

**RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS  
ANALÍTICOS, PARÁMETROS  
TOMOGRÁFICOS Y EDEMA MACULAR  
EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 NO  
INSULINO DEPENDIENTES**

**SEBASTIÁN PRIETO BRICEÑO**

**MIGUEL ÁNGEL ZAPATA VÍTORI**

**JOSÉ GARCÍA ARUMÍ**

**SERVICIO OFTALMOLOGÍA**

**HOSPITAL VALL D'HEBRON**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**

**SEPTIEMBRE DE 2011**

Por la presente certifica que el trabajo titulado “RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANALÍTICOS, PARÁMETROS TOMOGRÁFICOS Y EDEMA MACULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 NO INSULINO DEPENDIENTES”, realizado por Sebastián Prieto Briceño, cumple los requisitos necesarios para ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del Programa del Curso de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona.

José García Arumí

Catedrático de Oftalmología

Barcelona, 5 de septiembre de 2011.

# INDICE

I.	JUSTIFICACIÓN.....	5
II.	OBJETIVOS.....	6
III.	INTRODUCCIÓN.....	7
	III.1 DIABETES MELLITUS Y RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	7
	III.2 FACTORES DE RIESGO PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	10
	III.3 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	14
	III.4 EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	17
	III.5 RESISTENCIA A LA INSULINA: MÉTODOS CUANTITATIVOS PARA SU DIAGNÓSTICO.....	25
IV.	MÉTODOS.....	28
V.	RESULTADOS.....	30
VI.	DISCUSIÓN.....	40

VII. CONCLUSIONES.....	45
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	46

# I. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 es la enfermedad metabólica más frecuente y extendida en todo el mundo. Mientras que la diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por presentar niveles bajos de insulina plasmática, en la diabetes mellitus tipo 2 la insulino resistencia es un rasgo característico. El edema macular es una de las principales complicaciones de la retinopatía diabética, siendo la principal causa de ceguera de adultos entre los 25 y 74 años de edad en los países desarrollados. La etiopatogenia del edema macular diabético no es totalmente comprendida y actualmente no hay una terapia satisfactoria, de aquí la importancia de conocer sus factores de riesgo.

Muchos estudios sobre retinopatía diabética han investigado la relación entre diferentes parámetros de laboratorio y edema macular diabético, estableciendo algunos parámetros analíticos como factores de riesgo para su desarrollo. Incluso recientemente se ha comunicado la asociación existente entre distintos patrones de edema macular y la presencia de insulino resistencia.

En el presente trabajo pretendemos evaluar la relación que existe entre el edema macular diabético, los hallazgos por tomografía de coherencia óptica y diferentes parámetros de laboratorio e insulino resistencia en una serie de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de nuestro medio.

## II. OBJETIVOS

1. Valorar la influencia de la edad y del sexo en la presencia de edema macular y en la agudeza visual de los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes.
2. Valorar si hay relación entre los valores de glicemia, HbA1c, trigliceridemia y microalbuminuria y la existencia de edema macular en pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes.
3. Valorar si hay relación entre los valores de insulino resistencia (insulinemia en ayunas, índice HOMA, índice McAuley) y la existencia de edema macular en pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes.
4. Valorar si hay relación entre los hallazgos tomográficos y los valores de glicemia, HbA1c, trigliceridemia y microalbuminuria.
5. Valorar si hay relación entre los hallazgos tomográficos y los valores de insulino resistencia (insulinemia en ayunas, índice HOMA, índice McAuley).

# III. INTRODUCCIÓN

## 1 DIABETES MELLITUS Y RETINOPATÍA DIABÉTICA

### 1.1 CONCEPTO

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad plurimetabólica, ocasionada por un déficit en la secreción de insulina (diabetes tipo 1) o por un defecto en la captación celular de la glucosa (diabetes tipo 2). En ambos casos se produce un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono a través de la membrana celular con aumento de la concentración de glucosa en sangre (hiperglicemia) y en los tejidos intersticiales y disminución de la actividad metabólica intracelular.

En función de los procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la diabetes, se distinguen dos tipos de diabetes:

1.- DM tipo 1, Diabetes insulino dependiente, DMID, o Diabetes juvenil. La causa es la deficiencia absoluta en la secreción de insulina, por destrucción autoinmune o idiopática de las células beta pancreáticas. Su diagnóstico generalmente se realiza antes de los 30 años.

2.- DM tipo 2, Diabetes no insulino dependiente, DMNID, o Diabetes del adulto. Más prevalente. La causa es una resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a la obesidad, y una inadecuada respuesta secretora de la misma. Su diagnóstico generalmente se realiza después de los 30 años.

La diabetes mellitus es la enfermedad metabólica más frecuente en humanos. Cursa con una marcada variedad de trastornos metabólicos en carbohidratos,

proteínas, lípidos e iones inorgánicos. La importancia de la enfermedad radica en su capacidad para producir alteraciones metabólicas agudas (cetoacidosis diabética, coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico) y complicaciones vasculares tardías importantes ya sea en forma de macroangiopatía por aterosclerosis (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular, enfermedad vascular periférica) o de microangiopatía (retinopatía, nefropatía, neuropatía) (1).

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una de las enfermedades generales más frecuentes y extendidas en todo el mundo. La prevalencia de la diabetes mellitus en la población general oscila entre el 6% y el 10%. Un 90-95% son diabéticos tipo 2. La prevalencia aumenta con la edad (6-7% en personas entre los 45-64 años y un 10-12% en mayores de 65 años) y es distinta según los países y según la raza y grupos étnicos. En EEUU, la prevalencia de la DMNID es mayor en determinados grupos étnicos minoritarios, como en los africanos, mejicanos y japoneses afincados en América (2).

La prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado en los últimos años, lo que se debe principalmente al aumento de vida en la población general, a la disminución de la mortalidad precoz en los pacientes diabéticos y a la dificultad de prevenir la aparición de la enfermedad. También han influido los cambios en el nivel y en el estilo de vida que son propios de las sociedades industrializadas como: la obesidad, la disminución del ejercicio físico y la dieta alimenticia. La obesidad se relaciona estrechamente con la diabetes mellitus tipo 2, así, el 80%

de los diabéticos de este tipo son obesos y se ha observado que por cada Kg. de peso ganado el riesgo de padecer diabetes aumenta (3).

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente existen en el mundo más de 125 millones de personas con diabetes mellitus, y la cifra está creciendo con rapidez. Se espera un aumento del 40% en los países industrializados, y del 170% en los países subdesarrollados, para el año 2025. Por lo que se puede prever que la cifra de diabéticos habrá aumentado para ese año hasta los 300 millones (4).

Se estima que hace falta entre 5 y 10 años de evolución de la enfermedad para que se llegue a originar una retinopatía diabética. El aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus, junto con el aumento de la expectativa de vida en estos pacientes, ha hecho que aumente también la prevalencia de la retinopatía diabética. Sabemos que con el paso de los años casi todos los pacientes con diabetes mellitus desarrollan algún grado de retinopatía. Aproximadamente el 98% de los pacientes con diabetes tipo 1, el 80% de los diabéticos tipo 2 insulino-dependientes y el 50% de los no insulino-dependientes desarrollarán una retinopatía en los primeros 20 años tras el diagnóstico de la diabetes. Además, después de 20 años de enfermedad, aproximadamente un 50% de los individuos con diabetes tipo 1 presentarán una retinopatía diabética proliferativa en comparación con menos de un 10% de los individuos con una diabetes tipo 2 (5-7).

