

Optometric Care of the Patient with Diabetes 2008: A Core Document of the Canadian Association of Optometrists

Les soins en optométrie au patient atteint de diabète 2008 : Un document central de l'Association canadienne des optométristes



Introduction

The objective of this document is to provide the reader with an overview of the epidemic of diabetes currently facing Canada and the morbidity and mortality associated with this growing healthcare burden.

Specifically, an evidence based, patient centered, cost effective role of the optometrist in the eye care of Canadians with diabetes will be presented.

Diabetes in Canada

The current number of people living with diabetes in Canada is approximately two million¹. Type 2 diabetes is the most common form of the disease, accounting for 90% of cases. The prevalence of type 2 diabetes is increasing dramatically with current estimates confidently predicting a doubling of cases by 2025^{2,3}. In addition, the prevalence of diabetes in First Nations people in Canada is substantially higher than in the general population⁴. The “diabetes epidemic” is projected to increase the total number of cases of diabetes in Canada to three million by the end of this decade. Diabetes represents a potential doomsday threat to human health in the 21st century^{5,6}. It has been estimated that diabetes is a contributing factor in the

Dr Richard Lee, BSc, OD
Dr Garry Best, OD
Dr Michael Dennis, BSc, OD
Dr Henry Smit, OD
Dr Chris Hudson, PhD,
MCOptom, FAAO

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

deaths of 41,500 Canadians per year and this number will undoubtedly increase.⁷

In terms of morbidity, diabetes affects almost every organ in the body. Diabetes has a strong association with hypertension, dyslipidemia and obesity. Diabetes doubles the risk of stroke, causes 33 percent of the new cases of end stage renal disease, quadruples the risk of heart disease, is the leading cause of non-traumatic lower extremity amputations, and is the leading cause of blindness in adults aged 25-75 and can also cause a painful form of nerve damage called diabetic neuropathy.⁸ Statistics have shown that the life expectancy of a person with type 2 diabetes can be shortened by 5 - 10 years.⁹

The anticipated increase in type 2 diabetes over the next 10 to 20 years will have an unprecedented impact upon Canadian health care services. In 2003, Health Canada¹⁰ estimated that at least \$13.5 billion was spent annually on treating people with diabetes and its complications. The American Diabetes Association clearly set the scene for the integration of healthcare professionals when it stated "It is time for all health professionals to treat diabetes aggressively. It is also time for patients to take their diabetes with utmost seriousness. And it is incumbent upon the health care system to provide the necessary resources for both to be successful"¹¹. Stakeholders including the Canadian Medical Association, the Canadian Diabetes Association, the Canadian Ophthalmological Society and the Canadian Association of Optometrists have declared a need for all health professionals to develop an integrated delivery system that ensures a best quality of care approach for people with diabetes.^{12,13}

Types of Diabetes

Type 1 Diabetes

This type of diabetes accounts for approximately 10% of the cases of diabetes. Type 1 diabetes is characterised by autoimmune pancreatic β -cell destruction that usually leads to absolute insulin deficiency. It generally presents as an acute onset in young people who often have a history of a preceding infection, often viral. Although type 1 diabetes is no longer considered a disorder limited to young people¹⁴, the initial presentation of the disease often occurs in a child who may present with a spec-

trum of symptoms from mild, non-specific to a coma.¹⁵ People with newly diagnosed type 1 diabetes can present with weight loss, lethargy, polyuria, polydipsia, loss of appetite, nausea, vomiting, blurred vision and altered mental status.¹⁶ Polyuria, polydipsia and blurred vision result from a hyperosmolar state, while weight loss results from break down of amino acids into glucose and ketones. The acute complications of diabetes include insulin shock, hypoglycemia, ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar nonketotic syndrome (HNKS). DKA is a common presentation with this disease and there is an increased risk of cerebral edema (CE) in DKA.¹⁷ Mortality rates from DKA are reported to be 0.15 – 0.31% and CE accounts for between 57 to 87% of these deaths.^{18,19} Diabetic patients with DKA will often manifest ketone breath.

The patho-physiology of type 1 diabetes is believed to be an autoimmune process whereby the beta cells of the pancreas, which produce insulin, are destroyed²⁰. The autoimmune process may be initiated by a reaction to an infection, such as German measles and cytomegalovirus, or even vaccine administration, although this process is not well understood and the evidence supporting it is very weak. Furthermore, the autoimmune response may be influenced by antibodies against proteins in cow milk. Indeed, the evidence supporting the role of environmental factors is so weak that some argue that they may merely serve as modifiers of disease pathogenesis rather than as triggers. A genetic vulnerability to develop type 1 diabetes has also been implicated.

Insulin acts as a gateway to allow glucose to cross the cell membranes of insulin dependant tissues; mainly adipose and muscle tissue. In diabetes, these tissues now must use other substrates such as free fatty acids for energy sources which leads to the formation of ketones and eventually DKA. Insulin independent tissues such as brain, nervous system, cortex of the kidney, and bone marrow are flooded with the increased blood levels of glucose and become damaged by the formation of advanced glycosylation / glycated end products (AGEs). In addition, the diversion of glucose metabolism into sorbitol pathway results in the excess production of sorbitol and fructose causing osmotic stress. Chronic hyperglycemia results in a host of additional metabolic events that further drive tissue damage, including

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

abnormalities of lipid metabolism, increased oxidative damage, hyperinsulinemia, hyperperfusion, hyperviscosity, platelet dysfunction and the activation of growth factors. These events lead to cataract, microvascular disease of the eyes (neovascular glaucoma and retinopathy), kidney (nephropathy) and nerves (neuropathy).

People with type 1 diabetes rarely show ocular complications until at least 5 years after diagnosis. After 10 years, 60% will have some degree of diabetic retinopathy and, at 15 years, it is likely that all people living with type 1 diabetes will have diabetic retinopathy. After 15 yrs duration of diabetes, 42% of people with type 1 diabetes will develop diabetic macular edema (DME)²¹. At the 15 year mark, 23% will progress to PDR and after 20 years 50% will progress to PDR^{22,23,24}.

Type 2 Diabetes

The incidence of type 2 diabetes increases significantly with increase in age, typically manifesting in middle age or the later part of life, although childhood/adolescent type 2 diabetes is now also apparent. Approximately 90% of the cases of diabetes are type 2. Type 2 diabetes is characterised by a mix of insulin resistance and insulin secretory defect (β -cell exhaustion). This disease generally develops slowly with the first sign being peripheral insulin resistance. The pancreas responds by increasing its output of insulin leading to hyperinsulinemia. This may keep blood glucose levels near normal for years until glucose intolerance develops and pancreatic function decreases. Eventually blood glucose levels increase as does the risk for microvascular disease. Like type 1 diabetes, the patho-physiology of type 2 diabetes is multi-factorial and not fully understood. A genetic link is strongly implicated and a change in lifestyles over the last century from "famine to feast" in combination with less physical activity is also suspected⁶. Understanding of the clinical presentation of type 2 diabetes is also changing. In particular, there appears to be a link between type 2 diabetes and mental illness, particularly depression and anxiety. There is a doubling of the risk of depression in people with diabetes and there is an association between depression and hyperglycemia and diabetes complication risk²⁵. Furthermore, the prevalence of type 2 diabetes is far higher in patients with schizophrenia, bipolar disorder and severe depressive disorder²⁶, to the extent

that schizophrenia is now a recognized risk factor for the development of type 2 diabetes.

Type 2 diabetes in particular (and cardiovascular and cerebrovascular disease) is often preceded by metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a cluster of metabolic risk factors that come together in a single individual. Those risk factors include insulin resistance, hyperglycemia, obesity, hypertension and dyslipidemia (elevated low density lipoproteins, LDLs/reduced high density lipoproteins, HDLs, which result in increased blood coagulation abnormalities). As a result, many patients with diabetes, especially type 2, also have concomitant hypertension and lipid abnormalities which generate the characteristic retinal signs of arterial/vein "nicking" and hard exudates, respectively, alongside the signs of diabetic retinopathy. Twenty to 30% of people in industrialized countries are thought to have metabolic syndrome and the prevalence rises to 60% in the obese.

It has been reported that 80-90% of newly diagnosed people with type 2 diabetes are obese. Obesity is clinically defined as a body mass index (BMI) of greater than 30²⁷. There is an obesity epidemic in Canada with obesity rates in the last 15 years in children increasing from 2 to 10% in males and from 2 to 9% in females²⁸. Obesity among adults has doubled from 1980 to 2000²⁹. Other risk factors for type 2 diabetes are greater than 9lb birth weight, a female with a history of gestational diabetes, smoking, other vascular diseases and a prior history of glucose intolerance³⁰. It has been shown that 20% of people with type 2 diabetes will have some diabetic retinopathy at the time of diagnosis. At 15 years 60-85% will have some diabetic retinopathy. Only 4% will develop PDR within 4 years of diagnosis and after 15 years 5 to 20% will develop PDR. After 15 years duration of diabetes, 80% of people with type 2 diabetes will develop DME²¹.

