

EPIDEMIOLOGIA Y CAUSAS DE LA RETINOPATIA DIABETICA

Por

Prof. Dr. Juan MURUBE DEL CASTILLO
(de Madrid)

José AGUILAR ESTEVEZ
(de Tenerife)

Pedro CARDONA GUERRA
(de Tenerife)

Dr. Alejandro PALOMAR GOMEZ
(de Zaragoza)

RESUMEN ESPAÑOL: Epidemiología y causas de la Retinopatía Diabética. En el presente trabajo se presentan los hallazgos más recientes en cuanto al papel de los antígenos de membrana, el metabolismo del magnesio y las hemoglobinas glicosiladas respecto a la etiopatogenia de la retinopatía diabética, así como el de otros factores discutidos desde hace tiempo como la insulina, la hormona del crecimiento o el glucagón.

RÉSUMÉ FRANÇAIS: Épidémiologie et causes de la Rétinopathie Diabétique. Dans ce travail sont présentés les plus récents résultats des études sur le rôle des antigènes de la membrane, le métabolisme du magnésium et les hémoglobines glycosidées par rapport à l'étiopathogénie de la rétinopathie diabétique, en même temps que sur le rôle d'autres facteurs discutés depuis longtemps, tels que l'insuline, l'hormone de la croissance ou le glucagon.

ENGLISH SUMMARY: Epidemiology and causes of the Diabetic Retinopathy. In the present work are shown the most recent findings as to the role of the membrane antigens, the metabolism of the magnesium and the glycosidated haemoglobins with regard to the etiopathogeny of the diabetic retinopathy, as well as the role of other factors which were discussed some time ago such as the insulin, the growth hormone or the glucagon.

EPIDEMIOLOGIA Y CAUSAS DE LA RETINOPATIA DIABETICA

Las cifras de diabéticos en el mundo han ido en progresivo aumento durante los últimos decenios debido a la suma de una serie de factores entre los que destaca la mayor supervivencia de los pacientes, en gran parte debida a las mejoras terapéuticas logradas, con la posibilidad añadida de un aumento de la fertilidad del paciente diabético, tanto hembra como varón. Sin duda, otros factores ambientales peor comprobados tales como la alimentación y el régimen de vida, han jugado un papel importante, no siendo su influencia fácilmente cuantificable.

Según apreciaciones de la OMS, existen en el mundo al menos 30 millones de diabéticos, aumentando el número rápidamente a medida que se incrementa el promedio de vida, se cambian los hábitos y se mejora en la detección de la enfermedad. Por otra parte, es muy aceptado por los especialistas que la proporción de diabéticos ignorados es muy semejante a la de diabéticos conocidos, lo que haría doblar nuestras apreciaciones.

La influencia que el desarrollo socioeconómico pueda tener respecto a la incidencia de la diabetes es muy discutida. No obstante, diversos estudios epidemiológicos indican que la diabetes afecta por igual en todo el mundo, adoleciéndose en los países no desarrollados de la oportuna información sobre incidencia y evolución.

En nuestro país se admite que la morbilidad diabética conocida oscila alrededor

del 2% de la población, lo que significaría aproximadamente unos 740.000 diabéticos conocidos y otros tantos ignorados.

Si al aumento absoluto de la población diabética se le añade el incremento de las expectativas de vida de esta población, se comprende el aumento de pacientes de retinopatía diabética (RD) observado de forma continuada en las últimas décadas. Así, Wagener y Wilder en 1927 encontraban una incidencia de RD en el 14.6% de los diabéticos; Braun en 1934, en el 17.7%; el mismo Wagener en 1945, en el 29.6%, Duke-Elder en 1967, en el 50%, ya en 1957, Ashton describe una incidencia 67.4% según estudios necrópsicos. En nuestro país antes de la era insulínica se calculaba que el 20% de los diabéticos estaban afectados de RD. En 1956, Palomar sobre un total de 416 diabéticos halló un 42% de RD y en 1972, Jordano Pérez y cols., sobre 581 diabéticos encontraron un 51.6% de RD (TABLA I).

Es por tanto, bastante aproximado a la realidad afirmar que en la actualidad entre el 50% y el 60% de los diabéticos se encuentran afectados de una RD. No obstante, esta relación no es aplicable por igual a todos los estadios evolutivos de la enfermedad. (TABLA II).

La gran importancia que adquiere la RD radica en la frecuencia con que aboca a la ceguera, la cual presenta una mayor gravedad sociológica si se considera que suele desarrollarse y sobrevenir en la época de mayor actividad profesional y social de la persona.

Se calcula que la ceguera por RD en

diabéticos es de 10 a 20 veces más frecuente que la ceguera por todas las demás causas en la población no diabética (Caird y cols., 1969). En los países desarrollados se admite a la RD como la causa más común de ceguera en los individuos menores de 65 años. En un reciente estudio realizado en España por el gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief (1978), las dos principales causas de ceguera no recuperable en nuestro país resultaron ser la RD y el glaucoma; cada una de estas causas produce aproximadamente un 20% de los ciegos. La diabetes es la causa del 20% de la ceguera en Francia (Hamard, 1976) y del 7% en Grecia (Theodossiadis y cols. 1978).

