

Epidemiología del edema macular

Diabetic macular edema epidemiology

P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, J. Martín Avia, I. Méndez Marín, M. Salvat Serra

Resumen

La prevalencia de la diabetes *mellitus* (DM) en el año 2010 afectaba a 285 millones de personas, representando un 6,4% de la población con edades comprendidas entre los 20 y 79 años, y se espera que aumente hasta 438 millones de pacientes en el año 2030, lo que representa un incremento del 69% en la población adulta en los países en desarrollo y un 20% de aumento en los desarrollados. En España, en concreto, pasaría del 8,7% al 11,1%. En el presente capítulo se describe la epidemiología del edema macular diabético (EMD), analizando los estudios publicados hasta la actualidad. En resumen, podemos afirmar que la prevalencia de EMD en pacientes con DM tipo 2 oscila entre el 1,4% (datos encontrados en Gales) y el 10,4% (resultado de un estudio realizado en Los Angeles), pero con una mayoría de estudios que citan una prevalencia media de un 6%. La incidencia en los pacientes con DM tipo 2 oscila entre 2% y un 3% anual. En un segundo apartado comentamos de forma conjunta los diferentes factores de riesgo descritos en el desarrollo de la RD y el EMD, y analizamos aquellos que se relacionan con cada patología, ya que como veremos en el texto no todos los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de retinopatía diabética (RD) lo hacen a su vez en el desarrollo del EMD. También se describen los factores más recientemente descritos, como es la inflamación en la etiología del EMD, aportando una posible cascada de factores que pueden afectar el desarrollo de edema macular. En un apartado final se describen las diferentes recomendaciones aportadas por la Academia Americana de Diabetes y la Sociedad Española de Retina y Vítreo para prevenir la aparición de retinopatía y EMD.

Resum

La prevalença de la diabetis *mellitus* (DM) l'any 2010 afectava 285 milions de persones, representant un 6,4% de la població amb edats compreses entre els 20 i 79 anys i s'espera que augmenti fins 438 milions de pacients l'any 2030, el que representa un increment del 69% de la població adulta en els països en desenvolupament i un 20% d'augment en els desenvolupats, a Espanya en concret passaria del 8,7% al 11,1%. En el present capítol es descriu l'epidemiologia de l'edema macular diabètic, analitzant els estudis publicats fins a l'actualitat. En resum, podem afirmar que la prevalença d'edema macular diabètic en pacients amb DM tipus 2, oscil·la entre 1,4% (dades trobades a Gal·les) i un 10,4% (resultat d'un estudi realitzat a Los Angeles), però amb una majoria d'estudis que citen una prevalença mitjana d'un 6%. La incidència en pacients amb DM tipus 2 oscil·la entre 2% i un 3% anual. En un segon apartat es descriuen els diferents factors de risc descrits en el desenvolupament de la retinopatia diabètica i l'edema macular diabètic, es descriuran de forma conjunta i analitzem aquells que es relacionen amb cada patologia, ja que com veurem en el text no tots els factors de risc que influeixen en el desenvolupament de retinopatia diabètica, influeixen al seu torn en el desenvolupament de l'edema macular diabètic. També, en el text es descriuen els factors més recentment descrits com és la inflamació com a forma d'etiologia de l'edema macular diabètic, aportant una possible cascada de factors que poden afectar el desenvolupament d'edema macular. En un apartat final es descriuen les diferents recomanacions aportades per l'Acadèmia Americana de Diabetes i de la Societat Espanyola de Retina i Vitri per prevenir l'aparició de retinopatia i edema macular diabètics.

