo retinal.

La velocidad del flujo retinal disminuye mucho antes de que aparezcan las primeras manifestaciones oftalmológicas. Dicha disminución está influenciada por varios factores, como la mayor viscosidad sanguínea, la pérdida de pericitos, el estrechamiento arteriolar y la dilatación capilar y venular. La dilatación vascular pudiera producirse por un mecanismo de autorregulación para compensar la hipoxia tisular.

Este cambio estructural aumenta la permeabilidad de los vasos con salida de plasma y proteínas, sobre todo en el nivel capilar, ocasionando edema y exudados duros. La pared arteriolar cargada de proteínas se engrosa, endurece y pierde elasticidad además de pericitos, se pierde la capacidad reguladora del flujo y la presión intravascular.

Cambios hematológicos

Se afectan los elementos formes de la sangre (glóbulos rojos y plaquetas), de la viscosidad del plasma y de la sangre total. Cuando el flujo disminuye de forma importante aumenta la viscosidad y los hematíes se agregan, llegando a obstruir la circulación. El glóbulo rojo pierde deformabilidad, pues su membrana se hace rígida por efecto de la glicosilación (o glicosilación) no enzimática e incrementa su viscosidad de membrana en relación con el grado de retinopatía.

La viscosidad sanguínea depende de la viscosidad plasmática, la deformabilidad y concentración de glóbulos rojos y de la agregación plaquetaria; la viscosidad está aumentada por el fibrinógeno, las globulinas y la albúmina. Otros factores que producen un estado de hipercoagulabilidad son por el aumento del fibrinógeno, el factor VIII (que favorece la adhesión y agregación plaquetaria y la producción de tromboxano A₂), así como de una actividad fibrinolítica disminuida. Así, la agregación de plaquetas y glóbulos rojos pueden no ser capaces de pasar a través de las arteriolas o capilares y obstruir dichos vasos parcial o totalmente; tales oclusiones forman los exudados blandos.

Cambios endocrinológicos

La isquemia retinal precede a la instauración de neovasos en la retina y el iris, y se considera como una fuente potencial de factores angiogénicos difusibles. Los niveles de hormona del crecimiento aumentan en proporción con el grado de hiperglucemia.

Los niveles elevados del factor de crecimiento, similar a la insulina (FCSI), contribuyen e incluso causan la fase acelerada de deterioro de la RD y son responsables de los cambios proliferativos de la enfermedad.

Cambios anatómicos

Incluyen alteraciones de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos y anomalías de las células endoteliales.⁵ Las alteraciones de la membrana basal capilar (engrosamiento marcado, vacuolación y depósito de colágeno fibrilar) aparecen en las fases iniciales de la RD. Dichas alteraciones se observan en la retina y pueden aparecer en el resto del organismo, salvo en el tejido adiposo.

El engrosamiento de la membrana basal pudiera disminuir el calibre vascular y el flujo y dificultaría la difusión de nutrientes y produciría hipoxia tisular. La microangiopatía diabética, los cambios en la reología sanguínea y la disfunción plaquetaria pueden resultar en una alta prevalencia de un accidente vascular en la cabeza del nervio óptico de los pacientes con diabetes.

La no perfusión fresca de la retina causa un bloqueo del transporte axoplásmico ortógrado y retrógrado y forma puntos algodinosos, los cuales pueden predecir otros signos de retinopatía diabética y desvanecerse antes en la evolución de puntos retinales o manchas hemorrágicas. En este caso, la capa de fibras nerviosas retinales puede ocurrir en ojos con o sin mínima retinopatía diabética.

El último factor para la pérdida de fibras nerviosas en un paciente con diabetes puede ser la vulnerabilidad del nervio al daño por la presión intraocular. Las células ganglionares retinales de los pacientes con diabetes sintetizan menos proteína y transfieren menos axoplasma; por esto, las fibras nerviosas pueden hacerse fácilmente lesionadas por la presión intraocular normal.

En conclusión, está claro que un gran número de pacientes con diabetes, aún aquellos con o sin mínima retinopatía diabética, tienen defecto de la capa de fibras nerviosas retinales.^{6,8,9}

Métodos

Pacientes

Se examinaron a pacientes de primera vez en la consulta del Servicio de Oftalmología, con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 de más de 10 años de evolución con control médico desde su padecimiento.