Es de resaltar que no se han observado variaciones significativas en cuanto a la incidencia de la RD en uno u otro sexo. Tampoco existen variaciones significativas en evolución en diabéticos según sean insulino-dependientes o no insulino-dependientes.

ETIOLOGIA DE LA RETINOPATIA DIABETICA

El conocimiento de la patogenia de la microangiopatía diabética que da lugar a la RD es uno de los problemas más difíciles que se les plantea actualmente tanto a oftalmólogos como a endocrinólogos, encontrándose aún en período de análisis.

Ninguna de las lesiones de la RD considerada aisladamente es específica, siendo la evolución de estas lesiones la característica diagnóstica. Muchos de los cambios observados en la diabetes tienen lugar en otras "retinopatías vasculares", tales como la oclusión de las venas de la retina, la macroglobulinemia y la retinopatía hipertensiva.

Consideradas estas características anatómo-patológicas y clínicas de la RD se

han postulado tres teorías patogénicas a saber: La teoría inmunológica (Blumenthal), la teoría hereditaria (Siperstein) y la teoría metabólica (Spiro), siendo esta última la que cuenta en la actualidad con mayores defensores.

A modo de resumen podemos decir que las consideraciones básicas en el complejo problema de la patogenia en la RD son actualmente:

- A) La hipótesis del trastorno metabólico, con influencia no sólo de los niveles de glucemia, sino también de la HGH, del Glucagon y el acúmulo de diversas sustancias (sorbitol, fructosa, compuestos lipídicos, etc) al metabolizarse la glucosa por vías anómalas.
- B) Quizás la participación de alguna influencia genética, así como de fenómenos locales (alteraciones de la permeabilidad, de la agregación plaquetaria, de los factores de coagulación, de la adaptabilidad eritrocitaria, etc.).

Así pues, no entrando en consideraciones más profundas respecto a los mecanismos intrínsecos que conducen a la lesión vascular, analicemos los distintos factores posibles desencadenantes o modeladores de la RD:

1. HIPERGLUCEMIA

El exceso de glucosa en sangre, ya de una forma mediata, ya inmediata, es imprescindible para el inicio de una RD. Incluso en individuos normales a los que les sobreviene una diabetes por pancreatitis o pancreatomeclomía se les acaba presentando una RD si su glucemia no está perfectamente controlada. Otro tanto ocurre con animales a los que se les ha provocado una diabetes experimental.

La afirmación de Kornerup (1958) y Schlessinger y cols. (1960) de que la progresión de la RD es independiente del

buen o mal control metabólico del diabético sembró la perplejidad y confusión entre los clínicos y está siendo paulatinamente remontada con observaciones en contra que demuestran que los pacientes con glucemias mal controladas evolucionan peor de su vasculopatía retiniana (Knowles, 1964; Kohner y cols., 1969; Caird, 1969; Murube del Castillo, 1970; Martín Hernández, 1975; Cunha Vaz, 1975-79; Job y colaboradores, 1976; Klemen y col., 1979).

El control de la glucemia para que no se desarrolle una RD debe ser casi absoluto. Sin embargo, algunos autores introducen matizaciones, y así, según Caird y cols. (1969), la RD se atrasará y evolucionará sin malignidad si durante los primeros cinco años de diabetes el paciente tuvo un buen control metabólico, aunque después lo descuide sin excesos. Usando un simil automovilístico diríamos que lo importante para una evolución benigna de la RD sería el buen "rodaje" de la diabetes.

Otros autores consideran como factor importante para la aparición y agravación de la RD los bruscos y repetidos altibajos de la glucemia por abusos dietéticos seguidos de hiperdosis insulínicas (Heredia García, 1978). Es posible que la hiperglucemia excite la producción de ácido hialurónico y con ello la proliferación de células conjuntivas y gliales y que la hipoglucemia por tratamientos inapropiados determine un exceso de hialuronidasa que favorezca la permeabilidad vascular y las hemorragias.

Hoy, la opinión más extendida es que la glucemia de la diabetes deber ser rigurosamente controlada día a día desde el momento de su diagnóstico, lo que sin duda es una carga difícil de soportar sin fallos. Como dice Arriaga Cantullera (1978), "la diabetes es una pesada cruz que hay que llevar hasta el final de la vida".

2. INSULINA

El aumento de RD ocurrido tras la aparición de la insulina hizo pensar a algunos autores que no se debería a la prolongación de la vida del diabético, sino a una acción nociva directa o mediada de la insulina sobre el árbol vascular retiniano. La aparición de RD en pacientes sin tratamiento o con terapéutica sulfamídica parece demostrar que esto no es así. Por otra parte, Pastor Jimeno y cols. (1976) no hallan diferencias en la aparición y evolución de la RD entre los diabéticos tratados con insulina y los tratados con antidiabéticos orales. Sin embargo, algunos autores (Mata López, 1968, etc.) han encontrado un mayor porcentaje y gravedad de RD en los enfermos tratados con insulina que en los que lo son con sulfas hipoglucemiantes, y ello obliga a considerar la posibilidad de que la insulina sea un coadyuvante en la aparición de la RD. Si bien también es cierto, que aquellos pacientes que son tratados con insulina, lo son normalmente por presentar una diabetes más agresiva lo cual artefacta el estudio comparativo.