Abstract

The prevalence of diabetes *mellitus* (DM) in 2010 affected 285 million people, representing 6.4% of the population aged between 20 and 79 years and is expected to increase to 438 million patients 2030, representing an increase of 69% in the adult population in developing countries and a 20% increase in developed countries. In Spain, in particular, it would increase from 8.7% to 11.1%. In this chapter the epidemiology of diabetic macular edema (DME) is described, analyzing the studies published to date. In short, we can say that the prevalence of EMD in patients with type 2 diabetes ranges from 1.4% (data found in Wales) and 10.4% (the result of a study conducted in Los Angeles), but with a majority studies mentioning an average prevalence of 6%. The incidence in patients with type 2 DM is between 2% and 3% annually. In a second section we discuss together the different risk factors described in the development of DR and DME, and analyze those that relate to each pathology, because as we will see in the text, not all risk factors influencing the development of diabetic retinopathy (DR) do turn in the development of EMD. More recently described factors are also described, as is the inflammation in the etiology of EMD, providing a possible cascade of factors that can affect the development of macular edema. In a final section the various recommendations made by the American Academy of Diabetes and the Spanish Society of Retina and Vitreous to prevent the onset of retinopathy and DME are described.

2.1. Epidemiología del edema macular

Diabetic macular edema epidemiology

P. Romero-Aroca¹, M. Baget-Bernaldiz¹, J. Martín Avia², I. Méndez Marín¹, M. Salvat Serra¹

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Sant Joan. Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Universitat Rovira Virgili. Reus (Tarragona). ²Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Tecla. Tarragona.

Correspondencia:

Pedro Romero-Aroca

E-mail: romeropere@gmail.com

Introducción

En el presente capítulo se describe la epidemiología del edema macular diabético (EMD). Un capítulo de esta índole siempre es preceptivo en cualquier revisión sobre una patología, y a su vez acostumbra a ser una larga lista de números y porcentajes sobre la prevalencia y la incidencia de la enfermedad. Los autores de este intentarán que no se limite a este tipo de desarrollo, sino que sea una parte entendible de lo que supone el EMD sobre la sociedad actual, tanto en nuestro entorno más cercano como en todo el mundo, así como su impacto en ella.

Diabetes mellitus, pandemia actual

Sir Michael Hirst, Presidente de la Federación Internacional de Diabetes (FID), nos llama la atención a la población mundial sobre el hecho que *“algunos todavía piensan que la diabetes es una enfermedad de ricos, lo cual es perjudicial para los fondos que se necesitan desesperadamente para luchar contra la pandemia”*.

Es interesante para los lectores que consulten el Atlas de la Diabetes de la FID¹, donde se refuta este error. En él se describe que un 80% de las personas con diabetes vive en países de ingresos medios y bajos, y dentro de estos países afecta a las capas de la sociedad menos afortunadas y más vulnerables a la enfermedad.

En la actualidad, los países más afectados por la pandemia de la diabetes son los de Oriente Medio, Pacífico Occidental, África Subsahariana y Sudeste Asiático, donde el desarrollo económico ha transformado los estilos de vida. Estas rápidas transiciones están provocando unas inéditas tasas de obesidad y diabetes; además, estos países se enfrentan a muchos problemas de salud con recursos insuficientes para proteger a su población.

La diabetes mellitus (DM) es actualmente una verdadera pandemia, que afecta tanto a los países desarrollados como a los no desarrollados. La prevalencia de DM en el año 2010 era de 285 millones de personas, representando un 6,4% de la población con edades comprendidas entre los 20 y los 79 años. En un estudio desarrollado por Shaw *et al.*² se espera que aumente hasta 438 millones de pacientes en el año 2030, lo que representa un incremento del 69% en la población adulta en los países en desarrollo y del 20% en los desarrollados. En Europa, en concreto, se espera que pase de un 6,9% de prevalencia en el año 2010 a un 8,1% en el año 2030, y en España pasaría del 8,7% al 11,1%.

Si importante es el número de pacientes con DM diagnosticados, aún lo es más el número de pacientes que ignoran que son diabéticos. La FID estima que en todo el mundo unos 175 millones de personas (Tabla 1), o cerca de la mitad de todas las personas con DM, no son conscientes de ello¹. La mayoría de estos casos son

Región de la FID	Pacientes con DM (en millones)		Aumento en porcentaje
	año 2013	año 2015	
África	19,8	41,4	109%
Oriente Medio y Norte de África	34,6	67,9	96%
Sudeste Asiático	72,1	123	71%
América Central y del Sur	24,1	38,5	60%
Pacífico Occidental	138,2	201,8	46%
América del Norte y Caribe	36,7	50,4	37%
Europa	56,3	68,9	22%
Total, mundial	381,8	591,9	55%

DM: diabetes mellitus; FID: Federación Internacional de Diabetes.