La prevalencia de la retinopatía diabética es tal, que constituye en la actualidad la principal causa de deficiencia visual y ceguera en individuos en edad laboral (adultos de 25 a 74 años de edad) en los países industrializados (5,6). El pronóstico visual de estos pacientes lo marcará la presencia de

retinopatía diabética proliferativa y edema macular. Se sabe que después de 15 años de diabetes mellitus el riesgo de ceguera en los pacientes diabéticos es unas 25 veces superior al resto de la población (8).

## 2 FACTORES DE RIESGO PARA LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

**El tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de diabetes.** Es el factor más claramente relacionado con la prevalencia y severidad de la retinopatía diabética en todos los estudios.

La retinopatía diabética en diabéticos tipo 1 es excepcional antes de los 3-5 años de la instauración de la diabetes. Resultados similares se obtienen para diabéticos tipo 2, aunque en estos casos es más difícil precisar el inicio de la enfermedad y por tanto su duración (5,6).

En los diabéticos juveniles, la prevalencia de la retinopatía diabética es de un 2% en aquellos con menos de 2 años de evolución de la diabetes y del 98% en aquellos con 15 o más años de evolución (5,9).

En la diabetes del adulto, la prevalencia de la retinopatía diabética es de un 20-23% en aquellos con menos de 2 años de evolución de la diabetes (similar se traten o no con insulina) siendo por tanto más alta que en los diabéticos juveniles. A los 15 años o más la prevalencia de la retinopatía diabética es mucho mayor en los diabéticos adultos insulino-dependientes (80-85%) que en

los no insulino-dependientes (55-58%) y mucho menor que en los diabéticos juveniles (1).

En cuanto a la prevalencia de las dos entidades responsables del pronóstico visual de los pacientes con retinopatía diabética, la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular, decir que la prevalencia de la retinopatía diabética proliferativa es de un 50% en pacientes diabéticos tipo 1 de 20 años de evolución. Esta prevalencia es mucho menor en diabéticos tipo 2 de similar duración (10-15% en diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina y 5% en diabéticos tipo 2 sin tratamiento con insulina) (1,7). La prevalencia del edema macular es, sin embargo, mayor en diabéticos tipo 2, sobre todo en aquellos que requieren insulina para su control. El edema macular en los diabéticos tipo 1 es raro que aparezca antes de los 8 años de evolución de la diabetes. Sin embargo, en diabéticos tipo 2, el 5% de aquellos que estén en tratamiento con insulina pueden presentar ya edema macular al diagnóstico de la enfermedad (10).

**Control metabólico.** La retinopatía diabética se produce como consecuencia de la hiperglucemia prolongada, por eso su incidencia y severidad aumenta con un mal control de la glucemia y se reduce con un control estricto de la misma. Se ha mostrado una clara asociación entre la hiperglucemia crónica y la presencia y progresión de la retinopatía diabética en ambos tipos de diabetes. En diabéticos juveniles, el tratamiento optimizado con insulina retrasa la aparición y progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía (11).

El riesgo de progresión de la retinopatía diabética a formas severas aumenta de manera exponencial a la concentración de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (parámetro que se estima adecuado cuando sus cifras son inferiores al 7%) (12).

Las dos entidades clínicas que amenazan la visión en los pacientes con retinopatía diabética (edema macular y estadio proliferativo), se desarrollarán tanto en diabéticos tipo 1 como en diabéticos tipo 2 con el tiempo de evolución de la enfermedad, incluso manteniendo un excelente control de la glicemia (11). Si bien, la incidencia de las mismas es menor en aquellos pacientes diabéticos que mantienen un control glicémico adecuado ( $HbA1c < 7\%$ ) (12).

La incidencia aproximada de la retinopatía diabética proliferativa y edema macular a los 10 años de evolución de la diabetes tipo 1 y 2, dependiendo del tratamiento utilizado y por tanto del control metabólico, se presenta en la tabla 1. Se observa que la incidencia de estas patologías es mayor en aquellos pacientes diabéticos que no llevan una terapia optimizada. Un control estricto de la glicemia es fundamental para disminuir la incidencia de cualquier tipo de retinopatía, la progresión a retinopatía diabética proliferativa o la aparición de edema macular.

TIPO DE DM Y TRATAMIENTO	INCIDENCIA A LOS 10a DE RETINOPATÍA %	INCIDENCIA A LOS 10a DE RDP <sup>1</sup> %	INCIDENCIA A LOS 10a de EM <sup>2</sup>
DM tipo 1 (Terapia convencional)	90	24	27
DM tipo 1 (Terapia intensificada)	70	8	15
DM tipo 2 (Terapia convencional)	80	25 (ID) 10 (NID)	25 (ID) 14 (NID)
DM tipo 2 (Terapia optimizada)	50	12,5 (ID) 5 (NID)	12,5 (ID) 7 (NID)

Tabla 1. Incidencia a los 10 años de retinopatía, retinopatía diabética proliferativa (RDP) <sup>1</sup> y edema macular (EM) <sup>2</sup>. Adaptado de los resultados de DCCT, WESDR y ETDRS. 2002.

El tipo de diabetes, su duración y el control metabólico, son los factores sistémicos más importantes en cuanto a la influencia, claramente demostrada, que ejercen en el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética. Si bien, otros muchos factores parecen influir en la evolución de la retinopatía diabética:

- El control optimizado de la hipertensión arterial (HTA), hiperlipemia y de la anemia asociadas a la diabetes reducen el riesgo de aparición y progresión de la retinopatía diabética en especial en su forma de edema macular.
- Existen cambios hormonales asociados a la pubertad y al embarazo que pueden acelerar la aparición de la retinopatía diabética.
- La aparición de microalbuminuria como marcador de enfermedad microvascular (nefropatía) aumenta la probabilidad de desarrollar retinopatía diabética (13,14).

### 3 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Se han propuesto varias clasificaciones para reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética. La mejor clasificación que nos permite la evaluación periódica del fondo de ojo, unos criterios uniformes y un tratamiento según el estadio de la enfermedad es la propuesta por el ETDRS (15,16) (tabla 2), que de hecho está considerada como el patrón de referencia a seguir en los ensayos clínicos.

Cada uno de los estadios de la clasificación del ETDRS se caracteriza por la aparición de unas lesiones básicas que no son específicas de la retinopatía diabética pero si le es la distribución de las mismas y el curso natural de la enfermedad. Así, la retinopatía diabética progresa desde una retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve, caracterizada por un aumento de la permeabilidad vascular, a una RDNP moderada y severa, caracterizada por la oclusión vascular y finalmente, a una retinopatía diabética proliferativa (RDP) en la que el crecimiento de nuevos vasos anormales en la retina y parte posterior del vítreo es lo característico.

<b>A. AUSENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA</b>
Diabetes mellitus sin lesiones oftalmoscópicas
<b>B. RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA</b>
Leve: Microaneurismas con hemorragias retinianas leves, Exudados duros y blandos.
Moderada: Lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos que la severa
Severa: Un criterio de la regla del 4-2-1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microaneurismas/Hemorragias severas en 4 cuadrantes</li> <li>- Arrosariamiento venoso en al menos 2 cuadrantes</li> <li>- Anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) moderadas o extensas en al menos 1 cuadrante.</li> </ul>
Muy severa: Al menos dos criterios de la regla 4-2-1.
<b>C. RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA</b>
Sin características de alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neovasos extrapapilares de cualquier extensión sin presencia de hemorragia vítrea o prerretiniana.</li> <li>- Neovasos papilares de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar.</li> </ul>
Con características de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neovasos papilares de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.</li> <li>- Hemorragia vítrea o prerretiniana con neovasos visibles</li> </ul>
Avanzada o severa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragia prerretiniana o de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos)</li> <li>- Desprendimiento de retina traccional macular</li> <li>- Glaucoma neovascular</li> <li>- Ptisis bulbi</li> </ul>

Tabla 2. Modificación de la escala final de severidad del ETDRS.