Entre las diversas teorías que achacan a la insulina la acción desencadenante de la RD, las hay que lo imputan a mecanismos tóxicos, inmunológicos, endocrinos, etc.

Shabo y cols. (1976) preconizan un mecanismo inmunológico y lo apoyan experimentalmente: si se sensibiliza al macaco rhesus a la insulina mediante inyecciones intradérmicas de este polipéptido y después se inyecta insulina en el vítreo del animal le aparece una retinopatía proliferante similar a la diabética. El experimento, independientemente de su interés, no demuestra que la insulina sea la que provoque la RD de los pacientes con ella.

El hecho de que en la diabetes secundaria a una pancreatitis crónica la RD es menos frecuente que en la diabetes primaria

ha llevado a Unger y colaboradores (1975) a emitir la teoría de que para que aparezca una RD es necesario que haya un aumento relativo del glucagón frente a la insulina. Según estos autores, la diabetes, sería la consecuencia de un trastorno bihormonal: una falta de Insulina y un exceso absoluto o relativo de glucagón. En la diabetes primaria la caída de las células beta de los islotes de Lagerhans determinaría un gran aumento de la relación glucagón/insulina; en la pancreatitis crónica la caída de las células alfa y beta haría que ambas hormonas disminuyesen, de forma que la relación glucagón/insulina se mantendría dentro de unos límites cercanos a los normales.

3. ARTERIOSCLEROSIS O HIPERTENSION

Durante gran parte del presente siglo se ha pensado que la RD es una consecuencia de la arterioesclerosis o de la hipertensión arterial, ambas tan frecuentemente unidas a la diabetes. Hoy está fuera de dudas que esto no es así, pues la RD puede aparecer en ausencia tanto de la una como de la otra.

Esto no obsta para que la arterioesclerosis y la hipertensión puedan modelar la evolución de la RD. Así, las estabilizaciones o discretas mejoras que han experimentado algunas RD al hacer a los pacientes trasplantes de riñones presores (Woods, 1974; Ramasay y cols., 1977-79) probablemente se deben a la desaparición de la hipertensión arterial. Por otra parte, es un hecho comprobado que la aparición de la hipertensión agrava el pronóstico de la diabetes adelantando la aparición de manifestaciones microangiopáticas.

4. HIPERLIPIDEMIA

La incapacidad del diabético para utilizar glucosa le obliga a la oxidación de ácidos grasos para la producción de cuerpos cetónicos, con el consiguiente aumento de beta-hidroxiacetato, acetoacetato y acetona. Sin embargo, ésta no parece ser la causa de la RD, pues los diabéticos sin acetonemia sufren una evolución de su angiopatía retinal igual que los que la tienen.

Por otra parte la sangre del diabético tiene un exceso de ácidos grasos libres, con un desequilibrio en favor de los ácidos saturados, especialmente del ácido esteárico. Estos ácidos grasos saturados alteran el endotelio capilar y favorecen el "efecto contacto". Si a ello se añade que el diabético tiene un aumento de otros factores de coagulación se comprende que padezca una mayor propensión a las microtrombosis capilares, que pueden ser uno de los disparadores de la RD.

El Proceso de infiltración de la pared vascular por los lípidos plasmáticos ha sido señalado por Muci Mendoza y cols. (1978) en los cuadros de lipemia retinalis concomitantes con las grandes hiperlipoproteinemias paroxísticas. Además posiblemente influya en el desarrollo de la RD el aumento de la viscosidad de la sangre por los lípidos, lo que entelatece el flujo vascular y favorece la hipoxia y las trombosis.

Mientras algunos autores encuentran correlación entre la hiperlipidemia y las formas graves de retinopatía diabética (Alió Sanz y cols., (1979) en un reciente estudio Pastor Jimeno y cols. (1980) hallan que la RD no proliferante se acompaña de valores séricos de lípidos totales bastantes elevados, especialmente a base de grasas neutras, y que, sin embargo, en las formas de RD proliferante los lípidos

totales están sólo moderadamente elevados y las grasas neutras son normales.