A cada paciente se le informó ampliamente sobre el motivo del estudio y las pruebas médicas y oftalmológicas a realizar en un periodo mínimo de tres visitas programadas al servicio de oftalmología.

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de DM tipo 2, con 10 o más años de evolución y en control metabólico. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de DM tipo 1, con DM tipo 2 menor de 10 años de evolución, diagnóstico previo de glaucoma de cualquier etiología, ametropías con equivalente esférico mayor de tres dioptrías, pacientes con alteraciones del segmento anterior y con tratamientos médicos o quirúrgicos oftalmológicos previos o actuales.

Métodos

Se realizaron historias clínicas médicas y oftalmológicas con énfasis en los antecedentes hereditariofamiliares, personales, patológicos y quirúrgicos oftalmológicos.

A cada paciente se le realizó el siguiente examen oftalmológico:

1. Agudeza visual sin corrección mayor a 20/200 y con corrección mayor a 20/50, con control glicémico estricto.
2. Refracción directa para determinar el grado de ametropía en cada paciente.
3. Examen biomicroscópico para la evaluación de las estructuras del segmento anterior (cornea, iris, profundidad de la cámara anterior, cristalino).
4. Tonometría de aplanación en ambos ojos, tomando como valores normales de 10 a 21 mm Hg.
5. Gonioscopia indirecta en ambos ojos, bajo anestesia local donde se determinó el grado del ángulo según la clasificación de Shaffer, y cicloplejia con fenilefrina y tropicamida en ambos ojos para la valoración de los parámetros del disco óptico en décimos, según valoración por el método de Calixto del disco óptico, copa óptica, anillo neuroretinial y atrofia peripapilar.
6. Funduscopia en ambos ojos para determinar el grado de retinopatía diabética con el ETDRS report Number 10 "Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs-An Extension of the Modified Airlie House Classification" de 1991.
7. Campimetría estática con una prueba de umbral 24-2, con estímulo III y evaluando el grado de alteración campimétrica según la clasificación de Leydhecker en grados I, II y III e indicando los tres estados evolutivos en el campo visual.
8. Fotografías del fondo de ojo con énfasis en el disco óptico y con 30 grados de exposición retinal.
9. Estudios de laboratorio a cada paciente, los cuales comprendieron Química Sanguínea (glucosa, urea, creatinina y BUN), Colesterol, TG, HDL, LDL y Hemoglobina glucosilada (HbA1c) para determinar el control glicémico durante las últimas seis semanas.

Resultados

Se presentan los resultados del análisis de los datos obtenidos en este estudio.

El examen estadístico se realizó con el Coeficiente de correlación de Pearson y regresiones lineales múltiples. Se examinaron 30 pacientes (60 ojos).

En relación con el tipo de retinopatía diabética (*Figura 1*), 43% no presentaron retinopatía diabética, 43.3% retinopatía no proliferativa leve, 10% retinopatía no proliferativa moderada y 3.3% retinopatía diabética proliferativa con CAR.

En la evaluación del grado de alteración campimétrica y el tipo de retinopatía diabética por número de casos (*Figura 2*) fueron los siguientes:

- De los casos, 8.3% (5) tuvieron No RD con grado 0 de alteración campimétrica, y 18.3% (11), diagnóstico de RDNP leve con grado 0 de alteración campimétrica.

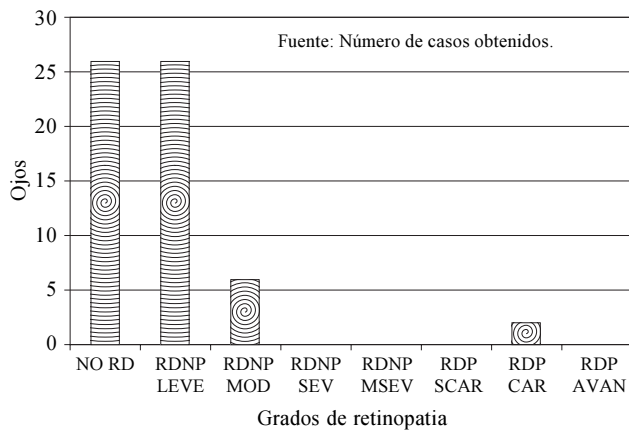


Figura 1. Grados de retinopatía diabética por el número de casos.