En un intento por mejorar la comunicación entre los oftalmólogos y los médicos de atención primaria que cuidan de pacientes con diabetes y entre los médicos de todo el mundo, se ha desarrollado una nueva clasificación internacional de la retinopatía diabética (13,17) (tabla 3). Esta clasificación se basa en datos recopilados en los ensayos clínicos y epidemiológicos de la retinopatía diabética y simplifica la

clasificación del ETDRS para uso clínico. Al ser más sencilla es la más utilizada a nivel de práctica clínica.

En la clasificación internacional se establecen 5 estadios de severidad creciente para la retinopatía diabética. Los tres primeros tienen un riesgo bajo de pérdida de visión, mientras que en los dos últimos el riesgo de pérdida visual es elevado. Los ojos con RDNP severa tienen un riesgo elevado de progresar a RDP.

NIVEL DE SEVERIDAD PROPUESTO	HALLAZGOS OBERVABLES EN FONDO DE OJO CON OFTALMOSCOPIA
Sin retinopatía diabética aparente	No anomalías en fondo de ojo
RDNP LEVE	Sólo microaneurismas
RDNP MODERADA	Más que microaneurismas pero menos que en la RDNP severa
RDNP SEVERA	Al menos 1 criterio de la regla 4-2-1: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Más de 20 hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes</li> <li>- Arrosamiento venoso en 2 cuadrantes</li> <li>- IRMA en 1 cuadrante y sin signos de RDP</li> </ul>
RDP	Una o más de las siguientes características: Neovascularización Hemorragia vítrea o prerretiniana

Tabla 3. Clasificación internacional de la retinopatía diabética.

## 4 EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El edema macular diabético es la causa más frecuente de pérdida de visión entre los pacientes con retinopatía diabética. Se caracteriza por la acumulación de líquido extracelular en la capa de fibras de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Este líquido proviene del compartimento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos del organismo, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión oncótica. Sin embargo, en la retina existe otra estructura, que es la barrera hematorretiniana (BHR), que también actúa regulando la permeabilidad vascular. Esta BHR se divide en dos partes, una interna formada por el endotelio vascular de la retina y otra externa, que la constituyen las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina.

La patogenia del edema macular diabético es complejo y multifactorial. El principal mecanismo que conduce al acúmulo extracelular de líquido en la retina es la disrupción de la BHR. La permeabilidad de ambos componentes puede estar aumentada en los pacientes diabéticos, sin embargo, la BHR interna es el principal sitio de fuga vascular que ocasiona el edema macular diabético.

Varios son los mecanismos relacionados con la disrupción de la BHR:

- Pérdida de pericitos, lo cual genera un debilitamiento focal de la pared capilar llevando a la formación de microaneurismas y a un aumento de la permeabilidad vascular.
- Pérdida de células endoteliales en la vasculatura retiniana

- La hiperglicemia crónica genera la formación y acumulación de productos glicosilados terminales, lo cual lleva a un aumento en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El VEGF además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas tiene una importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la BHR, facilitando la extravasación de líquido del compartimiento intravascular.
- Los altos niveles de insulina, que se generan al realizar una terapia insulínica intensiva aguda, incrementan los niveles de VEGF, aumentando la permeabilidad de los vasos retinianos, incrementando el volumen macular (18,19).
- La hipoxia retiniana generada por la oclusión capilar y la vasoconstricción corresponde a otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF (20,21).

También los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión arterial provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos. Otras circunstancias como la hipoalbuminemia van a disminuir la presión oncótica. Ambas circunstancias conducen a un aumento de la permeabilidad vascular y favorecen la aparición de edema (18)

Los ensayos clínicos multicéntricos sobre retinopatía diabética, que han estudiado de forma más o menos directa el edema macular diabético, establecen como factores de riesgo para su desarrollo los expuestos en la tabla 4: mayores cifras de HbA1c (WESDR, DCCT), la HTA (UKPDS), los lípidos plasmáticos elevados, que se asocian a un aumento en la severidad de los exudados duros (ETDRS,

WESDR), la anemia severa (Acto<40%, Hb<12%, ETDRS), la existencia de proteinuria (WESDR) y otros, como el inicio de la pubertad o el embarazo. Factores genéticos también se han asociado al riesgo de edema macular diabético, así variaciones en el gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial parece ser un factor de riesgo para el edema macular en diabéticos tipo 2 (22).

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO
Cifras elevadas de HbA1c (WESDR, DCCT)
HTA no tratada (UKPDS)
Cifras elevadas de lípidos plasmáticos (WESDR, ETDRS)
Anemia severa (Acto<40%, Hb<12%) (ETDRS)
Proteinuria (WESDR)
Pubertad/Embarazo

Tabla 4. Factores de riesgo implicados en el desarrollo del edema macular diabético.

Existen diferentes clasificaciones para el edema macular diabético que dependen principalmente del método de exploración que se utilice:

a) **Según el examen clínico del fondo de ojo: Edema macular diabético clínicamente significativo.**

El término edema macular clínicamente significativo (EMCS), hace referencia al edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión. El ETDRS define el EMCS como la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Exudados duros (con engrosamiento de la retina adyacente) localizados a menos de 500 micras del centro de la mácula.
- Una zona de engrosamiento de la retina mayor o igual de un área de disco, localizada a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.

**b) Según la angiografía con fluoresceína: Edema macular diabético focal y difuso**

El edema macular focal hace referencia a áreas localizadas de engrosamiento retiniano que son el resultado de una fuga focal desde los microaneurismas. En estos casos, las áreas focales de edema suelen aparecer delimitadas de la retina adyacente no edematosa, por anillos completos o parciales de exudados duros. Su característica angiográfica consiste en que el 67% o más de la fuga de fluoresceína observada en el edema macular proviene de microaneurismas.

Por otra parte, el edema macular difuso, es un engrosamiento de la retina más extenso producido por una pérdida generalizada desde los capilares, anormalmente permeables y con frecuencia dilatados en todo el polo posterior. En este edema la BHR se afecta de forma difusa. Su característica angiográfica consiste en que menos del 33% de la fuga de fluoresceína observada en el edema macular proviene de microaneurismas (23).

**c) Patrones de edema macular diabético según la tomografía de coherencia óptica (OCT)**

La OCT ha demostrado ser una técnica sensible para detectar las anomalías tempranas en la región macular de los diabéticos. Permite cuantificar de forma objetiva el espesor retiniano, por lo que es efectiva en la descripción tanto cualitativa como cuantitativa del EMD. Utilizando esta técnica se han descrito cinco patrones diferentes de edema macular basados en los cambios estructurales hallados en la OCT (tabla 5):

c.1) Edema macular esponjiforme (tipo I), se caracteriza por un aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina.

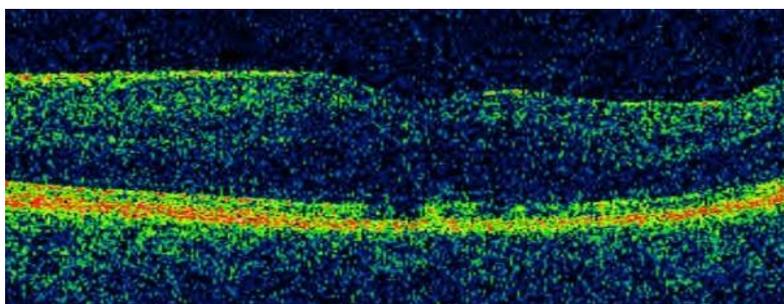


Foto 1. Edema macular esponjiforme

c.2) Edema macular quístico (tipo II), con formación de espacios quísticos en la capa plexiforme externa provocando una importante distorsión de la anatomía macular.