Gestational Diabetes

This type of diabetes occurs in about 5 % of all pregnancies. Gestational Diabetes increases the risk of hypertension and caesarean section. The risk of stillbirth in women with diabetes in pregnancy is almost twice as high as those women without diabetes in pregnancy³¹. Gestational diabetes is associated with enlarged fetal abdominal circumference and fetal macrosomia and

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

offspring of women with gestational diabetes have been shown to be more at risk of obesity and to have a higher prevalence of type 2 diabetes later in life³². Gestational diabetes that occurs during pregnancy has not been associated with the development of diabetic retinopathy during that pregnancy.

Treatment

Type 1 Diabetes

The person with type 1 diabetes must use exogenous insulin to live, typically injected sub-cutaneously, although insulin pump, oral, nasal, transdermal and inhalation methods of insulin delivery are also either established or in various phases of development. They are taught by the diabetes educator to titrate the amount and type of insulin with their blood glucose and caloric intake. Various types of insulin with differing modes of action (i.e. rapid, short and long acting) are now available that may be used in combination to provide improved diurnal fluctuation, and tighter long-term, glycemic control.

Type 2 Diabetes

Diet and exercise remain the cornerstones of type 2 diabetes treatment, along with appropriate control of blood pressure and treatment of dyslipidemia. With reduced caloric intake that results in an average loss of 5% of initial body weight there is an associated 58% decrease in progression to type 2 diabetes in those people with impaired glucose tolerance³³. The Clinical Practice Guidelines of the Canadian Diabetes Association recommends that persons with type 2 diabetes accumulate at least 150 minutes of moderate intensity aerobic exercise each week, over at least 3 non-consecutive days, or 4 or more hours of exercise per week³⁴.

If diet and exercise do not allow the person to meet their blood glucose targets then medications are indicated. The first choice medication is a biguanide (Metformin). It works by acting on the liver to produce less glucose and on the muscle to use glucose in the bloodstream. The second choice medications are called the insulin sensitizers; rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos). These medications work by making the body more sensitive to its own insulin. The third choice of medications are the insulin secretagogues which fall into two categories; the sulfonylureas,

glyburide (DiaBeta), glicazide (Diamicron and DiamicronMR) and glimepiride (Amaryl) and the non-sulfonylureas; repaglinide (Gluconorm) and nateglinide (Starlix). These medications work by stimulating the pancreas to release insulin. Also, the alpha-glucosidase inhibitors (Prandase) work by blocking an enzyme in the intestine that breaks down complex carbohydrates into glucose. The dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor sitagliptin (Januvia) has been recently introduced which simultaneously stimulates the secretion of insulin and suppresses the release of glucagon (thereby reducing the amount of glucose released into the blood from the liver) by the pancreas. Patients with type 2 diabetes are often treated with exogenous insulin in situations where diet, exercise and oral medications do not provide tight glycemic control.

Irrespective of type of diabetes, the key to the management of this condition is to keep blood glucose, blood pressure and cholesterol within healthy limits. In addition, diet and weight management and increased physical activity are essential, along with appropriate eyecare, footcare, etc.

Vision loss and aging

Canadians fear loss of sight more than loss of any other sense. Vision loss has an enormous impact on quality-of-life and is extremely costly from a societal and economic perspective (www.costofblindness.org). The aging of the Canadian population is predicted to have disastrous consequences in terms of rates of vision loss, as the baby boom generation reaches their 60's^{35,36}. By 65 years of age, 1 in 9 individuals will experience severe vision loss and this will increase to 1 in 4 individuals at 75 years³⁷; these trends are even more pronounced for people of First Nations origin.

Diabetes and the eye

The effect of diabetes on the eye and vision can range from transient mild blurred vision to blindness. People with diabetes are at increased risk of extraocular muscle palsies, most commonly of cranial nerves 3,6 and rarely 4. Cataracts develop in persons with diabetes at an earlier age than the general population³⁸. Neovascular glaucoma, thought to be induced by the same mechanism as PDR, is a very difficult type of glaucoma to treat

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

and it carries a poor prognosis for sight. Microvascular disease of the retina, diabetic retinopathy, remains the most serious, sight-threatening complication of diabetes. Diabetic retinopathy is the leading cause of visual impairment & blindness in Canadians between the ages of 30 and 69³⁹. Individuals with diabetes are 25 times more likely to become blind than persons in the general population⁴⁰. Sight loss associated with diabetic retinopathy occurs due to diabetic macular edema (DME)/ maculopathy and due to the sequelae of PDR, namely traction retinal detachment and vitreous hemorrhage. DME usually results in slowly developing visual loss but represents the most common cause of visual impairment & blindness amongst people with diabetes, while PDR results in sudden onset, severe visual loss (VA = 5 / 200). The vascular changes that occur in the eye are predictive of vascular changes occurring in other parts of the body^{41,42}. A comprehensive eye and vision examination by an optometrist can lead to the detection of the sight-threatening complications of diabetes and some of the 50% of the population that are living with diabetes but are yet undiagnosed.

The Retina

The retina is a semitransparent nerve tissue membrane that is approximately 200 microns thick; about the thickness of a fingernail. It lines the inside surface of the back of the eye and it is sandwiched between two blood supplies; behind the retina is the choroidal circulation and on the front surface of the retina is the retinal circulation. Both of these blood supplies are derived from the ophthalmic artery which is the first branch of the internal carotid artery. The retina is a non-insulin dependant tissue meaning that glucose readily enters the cells of the retina without the need of insulin and hence if blood glucose is too high it can cause toxicity to the retinal tissue.

Pathophysiology of Diabetic Retinopathy

The “hallmark” of diabetic retinopathy is retinal microvasculature instability, decompensation and collapse⁴³. From a morphological perspective, these microvascular changes result in basement membrane thickening of the capillaries, pericyte loss, smooth muscle cell depletion, vascular endothelial cell loss, vascular occlusion &

re-canalization and ultimately neovascularisation. This damage to the retinal vessels causes closure of capillary beds leading to edema and ischemia.

Vascular endothelial growth factor (VEGF), a cytokine released by the retinal vascular cells, is thought to govern vascular permeability in response to hyperglycemia and also initiate angiogenesis in response to hypoxia. In terms of DME, VEGF and advanced glycation end-products are proposed to up-regulate the level of intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and, in turn, this results in an increased level of leukostasis in the retinal vessels, increased vascular permeability and loss of capillary perfusion. In terms of PDR, as VEGF levels increase in response to hypoxia, pigment epithelial derived factor (i.e. anti-angiogenic) expression is thought to decrease, creating a pro-angiogenic environment.

From a clinical perspective, diabetic retinopathy can be broadly categorized as not present, nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), proliferative diabetic retinopathy (PDR), and/or clinically significant diabetic macular edema (CSDME). NPDR is sub-divided into mild-to-moderate, moderate-to-severe, severe and very severe.

Pregnant Women with Pre-Existing Diabetes

In women with pre-existing diabetes, there is a risk of rapid progression of retinopathy during pregnancy. However, this is usually a transient progression and the long-term risk of progression of retinopathy does not appear to be increased by pregnancy⁴⁴; this should be stressed to pregnant female patients with diabetes. Factors that increase the risk for the transient progression of retinopathy during pregnancy include initial retinopathy severity, level of glycemic control (as indicated by glycosylated haemoglobin levels, A1c), duration of diabetes and concomitant hypertension. In pregnant women with mild-to-moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) this condition is rarely affected permanently unless there is chronic or pregnancy induced hypertension⁴⁵. The mechanism underlying the transient progression of diabetic retinopathy during pregnancy is thought to be related to progesterone induced increased secretion of vascular endothelial growth factor and altered retinal blood flow. If there is a progression of retinopathy to severe NPDR or CSDME, the

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

optometrist should arrange for an urgent consult to a retinal specialist. From a preventative perspective, retinopathy status needs to be monitored carefully during pregnancy, at least every trimester. Women with more severe levels of retinopathy contemplating pregnancy should be considered to undergo pan-retinal photocoagulation prior to conception; approximately 30% of women with moderate NPDR will develop proliferative diabetic retinopathy during pregnancy, as opposed to only 6% in those with mild NPDR⁴⁶.

Clinical Manifestations of NPDR

Mild-to-moderate NPDR is characterized by the presence of microaneurysms, intra-retinal hemorrhages, hard exudates, diabetic macular edema (DME) and foveal avascular zone (FAZ) abnormalities.

Microaneurysms represent either local weakening and bulging of capillary wall (following pericyte loss) or a proliferative cellular response to focal hypoxia. Microaneurysms are derived from retinal capillaries and represent a relatively early sign of diabetic retinopathy. Microaneurysms range in size from 12 to 100 microns, although those less than 30 microns are not visible ophthalmoscopically. Unlike hemorrhages, microaneurysms are round, with smooth margins and exhibit a distinct central light reflex. Occlusion and hyalinization of the microaneurysm will eventually occur.

Intraretinal hemorrhages represent rupture of a microaneurysm, capillary or venule. They adopt a shape that reflects their depth within the retina; hemorrhages in the deeper retinal layers (outer plexiform/inner nuclear) appear as dot (i.e. distinct borders) and blot (i.e. indistinct borders) hemorrhages and if they occur in the superficial retinal nerve fiber layer they appear as flame-shaped hemorrhages. Dot hemorrhages can be distinguished from microaneurysms by fluorescein angiography, although this is not a clinical indication for angiography. Roth's spots present as white centered hemorrhages which are thought to represent auto-occlusion if the source was a microaneurysm or the accumulation of platelets or fibrin. Hemorrhages generally resolve within 3 to 4 months & only affect vision if located at the fovea.