Tabla 1. Aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus, según la Federación Internacional de Diabetes (FID).

de DM tipo 2. En concreto, en España, se calcula que el número de pacientes por diagnosticar podría ser de un 6% adicional³.

Al ser una enfermedad crónica con múltiples morbilidades, el gasto que genera en el sistema de salud es muy importante. Así, durante el año 2013, la diabetes causó 5,1 millones de muertes y un coste de 548.000 millones de dólares en gasto sanitario¹. En España, el cálculo del coste anual para el Sistema Nacional de Salud debido a la DM representaba, en un estudio del año 2009 realizado por López-Bastida *et al.*⁴, un coste directo de 5,1 billones de euros, y 1,5 billones secundarios a las complicaciones de la DM, con el coste añadido de 2,8 billones de euros de costes secundarios a pérdidas en actividad laboral.

Como es sabido, la DM es una enfermedad crónica en la que se desarrollan distintas complicaciones, que van a dar lugar a diferentes morbilidades, con gran impacto en el paciente y sobre todo en la sociedad. Así, la afectación de los grandes vasos o microangiopatía dará lugar a una mayor frecuencia de accidentes vasculares cerebrales e infartos agudos de miocardio entre los pacientes afectados de DM, y respecto a la lesión de los pequeños vasos o microangiopatía se observará la aparición de nefropatía y retinopatía diabética (RD), que impactarán sobre la calidad de vida del paciente con DM de manera significativa.

Es importante conocer que una mayoría de pacientes que ignoran que tienen DM y durante este tiempo los altos niveles de glucemia están dañando silenciosamente su cuerpo y pueden desarrollarse

las complicaciones por la DM. Las personas no diagnosticadas no van a tomar medidas para controlar sus niveles de glucosa en sangre ni su estilo de vida. Los estudios han descubierto que muchas personas con DM no diagnosticada ya sufren complicaciones como insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, retinopatía o neuropatía^{5,6}.

Conceptos sobre epidemiología

En los estudios epidemiológicos es muy importante tener bien claro cuál es el tipo de estudio que se está analizando. Creemos que antes de proceder a desarrollar el estudio de la epidemiología del EMD debemos describir cuáles son los términos que vamos a encontrar en los estudios publicados, para poder analizarlos correctamente.

Los dos primeros términos importantes son los conceptos de “prevalencia” e “incidencia”. La prevalencia de una enfermedad se define como el número de pacientes que sufren esa enfermedad respecto al total de la población, y sus datos se dan en número de individuos/población total o bien en porcentaje. Cuantifica la proporción de personas en una población que tienen una enfermedad en un determinado tiempo. Los estudios que determinan este valor se denominan transversales u observacionales, se realizan en el periodo máximo de un año y pueden hacerse analizando toda la población o, lo más frecuente, en una muestra seleccionada que sea representativa de la población total y a su vez que presente una potencia del análisis suficiente para que se puedan extrapolar los resultados obtenidos a la población total. La selección de la muestra deberá asumir un error alfa o de tipo 1 del 3% o 5%, y la potencia ha de ser de un 90%; su cálculo se realiza mediante programas específicos.

Los estudios que determinan la prevalencia de una enfermedad tienen algunas limitaciones; por ejemplo, en enfermedades de baja prevalencia los resultados obtenidos pueden ser erróneos, y por otra parte, al no tener una continuidad en el tiempo, no pueden demostrar la causa-efecto de los factores de riesgo.

La incidencia de una enfermedad se define como el número de nuevos casos de la misma durante un periodo de tiempo establecido previamente, y que acostumbra a ser de un año. O sea, sería la determinación de nuevos casos, por ejemplo de pacientes con EMD, en una población determinada a lo largo de un año. Un

valor interesante es la incidencia acumulada, que es el número de pacientes nuevos aparecidos a lo largo de varios años dividido por la población total; en este caso, indicamos que la incidencia acumulada a los 8 años es, por ejemplo, de un 6%. Para poder determinar este valor es obligatorio analizar toda la población al inicio del estudio y también al finalizarlo.