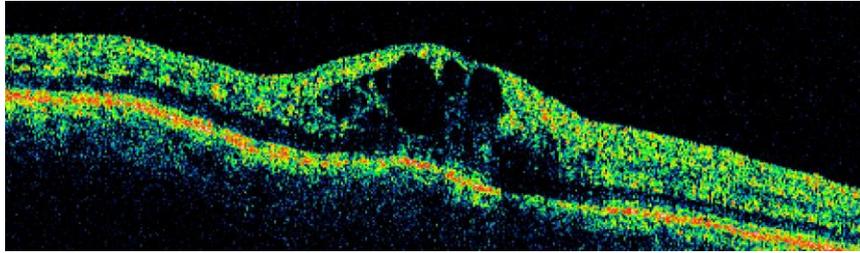


Foto 2. Edema macular quístico.

c.3) Desprendimiento seroso subfoveal sin tracción de hialoides posterior (tipo III), en donde se observa una separación clara entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina en el espacio subfoveal.

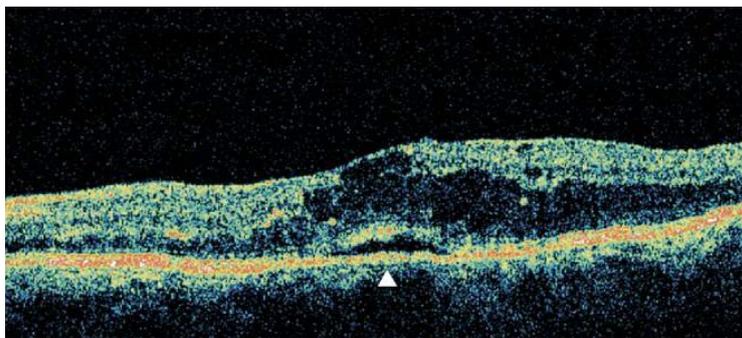


Foto 3. Desprendimiento seroso subfoveal

c.4) Tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional (tipo IV)

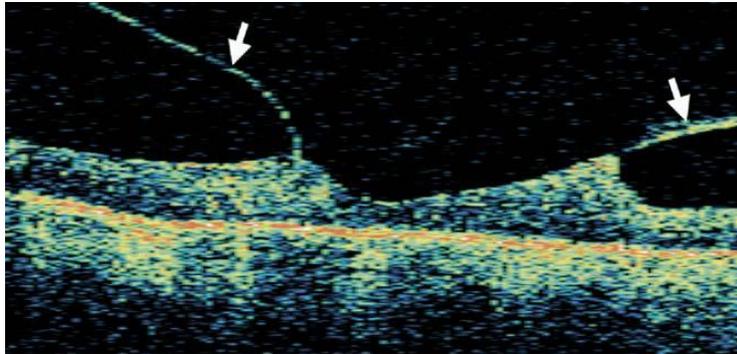


Foto 4. Tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional

c.5) Tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina traccional (tipo V) (24).

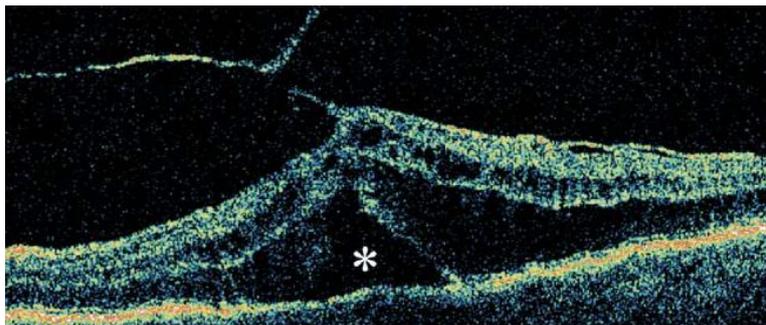


Foto 5. Tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina traccional

CLASIFICACION EDEMA MACULAR DIABÉTICO POR OCT
I (ESPONGIFORME)
II (QUÍSTICO)
III (FLUIDO SUBRETINIANO)
IV (TRACCIÓN HIALOIDES POSTERIOR SIN DESPRENDIMIENTO DE RETINA TRACCIONAL)
V (TRACCIÓN HIALOIDES POSTERIOR CON DESPRENDIMIENTO DE RETINA TRACCIONAL)

Tabla 5. Clasificación por OCT del edema macular diabético.

Diferentes estudios muestran que el subtipo de edema macular más frecuente entre los pacientes diabéticos corresponde al edema macular espongiiforme (tipo I) (24, 25). Se ha observado una asociación entre insulino resistencia y el edema macular diabético quístico (tipo II) (26).

La OCT, al poder detectar de forma objetiva y precisa la presencia de líquido en las capas de la retina, es hoy en día la prueba más útil no sólo para diagnosticar y clasificar el EMD, sino también para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento. También permite examinar con detalle la interfase vitreomacular y detectar posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico, muy frecuentes en los pacientes diabéticos (18,24). Dado que la OCT permite una evaluación objetiva del edema macular, es la herramienta que se utiliza en este trabajo de investigación para clasificar el EMD.

## 5. RESISTENCIA A LA INSULINA: MÉTODOS CUANTITATIVOS PARA SU DIAGNÓSTICO

Los dos factores más importantes que caracterizan la diabetes mellitus tipo 2 del obeso son la resistencia a la acción insulínica periférica y la secreción anómala de insulina. Ambos factores deben considerarse como mecanismos patogénicos claves en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, dada la estrecha relación fisiopatológica entre ambos, existe una marcada controversia sobre cuál es el defecto inicial.

La resistencia a la insulina es una situación patológica caracterizada por un déficit de la respuesta fisiológica en los tejidos periféricos a la acción de la insulina (se necesitan concentraciones de insulina superiores a lo normal para producir una respuesta cuantitativamente normal), conduciendo a desajustes metabólicos y hemodinámicos conocidos como síndrome metabólico. Varios componentes del síndrome metabólico (hiperglicemia o diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal y dislipemia) están fisiopatológicamente relacionados con la insulino resistencia e indican una alta probabilidad de su existencia. La resistencia insulínica se da en la mayoría de pacientes diabéticos tipo 2, y es la primera manifestación detectada en individuos pre diabéticos antes de que aparezcan alteraciones en la tolerancia a la glucosa (predice el desarrollo de la enfermedad).

El creciente interés en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina reside en su elevada prevalencia entre la población general y su fuerte asociación con una elevada tasa de mortalidad, especialmente por enfermedad coronaria, incluso en pacientes no diabéticos. La conexión entre insulino resistencia, hiperinsulinemia y

enfermedad coronaria ha sido fuertemente establecida por varios ensayos clínicos experimentales.

El clamp euglicémico hiperinsulinémico ha sido el patrón de oro para la determinación de insulino resistencia, mediante la cuantificación de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina. No obstante, el clamp cuenta con algunas desventajas que no permiten aplicarlo a grandes estudios poblacionales ya que es una técnica complicada, laboriosa, cara e invasiva (27).