5. HORMONA DEL CRECIMIENTO

La ya lejana observación del premio Nobel argentino Houssay (1931) de que la extirpación de la hipófisis mejoraba la clínica de la diabetes, o la de Young (1937) de que las inyecciones de lóbulo anterior de hipófisis producían una diabetes, no tuvieron una inmediata aplicación clínica. Más tarde Poulsen (1953, 1966,) publicó el caso de una mujer diabética cuya RD había mejorado tras la necrosis espontánea postpartum de la hipófisis, y Luft y colaboradores (1952, 1955) hicieron hipofisectomías y comprobaron el efecto beneficioso de la eliminación pituitaria. En seguida se pensó que el exceso de hormona del crecimiento que se elabora en las células acidófilas de la prehipófisis podría ser la causa de la diabetes o de la RD. Los estudios que correlacionaron los niveles séricos de hormona del crecimiento y la diabetes o la RD fueron contradictorios (Powell y cols., 1966; Boden y cols., 1968; Waldhausl, 1972; Muggeo y cols., 1973; Hauteconverture y cols., 1975; Holland y cols., 1976; Freyler y cols., (1978). En un análisis realizado por Murube del Castillo y cols., (1978) en 23 diabéticos adultos, de edad y tiempo de diabetes similares, se encontraron unos niveles basales de hormona del crecimiento normales, pero una respuesta secretora ante la estimulación con arginina o L-Dopa superior a la normal, especialmente en los pacientes que tenían una RD IV_p o proliferante.

Luft (1965) había hallado que las ligeras subidas en sangre de la hormona del crecimiento no empeoran la RD del diabético con hipófisis, pero sí la del diabético hipofisectomizado. Por ello surgió que la hormona del crecimiento tiene un efecto an-

giopatizante del que el organismo se defiende merced a la insulina pancreática y a un factor hipofisario desconocido.

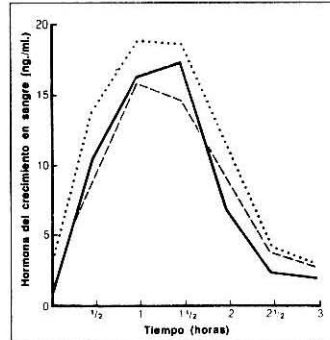


Fig. 1.—Hormona del crecimiento. Niveles basales y tras estimulación con arginina o L-Dopa en diabéticos sin RD(—), con RD no proliferante (---) y con RD proliferante (.....)

Merimée y cols. (1970) encontraron que los enanos por insuficiencia hipofisaria pueden padecer diabetes, lo que sugiere que la hormona del crecimiento no es la causante de la diabetes. Estos enanos no llegan nunca a desarrollar ni RD ni espesamiento de la membrana basal de los capilares, lo que habla en favor de que la hormona del crecimiento, si bien no sea la causante de la diabetes, si lo puede ser de la RD.

El mecanismo por el que el exceso de hormona del crecimiento podría provocar ya una diabetes, ya una RD plana, ya una RD proliferante, es desconocido. Se sabe que la hormona del crecimiento inhibe la actividad del enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (impidiendo que la glucosa se catolicice por la vía de las pentosas, que es la que mayormente emplean las paredes capilares, obligando a utilizar otras vías con menor rendimiento energético y mayores residuos metabólicos), favorece la catabolización de las grasas (aumentando así la cetogénesis y los niveles de ácidos grasos no esterificados) y aumenta la síntesis proteica.

La tensión psicoemocional está, por una parte, considerada como uno de los

mejores estimuladores de la producción de hormona del crecimiento, y por otra, como agravador de la RD. Por ello se ha pensado que este segundo efecto se produciría a través del primero. Abdel-Aziz (1976) en dos grandes grupos de diabéticos egipcios, uno de clase humilde (obremos, menstrales) y otro de personas de alta responsabilidad (políticos, oficiales, gerentes), ha comprobado como la RD aparece con más frecuencia y gravedad en el segundo grupo, a pesar de que su control médico es muy superior al de los pacientes del primero.

6. AUMENTO DE LOS FACTORES DE COAGULACION

Que el aumento de los factores de coagulación es uno de los desencadenantes de la RD es una de las sospechas que más se están afianzando en el momento actual (Ashton, 1963; Heath y cols., 1971; Regnault, 1972; Dobbie y cols., 1973; Weiss, 1975; Almer y cols., 1975; O'Malley y cols., 1975; Dintenfass, 1977; Creter y cols., 1978).

Peduzzi y cols. (1978) encuentran en los pacientes con RD que el tiempo de lisis de las euglobulinas está aumentado en el 43% de los sujetos, la respuesta fibrinolítica a la estasis venosa está disminuida en el 38%; la agregación plaquetaria, aumentada en el 49.%, y los inhibidores de la urokinasa aumentados en el 63%. Hay, pues, una clara depresión del sistema fibrinolítico y una tendencia a la agregación plaquetaria.

Que la agregabilidad y adhesividad plaquetaria están aumentadas en el diabético es una de las características más veces comprobadas en el último decenio. El factor agregante parece formar parte del mosaico estructural de la membrana de las plaquetas del diabético (Bensoussan y

cols., 1975); la adhesividad plaquetaria parece depender de un factor no dializable del plasma del diabético (Kwaan y cols., 1972).