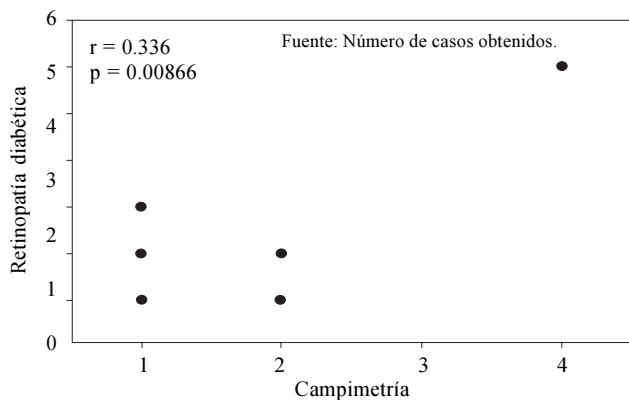


Figura 2. Grado de alteración campimétrica y tipo de retinopatía por número de casos (coeficiente de correlación de Pearson) $P < 0.05$.

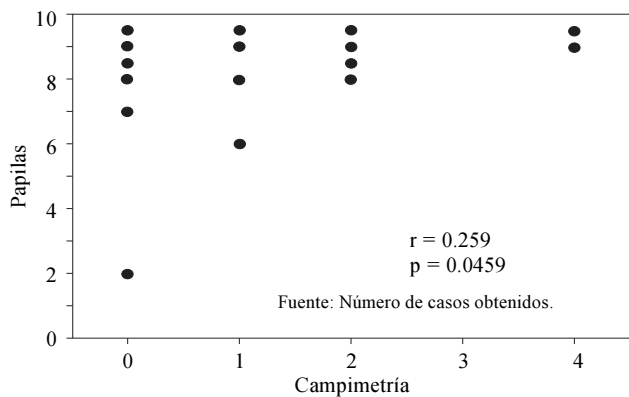


Figura 3. Grado de alteración campimétrica y excavación papilar por número de casos (coeficiente de correlación de Pearson) $P < 0.050$.

- De los casos con diagnóstico de No RD, 25% (15), tuvieron un grado I de alteración campimétrica; 10% (6), RDNP leve, con alteración campimétrica grado I.
- De los casos con RDNP moderada, 3.3% (2), con grado I de alteración campimétrica; con No RD, 10% (6), con grado 2 de alteración.

- Hubo 15% (9) de los casos con RDNP leve y grado 2 de alteración campimétrica, y sólo 3.3% (2) de los casos con RDP, con CAR y con alteración campimétrica grado 3.

Usando el coeficiente de correlación de Pearson entre RD y alteración campimétrica se obtuvo que si la RD aumentaba, el grado de alteración campimétrica también aumentaba, teniendo significancia.

En la valoración del grado de alteración campimétrica con el grado de excavación papilar y el número de casos (Figura 3) presentados, se encontró:

- 11.6% (7) de los casos con excavaciones menores de 8/10 resultaron con grado 0 ó 1 de alteración campimétrica.
- De los casos con excavaciones mayores de 8/10, 25% (15) tuvieron grado 0 de alteración campimétrica.
- De los casos con 8/10 o más, 35% (21) resultaron con grado 1 de alteración campimétrica.
- Con excavaciones mayores de 8/10 y grado 2 campimétrico, 25% (15). Sólo 3.3% (2) con grado 3 de alteración campimétrico.

Aplicando el coeficiente de correlación de Pearson, hubo significancia, ya que al aumentar el grado de la excavación papilar, aumentaba el grado de alteración campimétrica $P < 0.05$.

En la valoración del grado de retinopatía diabética y la presión intraocular (Figura 4) encontramos:

- 96.6% (58) de los casos no tuvieron aumento de la presión intraocular arriba de 21 mm Hg en los grados de No RD, RD no proliferativa leve, RD No proliferativa moderada. RD No proliferativa severa y muy severa y RDP sin CAR
- Sólo 3.3% (2) de los casos tuvieron aumento de la presión intraocular por arriba de 21 mm Hg, en un caso de retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo.