En los últimos años se han desarrollado varios métodos indirectos para detectar la resistencia a la insulina, sobretodo útiles para estudios clínicos y epidemiológicos. Dentro de estos se encuentra la insulinemia en ayunas y el uso de fórmulas matemáticas que han mostrado una buena correlación con el patrón de oro en pacientes no diabéticos normoglicémicos.

Modelos matemáticos para detectar insulino resistencia:

- Homeostasis model assessment (HOMA)

$$\text{HOMA: } \frac{(\text{insulinemia ayunas X glicemia ayunas})}{22,5}$$

(uU/ml)                      (mmol/l)

- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

$$\text{QUICKI: } 1/(\log \text{ glicemia ayuno} + \log \text{ insulinemia ayuno})$$

(mg/dl)                      (mU/l)

- Índice de Mc Auley :

$$\text{exp}(2,63 - 0,28 \log (\text{insulinemia ayuno}) - 0,31 \log(\text{triglicéridos ayuno}))$$

(mU/l)                      (mmol/l)

El índice de Mc Auley ha sido descrito como el método indirecto con mayor sensibilidad y especificidad para evaluar la insulino resistencia (definiendo insulino resistencia un índice menor o igual a 6,3) (27, 28).

El tratamiento con insulina exógena aumenta los niveles de insulinemia por lo que interfiere en los resultados de los métodos indirectos. Debido a esto se decide incluir en este trabajo de investigación a pacientes diabéticos tipo 2 que no utilizan insulina como tratamiento de su patología.

## IV. MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal observacional en base a pacientes visitados en el centro de atención primaria de Horta de Barcelona y en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Se incluyeron como controles aquellos pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes visitados desde Febrero a Julio del año 2010 en el centro de atención primaria de Horta que no presentaron retinopatía diabética aparente y no presentaron edema macular y como casos a los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes con edema macular diabético que acudieron a consulta de retina de nuestro hospital desde Abril del año 2010 a Marzo del año 2011 (independiente del estadio de su retinopatía diabética) . Sólo aquellos que aceptaron entrar en el estudio se les realizó una analítica con los parámetros estudiados. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de otra patología retiniana acompañante y aquellos que recibieron tratamiento para el edema macular diabético en los 3 meses previos al estudio oftalmológico.

Se registraron los siguientes datos en todos los pacientes: edad, sexo, agudeza visual (según ETDRS), años de evolución de la diabetes, presencia de hipertensión arterial o tratamiento para la misma, presencia de dislipemia o tratamiento para la misma, clasificación del grado de retinopatía diabética (según la clasificación internacional), HbA1c, glicemia, trigliceridemia y microalbuminuria. En todos los pacientes se calculó la sensibilidad a la insulina con métodos indirectos, estableciendo insulino resistencia una insulinemia en ayunas  $> 16$  mU/l (28, 29), un índice de Mc Auley  $\leq 6,3$  (27) y un índice HOMA  $> 3,8$  (28).

Se determinó la presencia o no de edema macular diabético clínicamente significativo utilizando los criterios del ETDRS. A los pacientes con EMDCS se les realizó una OCT (Topcon OCT 3D) para medir el grosor foveal central y determinar el patrón morfológico predominante de acuerdo a la clasificación de Kim et al (22). Todas las mediciones y clasificaciones de edema macular fueron realizadas por el mismo oftalmólogo especializado en vítreo-retina.

Se determinó si los pacientes con EMDCS se habían realizado algún tratamiento para su retinopatía diabética (fotocoagulación focal, panfotocoagulación, tratamiento con anti-VEGF intravítreo, trigón intravítreo o cirugía de vítreo-retina).

El análisis estadístico se realizó con SPSS, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Para el análisis bivariado se empleó la prueba de U de Mann-Whitney y la correlación entre dos variables se estudió con la prueba de correlación de Spearman.

## V. RESULTADOS

Se recogieron los datos de 74 ojos de 41 pacientes.

### **El análisis descriptivo mostró los siguientes resultados:**

- La distribución por sexo fue de 77% hombres frente al 23% mujeres (gráfico 1).

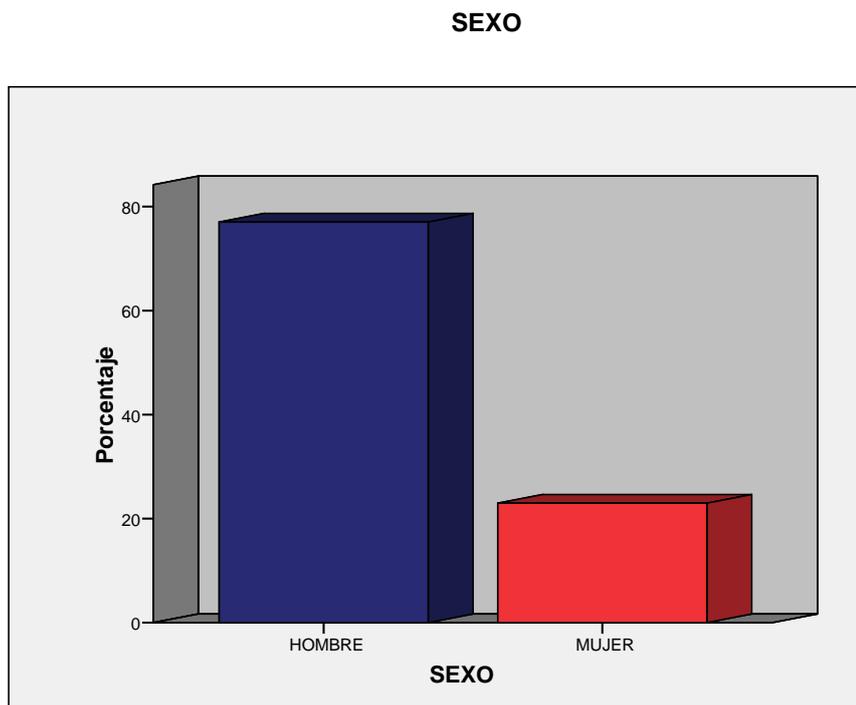


Gráfico 1. Distribución por sexo

- La distribución con respecto a los ojos evaluados fue que un 47,3% correspondieron a ojos derechos y un 52,7% a ojos izquierdos (gráfico 2)

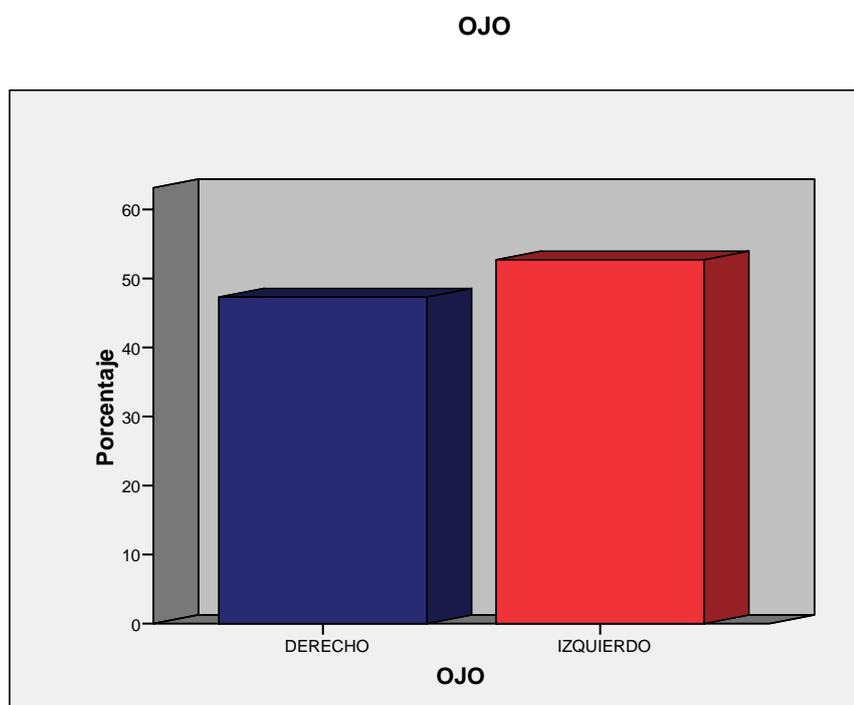


Gráfico 2. Distribución según ojo evaluado

- Como se puede observar en las tablas 6 y 7, de los ojos estudiados el 59,5% provenían de pacientes con HTA y el 43,2% de pacientes con dislipidemia.

#### HTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	12	16,2	21,4	21,4
	SI	44	59,5	78,6	100,0
	Total	56	75,7	100,0	
Perdidos	Sistema	18	24,3		
Total		74	100,0		

Tabla 6. Distribución según la presencia o ausencia de HTA

### DLP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	15	20,3	31,9	31,9
	SI	32	43,2	68,1	100,0
	Total	47	63,5	100,0	
Perdidos	Sistema	27	36,5		
Total		74	100,0		

Tabla 7. . Distribución según la presencia o ausencia de DLP

- 18 ojos presentaban edema macular diabético clínicamente significativo (24,3%) mientras que 56 no lo presentaban (75,7%) (gráfico 3)

### EDEMASINO

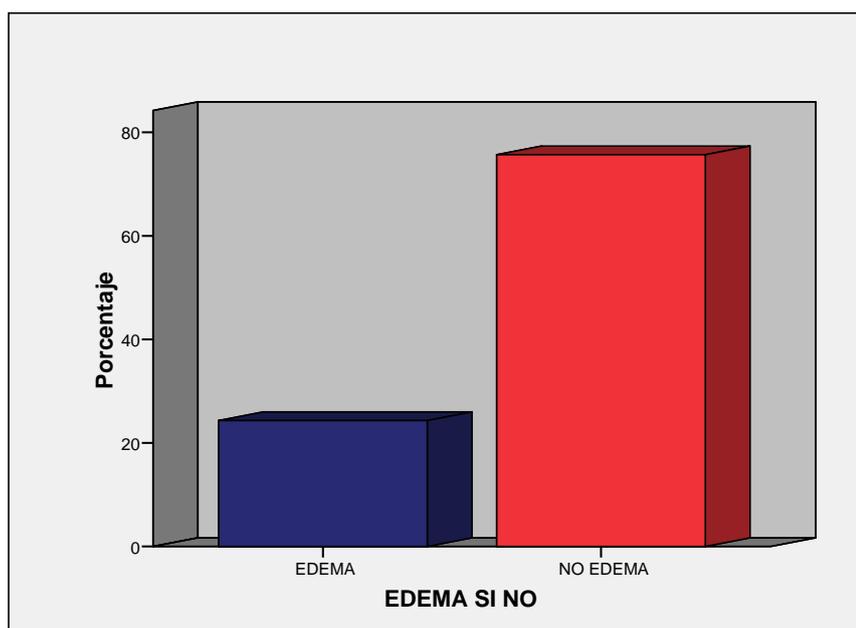


Gráfico 3. Distribución según presencia/ausencia de edema macular

- La distribución de los patrones de edema macular diabético según la OCT se muestra en el gráfico 4. El 75,7% no presentó EM , el 5,4% presentó EM tipo I (espongiforme), el 17,6% presentó EM tipo II (quístico) y el 1,4% presentó EM tipo IV (tracción de hialoides posterior sin desprendimiento de retina traccional).

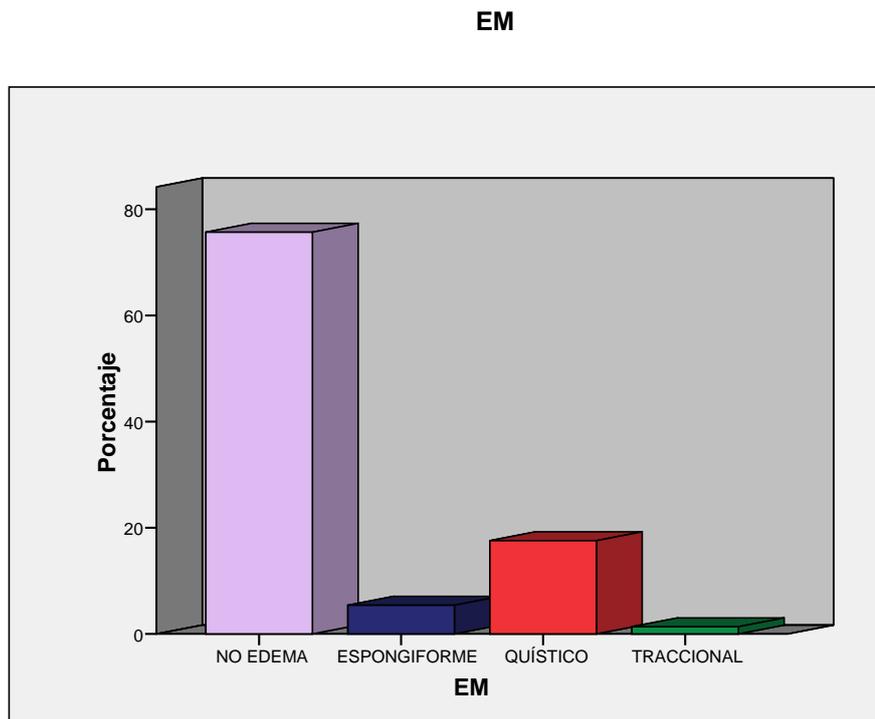


Gráfico 4. Distribución de patrones de edema macular diabético según la OCT

- En la tabla 8 se observa la media de la edad, agudeza visual, parámetros analíticos y tomográficos de los pacientes estudiados.

	N	Mínimo	Máximo	Media
EDAD	74	48	89	69,93
AV	72	12	88	67,68
GLICEMIA (mg/dl)	74	57	225	142,15
HbA1c (%)	74	5,4	9,6	6,99
TRIGLICERIDEMIA (mg/dl)	74	44	423	127,58
MICROALBUMINURIA (mg/l)	59	0,6	1383,5	102,23
INSULINEMIA (mU/l)	74	2	16,5	6,37
ÍNDICE HOMA	74	0,5	6,6	2,18
ÍNDICE Mc AULEY	74	4,2	12,1	8,58
GROSOR FOVEAL (micras)	72	69	668	282,03

Tabla 8. Media de la edad, agudeza visual, parámetros analíticos y tomográficos

### **El análisis comparativo mostró los siguientes resultados:**

La comparación entre el grupo con edema macular y el grupo sin edema macular mostró lo siguiente:

#### 1. Edad

Se observaron diferencias entre los grupos. Los pacientes con edema macular resultaron ser más jóvenes que aquellos que no presentaban edema macular, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ) (Tabla 9).

#### 2. Parámetros analíticos

La gran mayoría de parámetros analíticos estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Cabe destacar que el único parámetro que mostró una diferencia estadísticamente significativa fue la microalbuminuria, presentando niveles superiores en los pacientes con edema macular diabético ( $p=0,044$ ) (Tabla 9)

Con respecto a los distintos valores de insulino resistencia, se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 9 y 10).

#### 3. Agudeza visual

Se observaron diferencias entre los grupos. Los pacientes con edema macular presentaron menor AV que aquellos sin edema macular, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0$ ) (Tabla 9).