Hard exudates present clinically with a glistening yellow or waxy appearance, are often located within or

near the macula and are strongly associated with retinal edema. Hard exudates often demarcate an edematous area of retina and can be centered on a leaking microaneurysm in which case they often form a circinate ring. Hard exudates represent serum lipoproteins that have leaked from abnormally permeable capillaries and are generally reabsorbed (spontaneously or following laser treatment) as a result of mobilization of macrophages.

DME is clinically defined as retinal thickening noted on stereo fundus biomicroscopy and represents the abnormal accumulation of intra-retinal fluid due to breakdown of the blood-retinal barrier. In reality, DME presents a spectrum of signs encompassed by the term diabetic maculopathy, namely edema, hard exudates and ischemic changes.

Not surprisingly, the presence of DME is strongly associated with hard exudates and microaneurysms. DME can occur relatively early in the development of diabetic retinopathy.

FAZ abnormalities appear as nonperfused inner retinal capillaries surrounding the fovea, visible using fluorescein angiography. In the physiological situation, fluorescein filled capillaries surround but do not encroach upon the fovea which appears dark; this creates a FAZ of 350 to 1000µm in diameter. FAZ abnormalities associated with diabetic retinopathy include irregular margins, capillary budding into the FAZ, widening of inter-capillary spaces surrounding the FAZ (i.e. capillary closure), bridge vessel formation, increase of the FAZ diameter and dilation of existing capillaries. Ultimately, loss of perfusion to the capillary network surrounding the FAZ will result in vision loss. For this reason, unexplained loss of vision in a patient with diabetes may indicate ischemic diabetic maculopathy which requires prompt referral to a retinal specialist indicating the need for fluorescein angiography.

Moderate-to-severe NPDR is characterized by the presence of cotton wool spots, venous beading and intraretinal microvascular abnormalities (IRMA). These retinal signs indicate the later morphological changes associated with diabetic retinopathy and increase in the extent of vascular closure and leakage. Not surprisingly, arteriolar closure rather than capillary closure is thought to cause more severe ischemia & particularly results in

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

cotton wool spots, venous beading and increase in the number of intraretinal hemorrhages.

Cotton wool spots, sometimes referred to as soft exudates, appear clinically as fluffy, yellow-white, striated lesions with feathery borders. They represent localized infarcts (i.e. loss of blood supply) of the nerve fiber layer and result in obstructed axoplasmic flow in ganglion cell axons and swelling of nerve fibers. The ischemic insult will generate a nerve fiber layer defect since the inner retinal nerve fibers are atrophied. Cotton wool spots are often accompanied by dark-blot hemorrhages which are thought to represent partial arteriolar occlusion, or complete occlusion followed by reperfusion. As a result, cotton wool spots and dark-blot hemorrhages are generally indicative of areas of capillary non-perfusion but a few cotton wool spots can occur early in diabetic retinopathy or can occur transiently following initiation of "tight" glycemic control.

Venous beading presents clinically as focal narrowing or focal dilation of the retinal venules. The appearance of venous beading is generated by thickening and hyaline degeneration of venular wall. Other venous abnormalities include "loop" formation, re-duplication of segments, sheathing and focal narrowing. Venous beading occurs adjacent to areas of capillary non-perfusion and is often associated with cotton wool spots.

Intraretinal microvascular abnormalities (IRMA) present clinically as irregular, segmented dilatations of tortuous capillary channels between arterioles and venules. IRMA occur adjacent to areas of capillary non-perfusion and may represent intra-retinal neovascularization or dilation of pre-existing capillaries.

Venous beading, IRMA and intraretinal hemorrhages, especially dark-blot hemorrhages with indistinct borders, are strong indicators of retinal ischemia and predict progression to PDR⁴⁷. Cotton wool spots (soft exudates) are thought to represent ischemic changes but the ETDRS found that they did not reliably predict the progression of DR.

Causes of Sight-Loss in Diabetic Retinopathy: Clinically Significant Diabetic Macular Edema

The term clinically significant diabetic macular edema (CSDME) implies that the fovea, and therefore visual acuity, is threatened. CSDME remains the most com-

mon cause of decreased vision and blindness among those with diabetes and it can occur at any stage in the development of diabetic retinopathy. The Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study⁴⁸ defined CSDME based upon clinical stereo fundus biomicroscopy assessment as either: Any retinal thickening within 500 microns of the center of the macula, or; retinal thickening at least 1 disc area in size, any part of which is within 1 disc diameter of the center of the macula, or: hard exudates within 500 microns of the center of the macula with adjacent retinal thickening. Macular edema can be either focal or diffuse. Focal macular edema results from leakage of microaneurysms or IRMA and appears clinically as localized areas of retinal thickening often surrounded by a lipid ring. Diffuse macular edema represents a widespread thickening of the retina resulting from generalized leakage of capillaries at the posterior pole, possibly from beneath the retinal pigment epithelium. Diffuse macular edema is associated with minimal lipid exudates. The results of controlled treatment trials, particularly that of the ETDRS, have established a role for grid laser photocoagulation therapy (in combination with focal laser when appropriate) for clinically significant DME. The ETDRS showed that there was a 50% reduction in the rate of vision loss with laser photocoagulation in the areas of leakage⁴⁸. More recently, use of intravitreal anti-VEGF and steroid based medications may be tried, especially in cases of refractory DME. When the optometrist sees signs of CSDME, an urgent referral to a retinal specialist is indicated.

Causes of Sight-Loss in Diabetic Retinopathy: Proliferative Diabetic Retinopathy

By definition, PDR is seen clinically as the growth of new blood vessels that arise from the retina or optic disc and proliferate along the inner retinal surface (sub-hyaloid space) and into the cortical vitreous, with or without a fibrous component. Typically, neovascularization occurs within 45° of optic disc & especially at the optic disc itself. New vessels within one disc diameter of the optic nerve head are termed neovascularisation of the disc (NVD), while those that arise elsewhere on the retina are termed neovascularisation elsewhere (NVE). Proliferation into the vitreous can lead to subhyaloid, preretinal, or vitreous hemorrhages and to tractional

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

retinal detachment. An urgent consult with a retinal specialist is indicated as scatter or panretinal photocoagulation of PDR can reduce the risk of severe vision loss by 95%, if treated early. More recently, the use of intravitreal anti-VEGF medications, such as Avastin and Lucentis, has been found clinically to regress the development of PDR.

Stages of NPDR and Referral Indications

NPDR can be staged as not present, mild-to-moderate, moderate-to-severe, severe or very severe. Referral criteria for diabetic retinopathy vary from area to area within Canada but the following represents a reasonable representative guide.

Mild-to-moderate NPDR is characterized by the presence of microaneurysms, intra-retinal hemorrhages, hard exudates, diabetic macular edema (DME) and foveal avascular zone (FAZ) abnormalities. Generally, people with mild-to-moderate NPDR can be safely monitored annually. Mild-to-moderate NPDR is often considered to be relatively benign but this can be misleading since clinically significant DME (CSDME) can occur at any stage in the development of retinopathy. From the perspective of an optometrist, CSDME requires an urgent referral to a retinal specialist.

Moderate-to-severe NPDR is characterized by the presence of cotton wool spots, venous beading and intraretinal microvascular abnormalities (IRMA), plus the signs of mild-to-moderate NPDR. People with moderate-to-severe NPDR need to be examined by their optometrist every 6 months depending on the severity of the presentation and the presence of other co-morbidities. Moderate-to-severe NPDR indicates the presence of increased retinal ischemia and should be managed cautiously.

Severe and very severe NPDR is characterized by an abundance of IRMA, cotton wool spots, venous calibre changes especially venous beading. Severe PDR is indicated by any one of the following ("4-2-1 rule"): severe intraretinal hemorrhages in four quadrants; venous beading in two quadrants; moderately severe IRMA in one quadrant. Very severe PDR is indicated by any two of the above criteria. Optometrists should arrange for a prompt consult with a retinal specialist as severe and very severe NPDR signal the probability of imminent PDR and often warrant prophylactic laser surgery.

Recommendations and Conclusions

Optometrists as primary eye care providers need to take an active role in the management, care and treatment of patients with diabetes. Quite often, these patients are under our care for other eye conditions and often existing patients develop diabetes and need good advice on how to manage any possible complications, especially ocular complications. Optometrists should question patients with diabetes about their glycosylated haemoglobin levels (A1c), blood pressure and cholesterol. The Canadian Diabetes Association recommends people with diabetes should strive to attain A1c levels of 7.0% or below (but recognise this is not always feasible especially for those people susceptible to hypoglycaemic episodes), a blood pressure of 130/80 mmHg or below and a cholesterol level of 2.0 mmol/L or lower for low density lipoproteins and a total cholesterol to high density lipoprotein ratio of below 4.0. As optometrists, we should advise our patients with diabetes on beneficial lifestyle changes such as regular exercise and cessation of smoking. It is important that we communicate our findings to our patients and also to other members of the Diabetic Healthcare team to ensure that they are managed properly and efficiently and referred for care that may be beyond our professional expertise. Based on the 2003 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines, we make the following additional recommendations for frequency of examination:

For patients with Type 1 diabetes:

Examination should be performed at the time of diagnosis and then should be performed annually 5 years after the onset of diabetes in individuals 15 years of age or older.