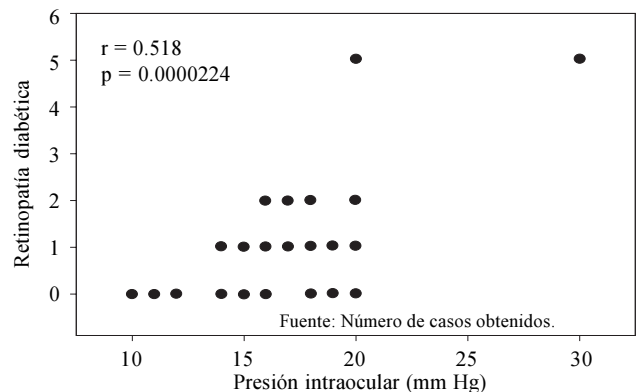


Figura 4. Grado de retinopatía diabética y presión intraocular. $P < 0.05$.

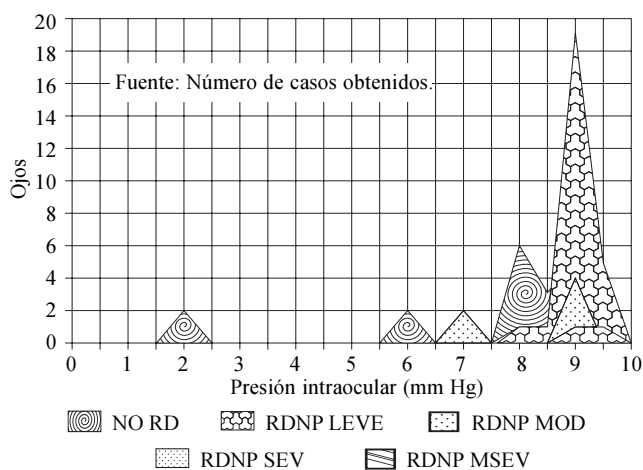


Figura 5. Grado de RD y excavaciones papilares por el número de casos.

En la valoración del grado de retinopatía diabética junto con el grado de excavación papilar por número de casos presentados, encontramos (Figura 5):

- 8.3% (5) de los casos y 3.3% (2) de los casos con grado de excavaciones menores de 8/10 no tuvieron RD y RDNP moderada, respectivamente.
- De los casos con excavaciones mayores de 8/10, 35% (21) tuvieron No RD.
- Con excavaciones mayores de 8/10, 43.3% (26) resultaron con RDNP leve.
- Con excavaciones mayores de 8/10 y RDNP moderada, 6.6% (4) y sólo 3.3% (2) con iguales excavaciones y con RDP con CAR.

Usando el coeficiente de correlación de Pearson no hubo significancia en esta correlación, ya que el grado de excavación papilar mayor de 8/10 se presentó en las No RD y RDNP leves.

Discusión

Presentaron excavaciones amplias mayores de 8/10 88% (53), y de éstos, 64% (40) resultaron con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto al final. Presentaron excavaciones amplias sin tener lesión glaucomatosa, y siete casos son excavaciones menores de 8/10 sin lesión glaucomatosa.

Se demuestra que la DM de más de 10 años de evolución sí ocasiona un gran número de excavaciones amplias, independientemente del grado de retinopatía en el que se encuentre, y la mayoría de estas excavaciones son por alteraciones glaucomatosas sin diagnosticar y el resto de estas excavaciones hay que tomarlas con reserva ya que podrían resultar glaucomas de tensión normal o no.

De los 60 casos, 33% (20) presentaron campos visuales normales y 64% (40) ya presentaron alteraciones campimétricas por diagnóstico de glaucoma de tensión normal al final.

Las alteraciones campimétricas presentadas se correlacionaron con el diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto.

Presentaron alteraciones campimétricas 64% (40), no se puede determinar si son secundarias a lesión de retinopatía diabética o secundarias a alteraciones por glaucomas.

Ya que estas alteraciones campimétricas se presentaron en casos de No RD y RDNP leve, se concluye que el grado de retinopatía o algún otro factor puede estar influyendo en esta alteración con o sin glaucoma concomitante.

Se presentaron 25% (15) con excavaciones amplias mayores de 8/10 y no alteración campimétrica, con excavaciones amplias y con grado I de alteración campimétrica 35% (21), y sólo 3.3% (2) con grado 3 de alteración campimétrica. 11.6% (7) no presentaron excavaciones amplias pero sin grado I de alteración campimétrica.