#### 4. OCT

Como era de esperar se observaron diferencias entre los grupos. El grosor foveal central fue mayor en los pacientes con edema macular, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0$ ) (Tabla 9).

	EDEMA	NO EDEMA	p
EDAD	65,39	71,39	0,03
AV	45	75,24	0
GLICEMIA (mg/dl)	138,61	143,29	0,588
HbA1c (%)	6,95	7	0,845
TRIGLICERIDEMIA (mg/dl)	98	137,09	0,097
MICROALBUMINURIA (mg/l)	280,39	35,93	0,044
INSULINEMIA (mU/l)	5,38	6,68	0,175
ÍNDICE HOMA	1,78	2,3	0,115
ÍNDICE Mc AULEY	9,24	8,37	0,217
GROSOR FOVEAL (micras)	423,69	241,55	0

Tabla 9. Comparación de la media de la edad, agudeza visual, parámetros analíticos y tomográficos entre el grupo de casos (presencia de edema macular) y controles (ausencia de edema macular)

**Tabla de contingencia EDEMASINO \* IR**

Recuento

		IR <sup>1</sup>		Total
		NO IR	IR	NO IR
EDEMA SINO	EDEMA	16	2	18
	NO EDAMA	41	15	56
Total		57	17	74

P=0,213 <sup>2</sup>

Tabla 10. Comparación del recuento de pacientes que presentaron insulino resistencia entre el grupo de casos (presencia de edema macular) y controles (ausencia de edema macular).

<sup>1</sup> Fue considerado insulino resistente todo aquel paciente que presentara al menos uno de los parámetros estudiados positivo (insulinemia y/o índice HOMA y/o índice McAuley)

<sup>2</sup> Para el cálculo de la p se utilizó la prueba exacta de Fisher

## 5. Sexo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo el porcentaje de pacientes de sexo masculino superior tanto en los pacientes con edema macular como en los pacientes sin edema macular (tabla 11).

	EDEMA	NO EDEMA
HOMBRE	79,60%	66,70%
MUJER	20,40%	33,30%

p=0,33 <sup>1</sup>

Tabla 11. Comparación del porcentaje de hombres y mujeres entre el grupo de casos (presencia de edema macular) y controles (ausencia de edema macular)

<sup>1</sup> Para el cálculo de la p se utilizó la prueba exacta de Fisher

**El análisis de correlación mostró los siguientes resultados:**

1. Edad y AV

Se observó una correlación negativa entre la edad y la agudeza visual (coeficiente de correlación -0,244 ; p=0,039)

2. Edad y OCT

Se observó una correlación negativa entre el grosor foveal central y la edad (coeficiente de correlación -0,324 ; p=0,005)

3. OCT y AV

Se observó una correlación negativa entre el grosor foveal central y la AV (coeficiente de correlación -0,308 ; p=0,009)

4. OCT y parámetros analíticos

- Se observó una correlación negativa entre el grosor foveal central y la glicemia (coeficiente de correlación -0,258 ; p=0,029)
- Se observó una correlación positiva entre el grosor foveal central y la microalbuminuria (coeficiente de correlación 0,310 ; p=0,019)
- No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el grosor foveal central y los parámetros de insulino resistencia estudiados.

**El análisis de correlación entre la OCT y los parámetros analíticos en el grupo con edema macular diabético mostró los siguientes resultados:**

- Se observó una correlación negativa entre el grosor foveal central y la glicemia (coeficiente de correlación  $-0,737$  ;  $p=0,001$ )
- Se observó una correlación positiva entre el grosor foveal central y la insulinemia (coeficiente de correlación  $0,618$  ;  $p=0,011$ )
- Se observó una correlación negativa entre el grosor foveal central y el índice Mc Auley (coeficiente de correlación  $-0,591$  ;  $p=0,016$ ).

## VI. DISCUSIÓN

El edema macular diabético es la principal causa de ceguera de adultos en edad productiva en los países desarrollados. Su patogenia es compleja y multifactorial. Se produce principalmente como el resultado de la rotura de la barrera hematorretiniana, que lleva a una acumulación de líquido en las capas intrarretinianas de la mácula.

En el presente trabajo se estudió la relación existente entre el edema macular diabético de pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes con diferentes parámetros analíticos y tomográficos. Se analizaron los ojos de cada paciente por separado debido a que la presencia y tipo de edema macular difiere entre ambos ojos en algunos casos.

### 1. Discusión sobre los pacientes incluidos

Dentro de los parámetros analíticos se estudió la presencia de insulino resistencia, rasgo característico de la diabetes mellitus tipo 2. Para ello se utilizaron métodos indirectos ya que los métodos directos, a pesar de corresponder al patrón oro, son técnicas complicadas, laboriosas y caras, por lo que no se recomiendan para estudios clínicos o epidemiológicos. Aunque estos métodos indirectos han sido validados en pacientes no diabéticos, los hemos utilizado en nuestra población diabética como una manera simple para evaluar resistencia a la insulina.

Para proporcionar una definición más estricta de resistencia, se utilizaron 3 métodos indirectos en los pacientes estudiados: la insulinemia en ayunas, el índice HOMA y el índice de Mc Auley, siendo este último descrito como el método indirecto con mayor sensibilidad y especificidad para evaluar la insulino resistencia.

El tratamiento con insulina exógena aumenta los niveles de insulinemia por lo que interfiere en los resultados de los métodos indirectos. Debido a esto se decidió incluir en este trabajo sólo a pacientes diabéticos tipo 2 que no utilizaban insulina como tratamiento de su patología.

Todos los pacientes incluidos en este estudio eran controlados ya sea en un centro de atención primaria o bien en un hospital de tercer nivel, incluso algunos habían recibido tratamiento para el edema macular en el pasado (período mayor de 3 meses desde el estudio oftalmológico). Esto probablemente llevó a un sesgo con respecto a la población elegida para el estudio. Lo ideal hubiese sido incluir a pacientes no controlados y nunca tratados, lo cual es difícil en nuestro medio.

## 2. Discusión sobre la influencia de la edad en la existencia de edema macular, agudeza visual y en los hallazgos tomográficos.

Nuestros resultados mostraron que los pacientes con edema macular resultaron ser más jóvenes que aquellos sin edema macular, lo cual difiere con lo publicado en la literatura, en donde se ha observado que el EMD es más frecuente en las personas de mayor edad (5, 6, 30, 31). Es probable que nuestro resultado se deba a un sesgo con respecto a la captación de la muestra.

Se observó que tanto la agudeza visual como el grosor foveal central resultaron ser inversamente proporcionales a la edad. Esto concuerda con lo publicado en otros artículos donde se observa una disminución del grosor retiniano en el área macular así como de la capa de fibras nerviosas en la región peripapilar a medida que aumenta la edad, lo cual puede explicar el deterioro de la función visual y la disminución de la sensibilidad con el paso del tiempo (33). Si bien es cierto, existen otros factores de confusión que pueden llevar a conclusiones erróneas con respecto a

esta aseveración como es el incremento de catarata al aumentar la edad o la pérdida de capacidad lectora o concentración que afecta a la hora de examinar la agudeza visual en los pacientes ancianos.

### 3. Discusión sobre los hallazgos analíticos en los pacientes con edema macular

En este estudio se confirmó la relación entre la nefropatía diabética y el EMD, ya que las cifras de microalbuminuria resultaron ser superiores en los pacientes con edema macular. La presencia de microalbuminuria de forma repetida en las muestras de orina de un diabético indican que ya existe daño a nivel microvascular renal, lo cual lleva a pensar que también existe una disfunción vascular a nivel retiniano, que estaría generando una rotura de la barrera hematorretiniana y por consiguiente lesiones retinianas asociadas a la diabetes, dentro de las cuales se encuentra el edema macular (30,34).