For patients with Type 1 diabetes who are planning pregnancy:

Examination should be performed prior to pregnancy, during the 1st and each following trimester, as needed throughout pregnancy and within the 1st year post partum.

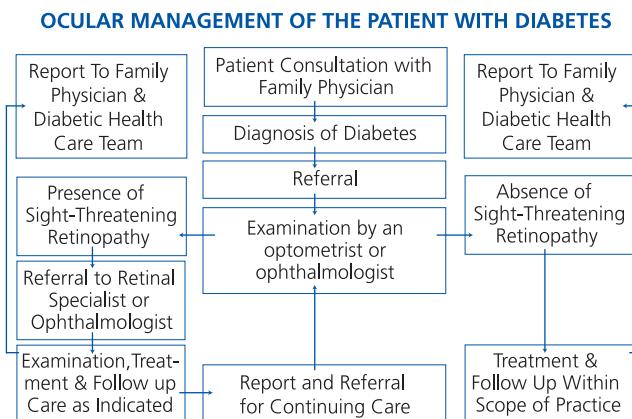
For patients with Type 2 diabetes:

Examination should be performed at the time of diagnosis. The interval of follow up assessments should be tailored to the severity of the retinopathy. In those with no or minimal retinopathy, the recommended interval is 1 to 2 years.

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

The following Flow chart should be used by optometrists to manage patients with Diabetes and inform other members of the Diabetic Healthcare Team (DHC Team) of their findings.



Note: Diabetic Health Care Team (DHC Team) refers to the core team which includes the Physician (family physician and/or specialist) and the Diabetic Educators (Nurse and Dietician).



Introduction

Ce document a pour but de présenter une vue d'ensemble de l'épidémie de diabète à laquelle fait actuellement face le Canada, ainsi que de la morbidité et de la mortalité associées à ce fardeau croissant des soins de santé.

On y présentera spécifiquement le rôle de l'optométriste dans les soins oculovisuels des Canadiens diabétiques, rôle rentable, axé sur le patient et basé sur des résultats cliniques et scientifiques.

Le diabète au Canada

Il y a actuellement environ deux millions¹ de personnes diabétiques au Canada. Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de la maladie, représentant 90% des cas. La prévalence du diabète de type 2 augmente en flèche, les estimations actuelles prévoyant avec certitude deux fois plus de cas d'ici 2025^{2,3}. De plus, la prévalence du diabète chez les peuples des Premières nations au Canada est considérablement plus élevée que dans la population générale⁴. On prévoit que cette « épidémie diabétique » fera passer le nombre total de cas de diabète au Canada à trois millions à la fin de cette décennie. Le diabète

représente une menace apocalyptique potentielle à la santé humaine au XXI^e siècle^{5,6}. On estime que le diabète est un facteur contribuant au décès de 41 500 Canadiens par année, et ce nombre ira certainement en augmentant⁷.

Au niveau de la morbidité, le diabète a une incidence sur presque tous les organes du corps. Le diabète est fortement associé à l'hypertension, à la dyslipidémie et à l'obésité. Le diabète double le risque d'accident vasculaire cérébral, cause 33% des nouveaux cas de néphropathie au stade terminal, quadruple le risque de cardiopathie et est la cause première des amputations des membres inférieurs non traumatiques; il est aussi la cause première de la cécité chez les adultes âgés de 25 à 75 ans et peut aussi causer la neuropathie diabétique⁸, une forme douloureuse de détérioration des nerfs. Les statistiques révèlent que l'espérance de vie d'une personne atteinte du diabète de type 2 peut être abrégée de cinq à dix ans⁹.

L'augmentation prévue du diabète de type 2 pendant les deux prochaines décennies aura une incidence sans précédent sur les services de soins de santé dispensés aux Canadiens. En 2003, Santé Canada¹⁰ a estimé qu'on dépensait annuellement au moins 13,5 milliards de dollars pour le traitement du diabète et des complications diabétiques. L'*American Diabetes Association* a nettement préparé le terrain pour l'intégration des professionnels des soins de santé lorsqu'elle a affirmé qu'il est temps que les professionnels de la santé traitent le diabète de façon vigoureuse, que les patients s'occupent de leur diabète avec le plus grand sérieux et que le système de soins de santé fournit les ressources nécessaires pour que les deux parties soient gagnantes¹¹. Les intervenants, dont l'Association médicale canadienne, l'Association canadienne du diabète, la Société canadienne d'ophtalmologie et l'ACO, ont déclaré que les professionnels de la santé doivent élaborer un système intégré qui garantisse une approche des soins diabétiques d'une qualité exceptionnelle^{12,13}.

Types de diabète

Diabète de type 1

Ce type de diabète constitue environ 10 % des cas de diabète. Le diabète de type 1 se caractérise par une destruction d'origine auto-immune des cellules β du pancréas. Cette atteinte conduit habituellement à une

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

déficience insulinaire totale. Il apparaît généralement de façon subite chez des jeunes gens ayant souvent des antécédents d'infections, en particulier d'origine virale. Même si on ne considère plus le diabète de type 1 comme une maladie spécifique aux jeunes gens¹⁴, la manifestation initiale de la maladie survient souvent chez un enfant qui peut présenter une gamme de symptômes allant des symptômes légers, non spécifiques jusqu'au coma¹⁵. Les personnes chez qui on a diagnostiqué récemment un diabète de type 1 peuvent présenter les symptômes suivants: perte de poids, léthargie, polyurie, polydipsie, perte d'appétit, nausées, vomissements, vision floue et état mental perturbé¹⁶. La polyurie, la polydipsie et la vision floue sont le résultat d'un état hyperosmolaire, tandis que la perte de poids est la conséquence d'une transformation des acides aminés en glucose et cétones. Les complications aiguës du diabète incluent le coma hypoglycémique, l'hypoglycémie, l'acidocétose (ACD) et le syndrome non cétose hyperosmolaire (SNCH). L'ACD est une manifestation commune de cette maladie et comporte un risque accru d'œdème cérébral (OC)¹⁷. Les taux de mortalité de l'ACD se situent entre 0,15 % et 0,31 %, et l'OC constitue environ 57 % à 87 % de ces décès^{18,19}. Les patients diabétiques souffrant d'ACD auront souvent une haleine cétonique.

La pathophysiologie du diabète de type 1 serait un processus auto-immun dans lequel les cellules bêta du pancréas, lesquelles produisent l'insuline, sont détruites²⁰. Le processus auto-immunitaire peut être déclenché par une réaction à une infection comme la rubéole et le cytomegalovirus, ou même par l'administration d'un vaccin. On ne comprend cependant pas bien ce processus puisqu'il y a peu de preuves scientifiques et cliniques à l'appui. De plus, la réponse auto-immune peut être influencée par des anticorps luttant contre des protéines du lait de vache. En effet, les preuves cliniques et scientifiques appuyant le rôle des facteurs environnementaux sont tellement faibles que certains affirment qu'ils ne serviraient qu'à modifier la pathogenèse de la maladie plutôt qu'à agir comme déclencheurs. On a aussi avancé l'idée qu'une vulnérabilité génétique pouvait développer un diabète de type 1.

L'insuline agit comme un point de passage qui permet au glucose de traverser les membranes cellulaires

des tissus insulino-dépendants, principalement les tissus adipeux et musculaires. Ces tissus doivent alors utiliser comme sources d'énergie d'autres substrats comme les acides gras libres, ce qui provoque la formation de cétones et éventuellement l'ACD. Les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau, le système nerveux, le cortex du rein et la moelle épinière deviennent submergés par l'accroissement des niveaux de glucose dans le sang et sont endommagés par la formation de produits terminaux avancés de glycation/glycatés (PTAG). De plus, la déviation du métabolisme du glucose vers le sorbitol provoque une production excessive de sorbitol et de fructose et donc un stress osmotique. L'hyperglycémie chronique donne lieu à une quantité de changements métaboliques supplémentaires qui endommagent encore plus les tissus: anomalies au métabolisme des lipides, détérioration oxydative accrue, hyperinsulinémie, hyperperfusion, hyperviscosité, désordre plaquettaire et activation des facteurs de croissance. Ces réactions provoquent des cataractes et des maladies microvasculaires des yeux (glaucome néovasculaire et rétinopathie), des reins (néphropathie) et des nerfs (neuropathie).

Les diabétiques de type 1 présentent rarement des complications oculaires avant au moins cinq ans après le diagnostic. Après 10 ans de vie diabétique, 60 % de ces personnes manifesteront quelques signes de rétinopathie diabétique et, après 15 ans, il est vraisemblable que tous les diabétiques de type 1 seront atteints de rétinopathie diabétique. Après 15 ans, 42 % des diabétiques de type 1 développeront un œdème maculaire diabétique (OMD)²¹. À la quinzième année, la rétinopathie diabétique deviendra proliférante chez 23 % d'entre eux, et après 20 ans, chez 50 % d'entre eux^{22,23,24}.