Los defectos ocurrieron principalmente en el campo visual superior, entre los 20 y 30 grados de excentricidad. El patrón observado tiene la apariencia de un escotoma arcuato superior.¹⁰

Estudios clínicos con imagen color Doppler, usado para determinar las velocidades de los picos sistólicos de los flujos sanguíneos en la arteria central de la retina (ACR), la vena central de la retina (VCR), la arteria ciliar posterior (ACP) y la arteria oftálmica demostraron la presencia de algunos cambios circulatorios en la ACR y la VCR en los pacientes con retinopatía diabética cuando se compararon con pacientes en estadios de preretinopatía de esta enfermedad.

Estos datos apoyan el argumento de los cambios en la circulación retrobulbar y en la microcirculación ocurrida durante la patogénesis de la retinopatía diabética. La significancia clínica de estos hallazgos necesita ser determinada.¹¹

Otro estudio demostró que el flujo sanguíneo coroidal disminuyó con el incremento en la severidad de la retinopatía diabética, debido al incremento en la resistencia vascular y disminución en la presión de perfusión.¹¹

Conclusiones

En este estudio se concluyó que:

- El sexo femenino presentó el mayor número de casos.
- La edad de mayor presentación fue de entre 59 a 65 años.
- La duración en años de la DM fue de 10 a 12 años de evolución.
- Los grados de retinopatía diabética con mayor frecuencia presentados fueron con diagnóstico de No RD y RDNP leve.
- Los pacientes con DM de más de 10 años de evolución tiene aumento de la excavación papilar más de 8/10, independientemente del grado de retinopatía.
- La RD está relacionada con el mal control glucémico (Hb glucosilada).
- Los pacientes con DM de más de 10 años de evolución presentaron PIO menores a 21 mm Hg.

- De los pacientes con DM de más de 10 años de evolución, 64% desarrollan GTN.
- No hay correlación entre el grado de excavación papilar y el grado de RD.
- Al aumentar el grado de RD, aumenta el grado de alteración campimétrica.
- Al aumentar el grado de excavación papilar aumenta el grado de alteración campimétrica.

Referencias

1. NOM-015-SSA2-1994 "Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria". Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Salud.
2. NOM-015-SSA2-1994 "Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria". Modificación a la Norma Oficial Mexicana.
3. The National Diabetes Data Group. Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Supl. 2).
4. Kahn CR, Weir GC. Diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13rd Ed. Lea & Febiger 1994: 193-792.
5. Bonafonte S, Charles AG. Retinopatía diabética. Editorial Harcourt, p. 21-38.
6. Aiello LP, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl. 1): 73-6.
7. Sampaolosi R. Glaucoma. Parte V. Papila: Ed. Médica Panamericana; 1991, p. 299-323.
8. Aiello LP, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21 (1): 143-56.
9. Chihara E, Matsuoka T. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100 (8): 1147-51.
10. Trick GL, Trick LR, Kilo C. Visual field defects in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent Diabetes. *Ophthalmology* 1990; 97(4): 475-82.
11. Van Leiden A, Dekker J. Blood pressure, lipids and obesity are associated with Retinopathy. The Hoorn Study. *Br J Ophthalmology* 2002.
12. Isselbacher KJ, et al. Principios de Medicina Interna. Harrison Vol. 2. 14a Ed. Interamericana McGraw-Hill, p. 2281-310.
13. Scot E, Moss MA, et al. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994; 100(6): 1061-70.
14. Klein BEK, Klein R. Intraocular pressure in diabetic persons. *Ophthalmology* 1984; 91(11): 1356-60.
15. Dielemans I, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996; 103(8): 1271-5.
16. Ramrattan RS. Determinants of optic disc characteristics in a general population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1999; 106(8): 1588-96.
17. Güven D, et al. Hemodynamic alterations in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103(8): 1245-9.
18. Klein BEK, Klein R. Open-angle glaucoma and older-onset Diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994; 101(7): 1173-7.
19. Stamper R, Lieberman M. Diagnosis and therapy of the glaucoma. 7th Ed. Mosby; 1999.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report Number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House Classification. *Ophthalmology* 1991; 98(Suppl): 786-806.
21. Mitchell P, et al. Open-angle glaucoma and Diabetes. The Blue Mountains Eye Study. Australia; *Ophthalmology*.
22. Hammes HP, Lin J. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmology* 2002: 900-15.