### 4. Discusión sobre la influencia de la insulino resistencia en el edema macular

No se observaron diferencias entre los pacientes con y sin edema macular con respecto a los valores de insulino resistencia estudiados.

Uno de nuestros objetivos correspondía evaluar si existía alguna relación entre la insulino resistencia y los distintos patrones morfológicos del edema macular, ya que se ha descrito la asociación entre resistencia a la insulina y el edema macular quístico (26). Sin embargo, no observamos relación ya que sólo un paciente con edema macular incluido en nuestro estudio resultó ser insulino resistente, probablemente debido a una “n” insuficiente de la muestra estudiada.

##### 5. Discusión de la correlación entre parámetros analíticos y el grosor foveal central

Se observó que el grosor foveal central es directamente proporcional a la microalbuminuria, volviendo a confirmar la relación entre la nefropatía diabética y el EMD (expuesto anteriormente).

Por otra parte, el estudio mostró que el grosor foveal central es inversamente proporcional con la glicemia. Diferentes publicaciones demuestran una clara asociación entre la hiperglicemia crónica y la presencia y progresión de la retinopatía diabética y edema macular. La determinación de la glicemia en ayunas no suministra un valor representativo del control glicémico a largo plazo (corresponde sólo a un valor puntual en el tiempo), a diferencia de la HbA1c, la cual permite cuantificar los valores de la glicemia media durante semanas e incluso meses. Se describe que la reducción de los niveles de HbA1c está asociado a un menor desarrollo y progresión de EMD, ya que son pacientes con un correcto control metabólico mantenido en el tiempo (11, 30, 32). Sin embargo, en este estudio no se observó una correlación directa entre grosor foveal central y HbA1c.

##### 6. Discusión sobre la correlación de parámetros de insulino resistencia y el grosor foveal central

Al analizar a todos los paciente en conjunto no se observó una correlación entre el grosor foveal central y los parámetros de insulino resistencia estudiados, utilizando como puntos de corte una insulínemia en ayunas mayor a 16 mU/l (28, 29), un índice HOMA mayor a 3,8 (28) y un índice de Mc Auley menor o igual a 6,3 (27).

Sin embargo, si sólo analizamos al grupo de pacientes con edema macular se aprecia que en ellos el grosor foveal central es directamente proporcional a la insulínemia e inversamente proporcional al índice de McAuley. Esto indicaría que a

mayor insulino resistencia mayor es el grosor foveal central. Sin embargo, no contamos con una “n” suficiente, por lo que sería interesante ampliar nuestra muestra y por otra parte revisar los puntos de corte que utilizamos en este estudio para el diagnóstico de insulino resistencia. De esta manera podríamos evaluar si realmente existe una asociación entre los valores de insulino resistencia y el grosor foveal central.

## VII. CONCLUSIONES

1. En nuestra serie los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes con edema macular han sido más jóvenes que los que no presentan edema macular. No hemos observado relación entre el sexo y la presencia de edema macular.
2. Los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes con edema macular presentan niveles superiores de microalbuminuria que los que no presentan edema macular.
3. No se observa relación entre la insulino resistencia y la presencia de edema macular en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes.
4. Hemos observado una correlación directa entre el grosor foveal central y los niveles de microalbuminuria en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes. También se observa una correlación inversa entre el grosor foveal central y los niveles de glicemia en ayunas.
5. No se observa correlación entre la insulino resistencia y el grosor foveal central en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino dependientes.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Roman SH, Harris MI. (1997). Management of diabetes mellitus from a public health perspective. Current therapies for diabetes. *Endocrinol. Metab Clinics North*, 443-474.
- 2.- Lee BL. (2003). Racial differences in Diabetes Mellitus. Ethnic and racial issues in the Management of eye disease. *International Ophthalmology Clinics*; 43 (4):39-46.
- 3.- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. (2001). The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*, 286 (10): 1195-200.
- 4.- Pulido JS. (2003). Retinopatía diabética. Retina, coroides y vítreo. Requisitos en Oftalmología. Ed. Elsevier. España, S.A. Madrid.
- 5.- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102: 520-526.
- 6.- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102: 527-532.
- 7.- Klein R, Klein BE. (1997). Oftalmopatía diabética. *The Lancet*; 350: 197-204.
- 8.- Palmberg PF. (1977). Diabetic retinopathy. *Diabetes*; 26: 703-709.
- 9.- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105:1801-15.
- 10.- Bresnick GH. (1986). Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*; 93(7): 989-97.
- 11.- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986.

- 12.- Harada T, Tanabe Y, Kojima K, Harada K. (1985). Glycosilated hemoglobine and monitoring of diabetic retinopathy. *J Fr Ophthalmol*, 85/4:315-319.
- 13.- Ryan S, Schachat A. (2009). *Retina Clínica*. Ed Marbán. Madrid. 66: 1117-1154
- 14.- Aliseda D, Berástegui L. (2008). Retinopatía diabética. *An. Sist. Sanit. Navar.* 31 (supl.3)
- 15.- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1991). *Ophthalmology*; 98:823-833.
- 16.- Pereira E. (2005). Nuevas perspectivas en oftalmología. Retinopatía diabética. Ed Glosa. Barcelona. 23-33.
- 17.- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. (2003). Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*; 110:1677-1682.
- 18.- Andonegui J, Jiménez L. (2008). Edema macular diabético. *An. Sist. Sanit. Navar.* 31 (supl.3): 35-44.
- 19.- Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, et al. (2009). Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmology*; 54:1-32
- 20.- Poulaki V, Qin W, Joussen AM, et al. (2002). Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF. *J Clin Invest*; 109: 805-815
- 21.- Zapata MA, Losada E, Fonollosa A, et al. (2007). Blurred vision and increased macular volume in the introduction of insulin therapy: a prospective study. Fort Lauderdale, FL, USA: ARVO. Poster presentation.

- 22.- Awata T, Neda T, Iizuka H, S, et al. (2004). Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(9):2184-2190.
- 23.- Browning D, Altaweel M, Bressler N, et al. (2008). Diabetic Macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*; 146: 649-655.
- 24.- Kim B, Smith S, Kaiser P. (2006). Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*; 142: 405-412.
- 25.- Kang S, Park C, Ham D. (2003). The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*; 137: 313-322.
- 26.- Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, et al. (2010). Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*; 1-3
- 27.- McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R, et al. (2001) Diagnosing Insulin Resistance in the general population. *Diabetes Care*; 24: 460-64.
- 28.- Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al. (2001). Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin*; 117: 530-533.
- 29.- Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, et al. (1989). Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia*; 32: 300-304.
- 30.- Asensio V, Gomez V, Morales I, et al. (2008). Edema macular diabético clínicamente significativo: factores sistémicos de riesgo. *Arch Soc Esp Oftalmol*; 83: 173-176.

31.- Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. (1989). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*; 96: 1501-1510.

32.- Yeung D, Sun C, Ku W, et al. (2010). Hemoglobina glicosilada y volumen macular en pacientes con diabetes. *Acta Ophthalmol*; 88: 753-758.

33.- Baquero I, Morillo M, García J. (2005). Estudio de parámetros de normalidad en relación a la edad con el tomógrafo de óptico coherencia. *Arch Soc Esp Oftalmol*; 80 n.4

34.- Martín N, Romero P, Martínez I, et al. Estudio de los factores epidemiológicos del edema macular diabético, en un área básica de salud. Comunicación solicitada.