Diabète de type 2

L'incidence du diabète de type 2 augmente significativement avec l'âge, se manifestant typiquement au mitan de la vie ou plus tard, et même actuellement chez l'enfant/adolescent. Environ 90 % des cas de diabète sont de type 2. Le diabète de type 2 se caractérise par une combinaison de résistance à l'insuline et d'une déficience de la sécrétion d'insuline (épuisement des cellules-β). Cette maladie se développe généralement de façon lente, le premier signe étant une résistance à l'insuline périphérique. Le pancréas répond en augmentant sa

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

production d'insuline, ce qui conduit à l'hyperinsulinémie. Les niveaux de glucose peuvent se maintenir dans le sang près de la normale pendant des années, avant que surviennent l'intolérance au glucose et la diminution des fonctions pancréatiques. Éventuellement, la teneur en glucose dans le sang augmente tout comme le risque de maladie microvasculaire. Tout comme le diabète de type 1, la pathophysiologie du diabète de type 2 est plurifactorielle et n'est pas totalement comprise. On croit fortement qu'il est lié à une prédisposition génétique de même qu'au changement de style de vie au cours du siècle précédent, passant de la « famine au festin », lié à une diminution de l'activité physique⁶. Le tableau clinique du diabète de type 2 est aussi mieux compris. Particulièrement, il semble y avoir un lien entre le diabète de type 2 et la maladie mentale, spécialement avec la dépression et l'anxiété. Il y a deux fois plus de risque de dépression chez les diabétiques, et il y a une association entre la dépression, l'hyperglycémie et le risque de complication diabétique²⁵. De plus, la prévalence du diabète de type 2 est beaucoup plus élevée chez les patients souffrant de schizophrénie, de troubles bipolaires ou d'un trouble dépressif grave²⁶; on va même jusqu'à dire que la schizophrénie est maintenant un facteur de risque reconnu dans le développement du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 en particulier tout comme la maladie cardiovasculaire et l'accident vasculaire cérébral sont souvent précédés par un syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs de risques métaboliques qui surviennent simultanément chez la personne atteinte. Ces facteurs de risque incluent : résistance à l'insuline, hyperglycémie, obésité, hypertension et dyslipidémie (augmentation des lipoprotéines de basse densité ou LDL, diminution des lipoprotéines de haute densité ou HDL, ce qui cause une augmentation des anomalies dans la coagulation du sang). Il s'ensuit que beaucoup de diabétiques, spécialement de type 2, souffrent aussi d'hypertension et d'anomalies des lipides de façon concomitante, ce qui produit les signes rétiniens caractéristiques du croisement artéio-veineux et des exsudats secs de même que les signes de la rétinopathie diabétique. De 20 % à 30 % des personnes vivant dans les pays industrialisés sont susceptibles d'être atteintes du syndrome métabolique. La prévalence augmente à

60 % chez les personnes obèses.

On rapporte qu'entre 80 % et 90 % des diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués sont des personnes obèses. Cliniquement l'obésité se définit comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30²⁷. Il y a une épidémie d'obésité au Canada, où les taux d'obésité chez les enfants se sont accrus dans les 15 dernières années, passant de 2 % à 10 % chez les garçons et de 2% à 9% chez les filles²⁸. De 1980 à 2000, l'obésité chez les adultes a doublé²⁹. Les autres facteurs de risque du diabète de type 2 incluent : poids à la naissance de plus de neuf livres, antécédents de diabète gestationnel, tabagisme, autres maladies vasculaires et antécédents d'intolérance au glucose³⁰. Il a été démontré que 20 % des diabétiques de type 2 présenteront une certaine forme de rétinopathie diabétique au moment du diagnostic. À la quinzième année, de 60% à 85% des diabétiques présenteront des signes de rétinopathie diabétique. Seulement 4 % d'entre eux développeront la RDP (rétinopathie diabétique proliférante) dans les quatre années suivant le diagnostic et, après 15 ans, de 5 % à 20 % d'entre eux développeront la RDP. Après 15 ans, 80 % des diabétiques de type 2 développeront un OMD²¹.

Diabète gestationnel

Ce type de diabète survient dans environ 5 % de toutes les grossesses. Le diabète gestationnel augmente le risque d'hypertension et de césarienne. Le risque de mortalité chez les femmes diabétiques enceintes est presque deux fois plus élevé que chez les femmes enceintes non diabétiques³¹. Le diabète gestationnel est associé à l'augmentation de la circonférence abdominale foetale et à la macrosomie foetale; il semble que les rejetons des femmes souffrant de diabète gestationnel sont plus à risque de souffrir d'obésité et ont une prévalence plus élevée d'être atteints du diabète de type 2 durant leur vie³². Le diabète gestationnel qui survient durant la grossesse n'a pas été associé avec le développement de la rétinopathie diabétique durant cette grossesse.

Traitements

Traitements du diabète de type 1

Le diabétique de type 1 doit utiliser l'insuline exogène pour vivre, habituellement injectée par voie sous-cutanée. D'autres méthodes d'apport de l'insuline

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

sont aussi reconnues ou encore à diverses étapes de développement (pompe, voie orale, nasale, transdermique et inhalation). Les éducateurs spécialisés en diabète enseignent aux diabétiques comment doser la quantité et le type d'insuline en fonction du glucose dans le sang et de l'apport calorique. Des types variés d'insuline ayant des modes d'action différents (action rapide, action à court et long termes) sont maintenant disponibles et peuvent être utilisés en combinaison pour obtenir des fluctuations diurnes améliorées et un contrôle glycémique à long terme plus précis.

Traitemennt du diabète de type 2

Le régime alimentaire et l'exercice physique demeurent les pierres d'assise du traitement du diabète de type 2, au même titre qu'un contrôle approprié de la tension artérielle et un traitement de la dyslipidémie. La diminution de l'apport calorique provoque une perte moyenne de 5 % du poids corporel initial; il y a aussi une diminution associée de la progression du diabète de type 2 de 58 % chez les personnes souffrant d'intolérance au glucose³³. Les lignes directrices de la pratique clinique de l'Association canadienne du diabète recommandent que les diabétiques de type 2 fassent au moins chaque semaine 150 minutes d'exercices aérobiques modérés, répartis sur trois jours non consécutifs, ou quatre heures ou plus d'exercices par semaine³⁴.

Si le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas à la personne d'atteindre ses cibles de glucose dans le sang, on recommande alors la médication. Le médicament de premier choix est un biguanide (Metformin). Il diminue la quantité de glucose formée dans le foie et facilite le passage de ce glucose dans les cellules du corps par la circulation sanguine. Les agents sensibilisateurs de l'insuline, rosiglitazone (Avandia) et pioglitazone (Actos) constituent une deuxième option. Ces médicaments permettent à l'organisme d'être plus réceptif à sa propre insuline. Le troisième choix sont les sécrétagogues de l'insuline qui se classent en deux catégories : les sulfonylurés [glyburide (DiaBeta), glicazide (Diamicron et DiamicronMR) et glimépiride (Amaryl)]; et les nonsulfonylurés; [répaglinide (Gluconorm) et nateglinide (Starlix)]. Ces médicaments stimulent le pancréas à produire de l'insuline. Aussi, les inhibiteurs des alpha-glucosidases (Prandase) bloquent dans l'intestin

une enzyme qui transforme des hydrates de carbone complexes en glucose. L'inhibiteur du dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), la sitagliptine (Januvia), est un produit récent qui stimule simultanément la sécrétion d'insuline et empêche la production de glucagon par le pancréas (diminuant ainsi la quantité de glucose produite dans le sang par le foie).

Quel que soit le type de diabète, la façon clé de gérer cet état est de maintenir le glucose sanguin, la tension artérielle et le cholestérol dans des limites acceptables. De plus, il est essentiel d'y associer un régime alimentaire, une gestion du poids et une activité physique accrue, de même que des soins oculovisuels et podologiques appropriés, etc.

La perte de la vision et le vieillissement

Les Canadiens redoutent la perte de la vue plus que la perte de tout autre sens. La perte de vision a une incidence énorme sur la qualité de vie et est extrêmement coûteuse dans une perspective sociétale et économique (www.costofblindness.org). On prévoit que le vieillissement de la population canadienne aura des conséquences désastreuses sur les niveaux de perte de vision au moment où les baby-boomers atteindront 60 ans^{35,36}. À partir de 65 ans, une personne sur neuf connaîtra une perte de vision grave, et à partir de 75 ans, cela passera à une personne sur quatre³⁷; ces tendances sont encore plus accentuées chez les peuples des Premières nations.