Martín Hernández y cols., (1980) han estudiado en Tenerife los factores de coagulación de un grupo de 40 diabéticos con RD y lo han comprobado con un grupo control, encontrando que los valores séricos de factor I (fibrinógeno) y Factor XIII (estabilizante de la fibrina) están significativamente altos en los pacientes con RD, mientras que los factores II, V, VIII, IX y X son iguales en ambos grupos. Por otra parte, Collier y cols. (1978) habían observado que el nivel de fibrinógeno es normal en los diabéticos sin RD, pero está aumentado en los diabéticos con RD.

También se ha visto que el factor de Von Willebrand está claramente aumentado en los diabéticos que tienen una retinopatía diabética proliferante (Pandolfi y cols., 1974, Little y cols., 1977 a y b; Collier y cols., 1978). Por otra parte, Pandolfi y cols., (1975) han mostrado que la íntima de los vasos retinianos de los diabéticos tiene en su estructura química una proteína antigénicamente relacionada con el factor Von Willebrand que induce la adhesión-agregación de las plaquetas.

7. FACTORES ERITROCITICOS

El hematíe del diabético tiene una menor flexibilidad que el del individuo normal, en cierto modo similar a la que ocurre en la drepanocitemia o en las acidosis metabólicas, y ello hace que se deforme mal a su paso por los capilares. Por otra parte, su tendencia a aglutinarse a otros hematíes está también aumentada. Esto lleva a que se formen en las arteriolas precapilares agregados eritrocíticos que habitualmente se resuelven espontáneamente, pero que esporádicamente se pueden

complicar con la formación de microtrombos.

Un factor eritrocítico al que recientemente se le está dando importancia en la génesis de la RD es el de la hemoglobina A_{1c} . Las hemoglobinas normales son la A_1 , A_2 y F. En los pacientes sometidos a glucemias altas la hemoglobina A_1 sufre una modificación translacional irreversible de su molécula y se transforma en hemoglobina A_{1a} , y A_{1c} , siendo esta última la fracción más abundante. Los niveles en sangre de hemoglobina A_{1c} son tanto más altos cuanto mayor ha sido la glucemia a la que han estado sometidos los eritrocitos del paciente.

Rahabar (1968) fue quien demostró que la hemoglobina A_{1c} está aumentada al doble en los diabéticos. Esto se ha comprobado reiteradamente, habiéndose observado por Coller y cols. (1978) que las hemoglobinas A_{1a-c} están elevadas en todos los diabéticos mal controlados, con y sin RD.

Es posible que esta hemoglobina, que cede difícilmente su oxígeno, favorezca la hipoxia de los tejidos. Recientemente Jutte y cols., (1980) han observado en pacientes con RD que a la alta concentración de hemoglobina A_{1c} se asocia un descenso del di-fosfo-glicerato (DPG) y que ambas cosas se suman para que haya una pobre transmisión de oxígeno del hematíe a los tejidos y una vasodilatación.

La media de la hemoglobina A_{1c} se tiene por un indicador fiable de cómo ha estado la glucemia media durante las tres-cuatro semanas precedentes al análisis. Schanzlin y cols. (1979) han hallado que hay una relación directa entre las cifras de glucemia de los diabéticos y las de hemoglobina A_1 translacional y también una relación directa entre las cifras de esta hemoglobina y la gravedad de la RD; según los citados autores esta última relación

sólo se manifiesta cuando la diabetes empezó antes de los tres años de edad.

8. ANTIGENOS DE MEMBRANA

Actualmente se investiga sobre si hay alguna relación entre los antígenos HLA y la retinopatía diabética. Moller y cols. (1978) encuentran que los diabéticos insulino-dependientes tienen una incidencia significativamente aumentada de los antígenos HLA B_8 , B_{w15} , D_{w3} y D_{w4} , pero que ello no parece influir en la aparición o no de una RD. Por otra parte, Larkins y cols. (1978) encuentran que la asociación de antígenos HLA A_1 y B_8 sólo se da en el 4% de los caucásicos normales, pero que ocurre con gran frecuencia en los caucásicos diabéticos insulino-dependientes con retinopatía proliferante grave.

Barbosa y cols., (1980) en 100 diabéticos sin RD proliferante y en 200 con ella han determinado que en los segundos la frecuencia de HLA B_8 y B_8/B_{15} es significativamente mayor y la de HLA B_7 y B_{12} significativamente menor que en los controles. El HLA B_7 fue menos frecuente y el HLA B_{15} más frecuente en diabéticos con RD proliferante que en los sin ella.

9. HIPOMAGNESEMIA

Se ha visto que con frecuencia los diabéticos sufren una hipomagnesemia, ya espontánea, ya durante el tratamiento con insulina, ya durante la recuperación de una cetoacidosis. Se desconoce el mecanismo por el que ocurre, siendo posible que se deba a una pérdida urinaria del ión por disminución de su reabsorción en los túbulos renales.

El déficit plasmático de magnesio parece que es un factor aterogénico y se ha querido aclarar si también juega un papel inductor en la retinopatía diabética.

McNair y cols. (1978) han determinado la magnesemia en 71 diabéticos antiguos insulino-dependientes, concluyendo que

aquellos con hipomagnesemias más pronunciadas padecen formas más graves de retinopatía.