Asimismo, es importante determinar si el estudio que estamos analizando es poblacional o una serie clínica. Un estudio poblacional se realiza sobre la población objeto del estudio, bien analizando toda la población o a través de una muestra representativa, como hemos descrito anteriormente. Una serie clínica es un número determinado de sujetos que acuden a un centro de forma consecutiva; por ejemplo, se analiza el número de pacientes con EMD que acuden a un hospital determinado para ser estudiados y tratados. En este caso se puede incurrir en el error de que la muestra es representativa de la población total, sin ser cierto, lo que puede dar unos resultados sesgados.

Finalmente, los estudios pueden ser sistemáticos u oportunistas. Son sistemáticos cuando citamos a los pacientes censados previamente que tienen una enfermedad, para estudiarlos, mientras que oportunístico indica que analizamos solo aquellos sujetos que acuden a la consulta de forma consecutiva, bien al médico de familia y este los deriva al cribado de RD, o bien a los que acuden a las consultas de oftalmología. Un estudio sistemático siempre será superior a uno oportunístico.

Retinopatía diabética, complicación ocular de la diabetes mellitus

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes desarrollan retinopatía o algún grado de lesiones en los ojos relacionadas con la diabetes⁷. Esta complicación, que se caracteriza por lesiones en la retina provocadas por cambios microvasculares resultantes de la diabetes, puede conducir a la ceguera. A medida que aumenta la prevalencia mundial de la DM, también aumenta el número de personas con complicaciones relacionadas con la DM. Si no hay una adecuada asistencia a la diabetes ni un buen control metabólico, aparecerán sin duda altos índices de retinopatía.

Además, la RD es causa de baja visión y ceguera. En un estudio desarrollado por Bourne *et al.*⁸, la RD es la quinta causa de ceguera en la población europea, por detrás de las cataratas, los

defectos de refracción, la degeneración macular y el glaucoma. Por otra parte, el mismo estudio nos indica que la ceguera por RD ha aumentado en los países de Europa occidental desde un 3,5% (2,4-5,4%) en el año 1990 hasta un 4% (2,5-6,9%) en el año 2010.

Determinar la prevalencia de la RD representa un problema, ya que faltan estudios. Así, en el estudio de Ruta *et al.*⁷ se pueden observar grandes diferencias en la prevalencia de la RD según las regiones del mundo estudiadas, variando la prevalencia desde un mínimo del 10% en Noruega hasta un máximo del 61% en África del Sur en personas con DM conocida, y del 49,5% de los afroamericanos en los Estados Unidos hasta el 31% en China. Básicamente faltan datos y observamos grandes diferencias en la metodología de los estudios empleados, haciendo muy difícil las comparaciones entre los mismos⁷.

Si se quiere saber más sobre la prevalencia de la RD podemos recurrir al trabajo de Yau *et al.*⁹, que es un metaanálisis sobre 35 estudios realizados entre los años 1980 y 2008, con datos sobre 22.896 pacientes con DM, en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia. Los resultados globales indican una prevalencia media de cualquier forma de retinopatía (*any-diabetic retinopathy*) de un 34,6% (34,5-34,8%), cifra a la que se puede añadir una prevalencia de RD proliferativa (RDP) de un 6,96% (6,87-7,04%) y de RD con afectación visual (*visual threatening diabetic retinopathy*, VTDR) de un 10,2% (10,1-10,3%).

Es interesante, en este estudio⁹, que la prevalencia de RD y VTDR es similar según el sexo de los pacientes, pero varía según la etnia, siendo mayor en los afroamericanos y menor en los asiáticos. Estos datos son corroborados en otros estudios realizados por otros autores¹⁰⁻¹².