Le diabète et l'œil

L'effet du diabète sur l'œil et la vision varie, allant de la vision floue légère et passagère jusqu'à la cécité. Les diabétiques courrent un risque accru de paralysie des muscles de l'orbite, le plus souvent des nerfs crâniens (le 3, le 6 et rarement le 4). Les diabétiques développent des cataractes plus tôt que la population générale³⁸. Le glaucome néovasculaire, que l'on croit être causé par le même mécanisme que la RDP, est un type de glaucome très difficile à traiter et son pronostic d'amélioration est faible. La rétinopathie diabétique, maladie microvasculaire de la rétine, demeure la complication diabétique visuelle la plus sérieuse. La rétinopathie diabétique est l'une des principales causes des handicaps visuels et de la cécité chez les Canadiens âgés de 30 à 69 ans³⁹. Les diabétiques sont 25 fois plus susceptibles que la population générale

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

de devenir aveugles⁴⁰. La perte de la vue associée à la rétinopathie diabétique est causée par l'œdème maculaire diabétique (OMD)/ maculopathie et par les séquelles de la RDP, à savoir le décollement rétinien par traction et l'hémorragie du vitré. L'OMD cause habituellement une perte progressive de la vue, mais représente la cause la plus commune des handicaps visuels et de la cécité chez les diabétiques, tandis que la RDP provoque une perte de vision grave soudaine (AV = 5 / 200). Les changements vasculaires qui surviennent dans l'œil permettent de prévoir des changements vasculaires dans d'autres parties du corps^{41,42}. Un examen oculovisuel complet par un optométriste peut permettre de déceler les complications du diabète qui sont menaçantes pour la vue; environ 50% de la population vivent avec un diabète non encore diagnostiqué.

La rétine

La rétine est une membrane nerveuse semi-transparente d'une épaisseur d'environ 200 micromètres (environ l'épaisseur d'un ongle de doigt). Tapissant le fond de l'œil, elle est située au carrefour de deux circulations sanguines: la circulation choroïdienne derrière la rétine et la circulation rétinienne sur la surface frontale de la rétine. Ces deux circulations sanguines proviennent de l'artère ophtalmique qui est le premier embranchement de l'artère carotide interne. La rétine n'est pas un tissu insulino-dépendant, ce qui signifie que le glucose pénètre facilement les cellules rétiennes sans avoir besoin d'insuline. Cependant, un niveau de glucose sanguin trop élevé peut causer une toxicité au tissu rétinien.

Pathophysiologie de la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique se caractérise par l'instabilité, la décompensation et l'effondrement du réseau microvasculaire rétinien⁴³. Morphologiquement, ces changements microvasculaires causent un durcissement de la membrane de base des capillaires, une perte de péri-ocytes, une déplétion lente des cellules musculaires, une perte des cellules endothéliales vasculaires, une occlusion et une recanalisation vasculaires et, à la limite, une néo-vascularisation. La détérioration des vaisseaux rétiniens provoque la fermeture des lits capillaires et conduit à l'œdème et à l'ischémie.

On croit que le facteur de croissance vasculaire endothérial (VEGF), une cytokine produite par les cellules vasculaires rétiennes, contrôle la perméabilité vasculaire en cas d'hyperglycémie, et provoque l'angiogénèse à la suite d'une hypoxie. Dans le cas d'un OMD, le VEGF et les produits terminaux avancés de glycation devraient, selon les prédictions, réguler à la hausse le niveau des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) ce qui, à son tour, augmente la leucostase dans les vaisseaux rétiniens, accroît la perméabilité vasculaire et diminue la perfusion capillaire. Dans le cas de la RDP, comme il y a un accroissement des niveaux du VEGF en réponse à l'hypoxie, le facteur antiangiogénique dérivé de l'épithélium pigmentaire serait à la baisse, créant un environnement pro-angiogénique.

Cliniquement, la rétinopathie diabétique peut être classée d'une façon sommaire comme non proliférante et non présente (RDNP), comme proliférante (RDP), et/ou comme œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (OMDCS). La RDNP se subdivise en trois catégories: légère à modérée, modérée à sévère, sévère et très sévère.

Femmes enceintes et diabète préexistant

Chez les femmes ayant un diabète préexistant, la rétinopathie risque de progresser rapidement. Toutefois, cette progression est habituellement passagère et le risque de progression à long terme ne semble pas s'accroître en raison de la grossesse⁴⁴; on devrait en informer les femmes diabétiques enceintes. Les facteurs qui accroissent le risque de la progression passagère de la rétinopathie durant la grossesse incluent: gravité de la rétinopathie initiale, niveau du contrôle glycémique (que révèlent les niveaux d'hémoglobine glycosylée, A1c), durée du diabète et hypertension concomitante. L'état des femmes enceintes souffrant d'une rétinopathie diabétique non proliférante légère à modérée est rarement permanent, à moins qu'il y ait une hypertension chronique ou une hypertension due à la grossesse⁴⁵. Le mécanisme sous-jacent à la progression lente de la rétinopathie diabétique durant la grossesse serait lié à l'accroissement de la sécrétion induite de progestérone du facteur de croissance vasculaire endothérial et du flux sanguin rétinien modifié. Si la rétinopathie progresse vers une RDNP ou un OMDCS sévère, l'optométriste devrait prévoir une

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

consultation d'urgence avec un spécialiste de la rétine. Dans une perspective de prévention, il faut suivre attentivement l'état de la rétinopathie pendant la grossesse, au moins à chaque trimestre. Les femmes qui envisagent une grossesse malgré des niveaux de rétinopathie sévères devraient d'abord recevoir un traitement de photocoagulation complète de la rétine; environ 30% des femmes ayant une RDNP modérée développeront une rétinopathie diabétique proliférante pendant la grossesse, par comparaison à seulement 6% des femmes ayant une RDNP légère⁴⁶.

Manifestations cliniques de la RDNP

La RDNP légère à modérée se caractérise par la présence de micro-anévrismes, d'hémorragies intrarétiniennes, d'exsudats durs, d'un œdème maculaire diabétique (OMD) et d'anomalies de la zone avasculaire fovéale (ZAF).

Les micro-anévrismes signifient qu'il y a soit un affaiblissement et une dilatation localisés de la paroi capillaire (à la suite d'une perte de péricytes), soit une réponse cellulaire proliférante à une hypoxie focale. Les micro-anévrismes dont l'apparition s'avère un signe relativement précoce de la rétinopathie diabétique surviennent sur les couches capillaires rétiennes. La taille des micro-anévrismes est de 12 à 100 micromètres, même si les micro-anévrismes de moins de 30 micromètres ne sont pas visibles à l'ophtalmoscope. À l'opposé des hémorragies, les micro-anévrismes sont ronds, à bords lisses et présentent un réflexe distinct à la lumière centrale. L'occlusion et l'hyalinisation des micro-anévrismes surviendront tôt ou tard.

Les hémorragies intrarétiniennes sont un signe de rupture d'un micro-anévrisme, d'un capillaire ou d'une veinule. Elles épousent une forme qui indiquera leur profondeur dans la rétine; les hémorragies dans les couches rétiennes plus profondes (couche plexiforme externe/couche nucléaire interne) apparaissent comme des points à bordures distinctes et comme des taches à bordures indistinctes; si elles surviennent dans la couche de la fibre nerveuse rétinienne superficielle, elles apparaissent comme des hémorragies en flammèches. On peut distinguer les hémorragies en points des micro-anévrismes grâce à l'angiographie à la fluorescéine,

même si cela n'est pas une indication clinique pour l'angiographie. Les taches de Roth sont des hémorragies dont le centre est blanchâtre. Elles indiquent la présence d'une auto-occlusion si la source est un micro-anévrisme ou l'accumulation de plaquettes ou de fibrine. Les hémorragies se résorbent généralement à l'intérieur de trois ou quatre mois et n'affectent la vision que si elles sont situées dans la fovéa.

Cliniquement, les exsudats durs ont une apparence jaunâtre brillante ou cireuse. Ils sont souvent situés à l'intérieur ou près de la macula et ils sont fortement associés à un œdème rétinien. Les exsudats durs délimitent souvent une région œdémateuse de la rétine et peuvent être centrés sur un micro-anévrisme exsudatif, auquel cas ils forment souvent une couronne circinée. Les exsudats durs sont des lipoprotéines sériques qui ont traversé les couches capillaires anormalement perméables et qui sont généralement réabsorbées (spontanément ou comme suite à un traitement au laser) à la suite d'une mobilisation des macrophages.

Cliniquement, l'OMD se définit comme un épaissement rétinien que révèle la biomicroscopie stéréoscopique du fond de l'œil. Il se présente comme une accumulation anormale de liquide intrarétinien causée par l'effondrement de la barrière hématorétinienne. En réalité, l'OMD présente un ensemble de signes contenus dans l'expression de la maculopathie diabétique, notamment l'œdème, les exsudats durs et les changements ischémiques. Comme il fallait s'y attendre, la présence d'un OMD est fortement associée aux exsudats durs et aux micro-anévrismes. L'OMD peut survenir relativement tôt dans le développement de la rétinopathie diabétique.

Les anomalies de la ZAF sont des zones capillaires intrarétiniennes non perfusées entourant la fovéa, visibles grâce à l'angiographie. Physiologiquement, les capillaires remplis de fluorescéine entourent mais n'empiètent pas sur la fovéa de couleur sombre; cela crée une ZAF d'un diamètre de 350 à 1 000 µm. Les anomalies de la ZAF associées à la rétinopathie diabétique incluent: bordures irrégulières, bourgeonnement des capillaires dans la ZAF, agrandissement des espaces intercapillaires entourant la fovéa (c.-à-d. occlusion des capillaires), formation de nouveaux vaisseaux sanguins, agrandissement du di-

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

amètre de la ZAF et dilatation des capillaires existants. En dernier ressort, la perte de perfusion du réseau capillaire entourant la ZAF provoquera une perte de vision. C'est pourquoi une perte de vision inexplicable chez un patient diabétique peut être le signe d'une maculopathie diabétique ischémique nécessitant un aiguillage rapide chez un spécialiste rétinien et une angiographie.