TABLA I

Epidemiología de la retinopatía diabética en España

Población total:	37.000.000
Diabéticos conocidos:	740.000
Diabéticos con RD:	400.000
Ciegos por RD:	8.000
Ciegos totales:	20.000

TABLA II

Incidencia de la retinopatía diabética según los años de evolución de las diabetes.

Diabéticos con menos de 5 a. de evolución	17 %
Diabéticos de entre 5 y 10 a. de evolución	37 %
Diabéticos de entre 10 y 20 a. de evolución	40 %
Diabéticos de más de 20 a. de evolución	83 %

Tomado del Río Cabañas, J.L.

BIBLIOGRAFIA

ABDEL-AZIZ, A.H.: «Stress and social life in relation to the pathogenesis of diabetic retinopathy in Egypt». Acta del XXII Conc. Ophthal. Univ. (París, 1974), Ed. Masson. París 3: 462, 1976.

ALIO SANZ, J., LOPEZ BARTOLOZZI, L., SAYAGUES, O. y NEGRETE ROJAS, O.: «Estudio de las correlaciones entre hiperlipidemia y retinopatía diabética». ST. Ophthal (Barcelona), 1: 105, 1979.

ALMER, L.O., PANDOLFI, M. y OSTERLIN, S.: »The fibrinolytic system in patients with diabetes mellitus with special reference to diabetic retinopathy». Ophthalmologica (Basal), 170: 353, 1975.

ARRIAGA CANTULLERA, J.: «Incidencia social y profilaxis de la retinopatía diabética». Arch. Soc. Españ. Oftal. 38: 1159, 1978.

ASHTON, N.: «Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies». Br. J. Ophthalmol. 47: 521, 1963.

BENSOUSSAND, D., LEVY-TOLEDANO, S., PASSA, P., CAEN, J. y CANEVER, J.: «Platelet hyperaggregation and increased plasma level of Von Willebrand factor in diabetics with retinopathy». Diabetologia, 11: 307, 1975.

BODEN, G.I.S., SOELDNER, R.E., GLESON, A. y MARBLE, E.: «Elevated serum human growth hormone and decreased serum insulin in prediabetic males after intravenous tobutamide and glucose». J. Clin. Invest. 47: 729, 1968.

CAIRD, F.I.: «Control of diabetes and retinopathy». In: GOLDBERG M.F. y col.: «Symposium on the treatment of diabetic retinopathy». Public. n.º 1890. Public. Heath Service, pág. 107.

COLLER, B.S., FRANK, R.N., MILTON, R.C. y GRALNICK, R.: «Plasma cofactors of platelet function: correlation with diabetic retinopathy and hemoglobins A_{1ac} A_{1ac}». Ann. Inter. Med., 88:311, 1978.

CRETER, D., PAVLONTZKY, F. y SAVIR, H.: «Platelet aggregation in diabetic retinopathy». Acta Haemat, 60: 53, 1978.

CUNHA VAZ, J.G., FARIA DE ABREU, J.R., J. CAMPOS A. y FIGO, G.: «Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes». Brit. J. Ophthal. 59: 649, 1975.

BARBOSA, J., RAMSAY, R.C., KNOBLOCH, W.H., CANTRILL, H.L., NOREEN, H., KING, R. y YUNIS, E.: «Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy». *Amer. J. Ophthal.* 90: 148, 1980.

CUNHA VAZ, J.G., FONSECA, J.R., FARRIA DE ABREU, J. y RUAS, M.: «Detection of early retinal changes in diabetes by vitreous fluorophotometry». *Diabetes*, 28: 16, 1979.

DEL RIO CABAÑAS, J.L.: «Retinopatía diabética». *Medicine*, 23: 1502-1511, 1979.

DINTENFASS, L.: «Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy». *Biorheology*, 14: 151, 1977.

DOBBIE, J.G., KWAAN, H.D., COLWELL, J.A. y SUWANWELA, N.: «The role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy». *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 77: 43, 1973.

FREYLER, H., KLEMEN, U., EGERER, I., WALDHAUSL, W. y DUDCZAK, R.: «Wachstumshormon und diabetischer retinopathie». *Klin. Mbl. Augenhk.* 172: 342, 1978.

HAMARD, H.: «Rev. Chibret, 83: 66. Cit. por Arriaga Cantullela, 1976.

HAUTECOUVRE, M., MONCHI, A., TCHOBROUTSKY, G., ASSAN, R., SIAMA, G. y DEROT, M.: «Rétinopathie diabétique et sécrétion d'hormone de croissance chez 39 diabétiques non insulino-dependants». *Nouv. Presse Méd.* 2: 1817, 1975.

HEATH, H., BRIDGEN, W.D., CANEVER, J.V., POLLOK, J., HUNTER, P.H., KELSEY, J. y BLOOM, A.: «Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy». *Diabetologia*, 7: 308, 1971.

HEREDIA GARCIA, C.D.: «Estado y tratamiento actual de la retinopatía diabética». Ed. Don Bosco. Barcelona, 1978.