Une RDNP de modérée à sévère se caractérise par la présence d'exsudats cotonneux, de nodules veineux et d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR). Ces signes rétiniens annoncent les changements morphologiques à venir associés à la rétinopathie diabétique, progressant jusqu'à l'occlusion et la fuite vasculaires. Sans grande surprise, on croit que l'occlusion artériolaire plutôt que l'occlusion capillaire cause une ischémie plus sévère, ce que révèlent particulièrement les exsudats cotonneux, les nodules veineux et les hémorragies intrarétiniennes plus nombreuses.

Cliniquement, les exsudats cotonneux, quelquefois appelés exsudats mous, sont des lésions striées aux bords cannelées, duveteuses, d'un blanc jaunâtre. Ce sont des zones d'infarctus localisé, d'où perte d'apport sanguin sur la couche de fibres nerveuses et obstruction du flux axoplasmique dans les axones des cellules ganglionnaires et une inflammation des fibres nerveuses. L'agression ischémique endommagera la couche des fibres nerveuses puisque les fibres nerveuses intrarétiniennes sont atrophiées. Les exsudats cotonneux sont souvent accompagnés d'hémorragies en taches sombres qui, croit-on, indiquent une occlusion artériolaire partielle, ou une occlusion complète suivie d'une reperfusion. Les exsudats cotonneux et les hémorragies en taches sombres sont donc généralement le signe de la présence de capillaires non perfusés, mais quelques exsudats cotonneux peuvent survenir tôt dans la rétinopathie diabétique ou de façon passagère après l'amorce d'un contrôle glycémique strict.

Cliniquement, les nodules veineux sont un rétrécissement focal ou une dilatation focale des veinules rétiniennes. Les nodules veineux sont dus à l'épaississement et à la dégénérescence hyaline de la paroi veineuse. Les autres anomalies veineuses incluent: formation de «boucles», reduplication de segments, formation d'une gaine veineuse et rétrécissement focal. Les anomalies veineuses

en chapelet sont adjacentes aux capillaires non perfusés et sont souvent associées aux exsudats cotonneux.

Cliniquement, les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) se révèlent comme des dilatations irrégulières segmentées, des canaux de dérivation des capillaires tortueux (shunts) entre les artéries et les veinules. Les AMIR se situent près des territoires des capillaires non perfusés et peuvent être le signe d'une néovascularisation intrarétinienne ou d'une dilatation des capillaires préexistants.

Les anomalies veineuses en chapelet, les AMIR et les hémorragies intrarétiniennes, spécialement les hémorragies en taches sombres à bordures indistinctes, sont de bons indicateurs d'ischémie rétinienne. Ils annoncent une progression vers la RDP⁴⁷. On croit que la présence d'exsudats cotonneux (exsudats mous) est le signe de changements ischémiques, mais l'acuité mesurée par ETDRS démontre qu'ils ne sont pas des signes fiables de la progression de la RD.

Causes de la perte de la vue chez les personnes atteintes de rétinopathie diabétique: œdème maculaire diabétique cliniquement significatif

L'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (OMDCS) signifie que la fovéa, et donc l'acuité visuelle, est menacée. L'une des principales causes des handicaps visuels et de la cécité chez les diabétiques demeure l'OMDCS et il peut survenir à n'importe quel stade de la rétinopathie diabétique. A partir d'une évaluation clinique par biomicroscopie stéréoscopique du fond de l'œil, la «*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*»⁴⁸ définit l'OMDCS, comme étant caractérisé par : 1) tout épaississement rétinien situé à moins de 500 micromètres du centre de la macula; 2) tout épaississement rétinien d'au moins un diamètre papillaire de taille et situé à au plus un diamètre papillaire du centre de la macula ou, 3) la présence d'exsudats durs situés à moins de 500 micromètres du centre de la macula avec épaississement rétinien adjacent. L'œdème maculaire peut être focal ou diffus. L'œdème maculaire focal résulte d'une fuite des microanévrismes ou des AMIR et, cliniquement, sont des territoires localisés d'épaississement rétinien souvent entourés d'un anneau adipeux. L'œdème maculaire dif-

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

fus est un épaississement général de la rétine causé par la fuite généralisée des capillaires situés au pôle postérieur, probablement sous l'épithélium pigmentaire rétinien. L'œdème maculaire diffus est associé à des exsudats lipidiques minimaux. Les résultats des traitements expérimentaux contrôlés, particulièrement ceux de l'ETDRS, ont démontré l'importance du traitement par photocoagulation au laser en grille (associé à la coagulation laser focale quand cela est approprié) dans le cas de l'OMD cliniquement significatif. L'ETDRS indique que le taux de perte de vision diminue de 50% grâce à la photocoagulation au laser dans les territoires de fuite⁴⁹. Plus récemment, on a essayé des médicaments intravitréens anti-VEGF et à base de stéroïdes, spécialement dans les cas d'OMD réfractaires. L'optométriste qui découvre des signes d'un OMDCS devrait diriger le patient en urgence vers un spécialiste rétinien.

Causes de la perte de la vue chez les patients atteints de rétinopathie diabétique: rétinopathie diabétique proliférante

Par définition, on décrit cliniquement la RDP comme la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins sur la rétine ou sur le disque du nerf optique. Ces vaisseaux prolifèrent le long de la surface rétinienne interne (partie sous-hyaloïdiennne) et dans le vitré cortical, avec ou sans composante fibreuse. Typiquement, la néovascularisation survient à 45 ou moins du disque du nerf optique et spécialement sur le disque du nerf optique lui-même. Les nouveaux vaisseaux sanguins situés à une distance d'au plus un diamètre papillaire sont appelés néovascularisation du disque (NVD), tandis que les autres sont appelés néovascularisation d'un autre territoire (« *neovascularisation elsewhere* », NVE) sur la rétine. La prolifération dans le vitré peut amener des hémorragies sous-hyaloïdiennes, prérétiennes ou vitréennes et un décollement rétinien tractionnel. Une consultation urgente d'un spécialiste rétinien est recommandée, car la photocoagulation circonscrite ou panrétinienne de la RDP peut diminuer le risque de perte de vision grave de 95% s'il y a un traitement précoce. Plus récemment, on a démontré que l'utilisation de médicaments intravitréens anti-VEGH comme l'Avastin et le Lucentis a ralenti la progression de la RDP.

Stades de la RDNP et indications relatives à l'aiguillage

On peut qualifier la RDNP comme non présente, légère à modérée, modérée à sévère, sévère ou très sévère. Les critères d'aiguillage concernant la rétinopathie diabétique varient d'une région à l'autre au Canada, mais les critères suivants peuvent servir de guide.

Tableau clinique de la RDNP légère à modérée : présence de microanévrismes, d'hémorragies intrarétiniennes, d'exsudats durs, d'œdème maculaire diabétique (OMD) et d'anomalies de la zone avasculaire fovéale (ZAF). Généralement, les personnes atteintes de cette forme de RDNP peuvent être suivies annuellement sans danger. On considère souvent cette forme de RDNP comme relativement bénigne, mais comme l'OMDCS peut survenir à n'importe quel stade du développement de la rétinopathie, cela peut porter à confusion. Du point de vue optométrique, l'OMDCS nécessite un aiguillage urgent chez un spécialiste rétinien.

Tableau clinique de la RDNP modérée à sévère: présence d'exsudats cotonneux, de nodules veineux et d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes, et signes d'une RDNP légère à modérée. Les personnes atteintes de cette forme de RDNP doivent être examinées par leur optométriste tous les six mois selon la sévérité de cette forme et la présence d'autres comorbidités. Cette forme de RDNP qui indique la présence d'une ischémie rétinienne plus sérieuse devrait être traitée avec soin.

Tableau clinique de la RDNP sévère et très sévère: nombreuses AMIR, exsudats cotonneux, modifications du système veineux spécialement les anomalies veineuses en chapelet. La RDP sévère se caractérise par n'importe lequel des quatre signes suivants (« règle du 4-2-1 ») : hémorragies intrarétiniennes sévères dans les quatre quadrants; nodules veineux dans deux quadrants; AMIR modérément sévères dans un quadrant. Deux des critères susmentionnés constituent une RDP très sévères. Les optométristes devraient rapidement aiguiller le patient chez un spécialiste rétinien, car les RDNP sévères et très sévères annoncent l'imminence d'une RDP et nécessitent souvent une chirurgie au laser préventive.

Recommandations et conclusions

En tant que fournisseurs de soins oculovisuels primaires, les optométristes doivent jouer un rôle actif dans la ges-

L'ACTUALITÉ

FEATURE ARTICLE

tion, le soin et le traitement des patients diabétiques. Très souvent, nous traitons ces patients pour d'autres conditions oculovisuelles. Souvent nos patients actuels qui développent le diabète ont besoin de conseils sur la façon de gérer les complications possibles, spécialement les complications oculaires. Les optométristes devraient interroger leurs patients diabétiques au sujet de leur taux d'hémoglobine glycosylée (A1c), leur tension artérielle et leur cholestérol. L'Association canadienne du diabète recommande aux diabétiques les niveaux suivants : 7,0% ou moins pour l'A1c (mais elle reconnaît que cela n'est pas toujours facile spécialement pour les personnes sujettes à des épisodes hypoglycémiques); 130/80 mmHg ou moins pour la tension artérielle; 2,0 mmol/L ou moins pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité, et moins de 4,0 pour le cholestérol total des lipoprotéines de haute densité. En tant qu'optométristes, nous devrions conseiller à nos patients diabétiques de modifier leur style de vie, par exemple faire régulièrement de l'exercice et arrêter de fumer. Il est important que nous communiquions les résultats de nos tests à nos patients et aussi à d'autres membres de l'équipe des soins de santé diabétiques afin qu'ils soient pris en charge de façon adéquate et efficiente et qu'ils soient aiguillés vers des soins qui dépassent peut-être notre compétence professionnelle. En nous basant sur les lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète de 2003, nous faisons les recommandations supplémentaires suivantes sur la fréquence des examens:

Pour les patients diabétiques de type 1:

Examen au moment du diagnostic puis, cinq ans après l'apparition du diabète, sur une base annuelle chez les personnes de 15 ans et plus.

Chez les patientes diabétiques de type 1 qui envisagent une grossesse:

Examen avant la grossesse, pendant le premier trimestre et chaque trimestre par la suite, au besoin tout au long de la grossesse et pendant la première année après l'accouchement.

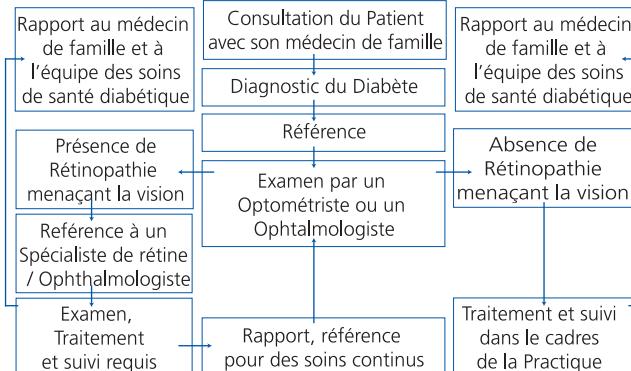
Chez les patients diabétiques de type 2 :

Examen au moment du diagnostic. La fréquence des examens de suivi devrait être fixée en fonction de la sévérité de la rétinopathie. Chez les patients avec rétinopa-

tie minimale ou sans rétinopathie, on recommande un examen une fois l'an ou à tous les deux ans.

Le graphique suivant devrait être utilisé par les optométristes pour gérer les patients diabétiques et pour communiquer leurs résultats aux autres membres de l'équipe de soins de santé diabétiques.

PRISE EN CHARGE OCULAIRE DES PATIENTS DIABÉTIQUES



Note : L'équipe de soins de santé diabétiques fait référence à l'équipe de base qui inclut le médecin (de famille et/ou spécialiste) et les éducateurs des diabétiques (infirmière et diététiste).

References

1. Canadian Diabetes Association (2003). In Diabetes Facts. http://www.diabetes.ca/Section_About/FactsIndex.asp
2. Amos AF, McCarty DJ and Zimmet P (1997). The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections for the year 2010. *Diabetic Med* 14 (Suppl 5): S1-S85.
3. King H, Aubert R and Herman W (1998). Global burden of diabetes, 1995 – 2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431.
4. Dannenbaum D, Kuzmina E, Lejeune P, Torrie J Gangbe M (2008). Prevalence of diabetes and diabetes-related complications in First Nations communities in Northern Quebec (Eeyou Istchee), Canada. *Can J Diabetes* 32: 46-52.
5. Zimmet P (2000). Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 247: 301-310.
6. Time Magazine (2003). Diabetes. Are you at risk? Canadian Edition, Dec 8th, 2003.
7. Canadian Diabetes Association website http://www.diabetes.ca/Section_About/prevalence.asp
8. Whitaker NA (2002). Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Update. *Practical Optometry* 13: 5.
9. Health Canada (2003). Diabetes in Canada. 2nd Edition. Chapter 4. Health Outcomes. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac2/english/05contents_e.html
10. Health Canada (2003). In Diabetes in Canada. 2nd Edition. Chapter 5. Use of Health Services and Costs. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac2/english/05contents_e.html

FEATURE ARTICLE

L'ACTUALITÉ

11. American Diabetes Association (2003). Clinical Practice Recommendations 2003. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 26 (supplement 1): S28-S32.
12. Canadian Ophthalmological Society (2002). Submission to the Commission on the Future of Health Care in Canada; June 2002.
13. Diabetes in Canada Evaluation (DICE) (2005). Release, Canadian Diabetes Association. September 2005. <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/20050920.pdf>
14. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR et al (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11: 299-303.
15. Pacaud D, Bourgh S (2004). The Family Physician and Diabetes in Childhood and Adolescence; *Canadian Diabetes* 17 (3). Autumn 2004.
16. Krumholtz, David M (2005). An Overview of Diabetes for the Primary Care Optometrist, *Clinical and Refractive Optometry* 16 (11).
17. Pacaud D, Meltzer S (2005). An Ounce of Prevention is Worth a Pound of Cure, *Canadian Diabetes* Volume 18 (4) Winter 2005.
18. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al (2001). Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine* 344: 264-269
19. Lawrence SE, Cummings, EA, Galbourey I, et al (2005). Population based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric ketoacidosis, *Journal of Pediatrics* 146: 688-692.
20. Atkinson MA and Eisenbarth GS (2001). Seminar. Type 1 diabetes: New perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet*: 358 (9277): 221-229.
21. Javitt, JC, Canner, JK, Sommer, A (1989). Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology* 96: 255-264
22. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al (1989). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years; *Arch Ophthalmol* 107: 237-243
23. Klein R., Klein BEK, Moss SE., et al (1989). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X : Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 107: 244-249.
24. Klein R., Klein BEK., Moss SE., et al (1994). The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy.XIV: Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112: 1217-1228.
25. McIntosh D, Kjernisted K, Hammond J (2008). Diabetes and depression: What is the association between these common, chronic illnesses? *Canadian Diabetes* 21 (1): 3-7.
26. Voruganti LP, Parker G (2008). Diabetes and mental health: New frontiers, challenges and opportunities. *Canadian Diabetes* 21 (1): 8-9.
27. Bohlman H (2006). The obesity epidemic: A New Role for O.D.s? *Review of Optometry* 2006, September.
28. Pacaud, D, Nabata L (2007). Children Learn by Example; Stemming the Tide of Childhood Obesity. *Canadian Diabetes* 20 (2).
29. Skorin L (2003). Diabetes Diagnosis. *Review of Optometry*, April 2003.
30. Cavallerano JD (1994). The Myriad Threats of Diabetes. *Review of Optometry* 1994, October.
31. Jovanovic L 2003). Gestational Diabetes Mellitus: The Case for Euglycemia. *Canadian Journal of Diabetes* 27(4): 428-432.
32. Ludwig S (2003). Risks to Children of Women With Diabetes: Fact or Myth? *Canadian Diabetes* 16 (4) Winter 2003.
33. Peterella R, Ludwig S (2003). Management of Obesity; Linking Lifestyle Behaviors to Targeted Medication Adjuncts. *Canadian Diabetes* 16 (1). Spring 2003.
34. Bowman AB, Foster C (2007). Physical Activities Advisement Practices in Diabetes Education Centers across Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 31(2): 131-139.
35. Foot, DK (1996). Boom, Bust and Echo: How to Profit from the Coming Demographic Shift. Pubs; Macfarlane Walter and Ross.
36. CNIB (2001). The Canadian National Institute for the Blind Submission to the Commission on the Future of Health Care in Canada. www.cnib.ca/eng/publications/health_care.
37. HALS (1994): Health and Activity Limitations (HALS) 1991 post-censal disability survey (released 1994): Statistics Canada. www.statcan.ca/english/sdds/3252.
38. Davis J (1996). The Ocular Manifestations of Diabetes, *Practical Optometry* 7(3): 84-91.
39. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (2004). Diabetes Task Force, Report to the Ministry of Health and Long-Term Care. http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/ministry_reports/diabetes_taskforce/diabetes_taskforce.html
40. Kahn HA Hiller R (1974). Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 78: 58-67.
41. Bowyer NK (2003). Diabetic Retinal Changes Linked to Amputation. *Review of Optometry* 2003, December.
42. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Wong TY (2003). Retinal vascular changes and 20-year incidence of lower extremity amputations in a cohort with diabetes. *Arch Intern Med* 163: 2505-2510.
43. Archer DB (1999). Bowman Lecture 1998. Diabetic retinopathy: some cellular, molecular and therapeutic considerations. *Eye* 13: 497-523.
44. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (2000). Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 23: 1084-1091.
45. Klein BE, Moss SE, Klein R (1990). Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13: 34-40.
46. Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al (1995). Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18: 631-637.
47. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1991). ETDRS Report Number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 98: 823-833.
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report Number 2. *Ophthalmology* 94: 761-774.