HOUSSAY, B.A. y BIASOTTI, A.: «Hipofisectomía y diabetes pancreática en el sapo». *Rev. Soc. Argent. Biol.* 6: 8, 1931.

JOB, D., ESCHWEGE, E., GUYOT ARGENTON, C., AUBRY, J.P. y TCHOBROUTSKY, G.: «Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy». *Diabetes*, 25: 463, 1976.

JORDANO PEREZ, J. y SANDOVAL GARCIA, E.: «Consideraciones sobre 300 casos de retinopatía diabética». *Publ. Cat. Oftal. Univ. (Granada)*, 1972.

JÜTTE, A., DEUFRAINS, A. y DIETZE, U.: «Mikrozirkulationsstörungen bei beginnender diabetischer retinopathie. Neue wege in der therapie». *Klin. Mbl. Augenhk.* 177: 1, 1980.

KLEMEN, U.M. y FREYLER, H.: «Diabetischer retinopathie: 10 jahre nach lichtkoagulation». *Klin. Mbl. Augenhk.* 174: 489-492, 1979.

KNOWLES, H.C.: «The problem of the relation of the control of diabetes to the development of vascular disease». *Trans. Amer. Clin. Climatol. Ass.* 76: 142, 1964.

KOHNER, E.M.: «Diabetic retinopathy». *Clin. Endocr. Metab.* 6/2: 345, 1977.

KOHNER, E.M., FRASER, T.R., JOPLIN, G.F. y OAKLEY, N.W.: «The effect of diabetic retinopathy». In Goldberg, M.F. et al.: «Symposium of hte treatment of diabetic retinopathy». *Public. n.º 1890. Public Health Service.* p. 119.

KORNERUP, T.: «Retinopathia diabetica proliferans». *Acta Ophthalm.*, 36: 87, 1958.

KWAAN, H.C., COLWELL, J.A., CRUZ, S., SUWANWELA, N. y DOBBIE, J.G.: «Increased platelet aggregation in diabetes mellitus». *J. Lab. Clin. Med.* 80: 236, 1972.

LARKINS, R.G., MARTIN, F.I. y TAIT, B.D.: «HLA patterns and diabetic retinopathy». *Brit. Med. J.* 1: 1111, 1978.

LITTLE, H.L. Y SACKS, A.: «Current concepts on pathogenesis of diabetic retinopathy. A dysproteinemia». *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 75: 397, 1977 a.

LITTLE, H.L. y SACKS, A.H.: «The role of abnormal blood rheology in the pathogenesis of diabolic retinopathy». *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 83: 522, 1977 b.

LUFT, R., OLIVECRONA, H. y SJÖGREN, B.: «Hypophysectomy in man». *Nord. Med.* 47: 351, 1952.

LUFT, R., OLIVECRONA, H., IKKOS, D., KORNEURP, T. y LJUNGGREN, H.: «Hypophysectomy in man: Further experiences in severe diabetes mellitus». *Brit. Med. J.* 2: 752, 1955.

LUFT, R.: «Diabetic retinopathy». L. Congr. Fed. Intern. Diab. 1965.

MARTIN HERNANDEZ, R.: «Retinopatía diabética». Tesina de licenciatura. Universidad de La Laguna, 1975.

MARTIN HERNANDEZ, R. y TRUJILLO GONZALEZ, M.: Factores de coagulación y retinopatía diabética». Arch. Soc. Canar. Oftal. 5: 1980.

MATA LOPEZ, P. (1968): Cit por Murube del Castillo, 1970.

McNAIR, P., CHRISTIANSEN, C., MADSBAD, S., LAURITZEN, E., FABER, O., BINDER, C. y TRANSBOEL, I.: «Hypomagnese-mia, a risk facotr in diabeitic retinopathy». Diabetes, 27: 1075, 1978.

MÉRIMÉE, T.J., SIPERSTEIN, M.D., HALL, J.B. y FINEBERG, S.E.: «Capillary basement membrane structure. A comparative study of diabetics and sexual ateliotic dwarfs». J. Clin. Invest. 49: 2161, 1970.

MOLLER, E., PERSSON, B. y STERKY, G.: «HLA phenotypes and diabetic retinopathy». Diabetología, 14: 155, 1978.

MUCI MENDOZA, R. y LUCANI, M.A.: «El ojo como espejo de las hiperlipoproteine-mias con comentarios sobre la lipemia retina-lis». Rev. Oftal. Venez., 36: 430, 1978.

MUGGEO, M., CREPALDI, G., FIDELE, D. y TIENGO, A.: «Growth hormone secretion in diabetic retinopathy». Acta Diabet. Lat., 10: 737, 1973.

MURUBE DEL CASTILLO, J.: «Oftalmología», Ed. Pons. Madrid, T. III: 34-41, 1970.

MURUBE DEL CASTILLO, J., MARTIN HERNANDEZ, R., GONZALEZ GARCIA, C. y GONZALEZ DE LA ROSA, M.: «Relación entre el grado de retinopatía diabética y la secreción hipofisaria de hormona del crecimiento por estimulación con aminoácidos». Arch. Soc. Canar. Oftal., 3: 52-67, 1978.

O'MALLEY, B.C., TIMPERLY, W.R., WARD, J.D., PORTER, N.R. y PRESTON, F.E.: «Platelet abnormalities in diabetic perip-heral neuropathy». Lancet, 1: 1274, 1975.

PÁLOMAR PALOMAR, A.: «Manifestaciones oftalmológicas de la diabetes mellitus». Arch. Soc. Oftal. Hisp.-Amer., 16: 827-1067, 1956.

PANDOLFI, M., ALMER, L.O. y HOLM-BERT, L.: «Increased Von Willebrand-anthihemophilic factor A in diabetic retinopat-hy». Acta Ophthal, 52: 823, 1974.

PANDOLFI, M., HOLMBERT, L. y TU-RESSON, I.: «Coagulation and platelet adhe-sion-inducing factor in the endothelium of the retinal vessels». Am. J. Ophthal, 80: 47, 1975.

PASTOR JIMENO, J.C. y TERKAWI, Y.: «Epidemiología de la retinopatía diabética». An. Soc. Ergoftal. Españ., 5: 615, 1976.

PASTOR JIMENO, J.C., EDER LABAIBU-RU, F. y TERKAWI, V.: «El diabético de alto riesgo. Estudio epidemiológico de la microan-giopatía retiniana en 500 diabéticos». Arch. Soc. Españ. Oftal. 40: 103, 1980.

PEDUZZI, M., DE ROSA, MONTANARI, F. y COCCHERI, S.: «Reponse fibrinolytique dans les occlusions veineuses rétinienues et dans la rétinopathie diabétique». Bull. Mém. Soc. Franc. Ophthal. 90: 79, 1978.

POULSEN, J.E.: «Houssay phenomenon in man. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmond's disease». Diabetes, 2: 7, 1953.

POULSEN, J.E.: «Diabetes and anterior pi-tuitary insufficiency. Final course and postmor-tem study of a diabetic patient with sheehan syndrome». Diabetes, 15: 73.

POWELL, E.D.U., FRANZ, A.G., RAB-KIN, M.T. y FIELD, R.A.: Growth hormone in relation to diabetic retinopathy». New En-gland J. Med. 275: 922, 1966.

RAHBAR, S.: «An abnormal hemoglobin in red blood cells of diabetics». Clin. Chim. Acta 22: 296, 1968.

RAMSAY, W.J., RAMSAY, R.C., PUR-PLE, R.L. y KNOBLOCH, W.H.: «Involutional diabetic retinopathy». Amer. J. Ophthal, 84: 851, 1977.

RAMSAY, R.C., KNOBLOCH, W.H., BARBOSA, J.J., SUTHERLAND, D.E., KJELLSTRAND, C.M., NAJARIAN, J.S. y GOETZ, F.J.: «The visual status of diabetic pa-tients after renal transplantation». Amer. J. Ophthal, 87: 305, 1979.

REGNAULT, F.: «Rôle des plaquettes dans la pathogénie de la retinopathie diabétique». Sem. Hop. 48: 893, 1972.

SCHANZLIN, D.J., JAY, W.M., FRITZ, K.J., TRIPATHI, R.C. y GONEN, B.: «Hemoglobin A₁ and diabetic retinopathy». *Amer. J. Ophthalm.* 88: 1032, 1979.

SCHELESINGER, F.G., FRANKEN, S., VAN LANGE, L. y SCHWARZ, F.: «Incidence and progression of retinal and vascular lesions in long-term diabetes». *Acta Med. Scand.*, 168: 483, 1960.

SHABO, A.L. y MAXWELL, D.S.: «Insulin-induced immunogenic retinopathy resembling retinitis proliferans of diabetes». *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otol.*, 81: 497, 1976.

THEODOSSIADIS, G., BALTAZZIS, S., ANDREANOS, D., KARANTINOS, D., TSOPELAS, N. y CHATZOULIS, D.: «Photo-coagulation au laser des cas de néovascularisation diabétique de la papille». *Bull. Mém. Soc. Franç. Ophthalm.*, 90: 294, 1978.

UNGER, R.H. y ORCI, L.: «The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus». *Lancet*, 1: 14, 1975.

WALDHAUSL, W.: «Stimulation of immunoreactive insulin and human growth hormone release by administration of arginine in patients with diabetic retinopathy». *Acta Endocr.* 70: 719, 1972.

WEISS, H.: «Platelet physiology and abnormalities of platelet function». *N. Engl. J. Med.*, 293: 531, 1975.

WINEGRAD, A.I., MORRISON, A.D. y GREENE, D.A.: «Retinopatía diabética. *Endocrinología (De Groot) Tomo II: 1417-1421, 1981. Editorial Panamericana.*

WOODS, J.: Discussion: «The problem of end stage diabetic nephropathy». *Kidney Int.*, 6 (suppl. 1), 21, 1974.

YOUNG, F.G.: «Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections». *Lancet*, 2: 372, 1937.