Un dato interesante que se ha descrito es la disminución de la prevalencia de RD entre los pacientes con DM tipo 1. Esto ha sido asociado con las mejoras en la asistencia y el tratamiento de la diabetes, así como con las mejoras en el control de los factores de riesgo que se pueden prevenir^{7,13-21}.

En nuestro país, la prevalencia de RD varía entre un 6,3% y un 26,1%, según los estudios¹⁴⁻¹⁶, pero hemos de destacar lo anteriormente citado: la variabilidad en la metodología utilizada. Analizando detenidamente estos estudios, observaremos que probablemente existen errores en la forma de definir si determinan la prevalencia o no. Así, en los estudios con determinaciones bajas

de la RD, si analizamos su metodología, vemos que determinan la incidencia y los valores dan porcentajes entre un 6,3% y un 12,3%, que son más propios de determinaciones de incidencia de RD, que los estudios con valores porcentuales entre un 21% y un 27%, lo que nos indica que la prevalencia real de la RD en España se sitúa entre un 25% y un 30% de la población con DM.

Los autores, en un estudio poblacional sobre 8.675 pacientes¹³, encontramos una prevalencia de RD de un 26,7%, que según el tipo de DM fue de un 26,1% en pacientes con DM tipo 2 y de un 34,9% en pacientes con DM tipo 1.

Respecto a la incidencia de RD en nuestro país, los autores han publicado recientemente un estudio poblacional que la sitúa entre un 8% y un 9%²², cifras que como vemos se ajustan a los estudios que hemos indicado anteriormente que determinan la incidencia de RD en España^{14,16}. Estas cifras son similares a las obtenidas en otros países, como el Reino Unido, con un sistema sanitario similar al nuestro y un sistema de cribado de la RD basado en la retinografía mediante cámara no midriática, donde encuentran una incidencia anual de RD de un 8,14% en Inglaterra²³ y un 6,66% en Gales²⁴.

Edema macular diabético, estudio epidemiológico

El estudio de la epidemiología del EMD, en lo que atañe a su prevalencia, aún presenta más problemas que en el caso de la RD; las cifras son muy dispares, según donde se haya hecho el estudio.

La revisión más extensa sobre el tema se puede encontrar en el estudio de Lee *et al.*²⁵. En este trabajo, la prevalencia de EMD en los estudios poblacionales se situó entre un 4,2% y un 7,9%, siendo en los pacientes con DM tipo 2 entre un 1,4% y un 12,8%.

En los Estados Unidos, el estudio *Los Angeles Latino Eye Study*²⁶ es el más extenso y describe la prevalencia de EMD. En este estudio, el EMD representó una prevalencia del 10,4% y la forma clínicamente significativa se halló en un 6,2% de todos los pacientes con DM del estudio. Un hecho significativo es que en este estudio se dan cifras de prevalencia según la raza: en los afroamericanos encuentra una prevalencia del 11,1%, en los pacientes de origen hispano de un 10,7%, en los de origen caucásico de un 2,7% y en los de origen chino de un 8,9%. Estas diferencias según la raza ya las hemos observado también en el caso de la RD, siendo los afroamericanos los que presentan mayor prevalencia de RD y de EMD.

En Europa, como en el caso de la RD, si nos comparamos con los resultados del sistema nacional de salud del Reino Unido nos encontramos con los siguientes valores: en Gales, la prevalencia de EMD es de un 4,2% en los pacientes con DM tipo 1 y de un 1,4% en los pacientes con DM tipo 2²⁷; en Inglaterra, la prevalencia se sitúa entre un 2,3% y un 6,4%²⁸.

Los autores, en el año 2009, encontraron una prevalencia de EMD clínicamente significativo de un 6,44% en pacientes con DM tipo 2 y de un 5,73% en pacientes con DM tipo 1¹³.

Es importante tener presente un estudio de la Cochrane sobre EMD realizado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT)²⁹. En él, la prevalencia de EMD se situó entre un 19% y un 65%, pero hemos de tener en cuenta una serie de limitaciones en dicho estudio: no era de tipo poblacional y, debido a la forma de obtención de las imágenes mediante OCT, no coincide totalmente con el EMD clínicamente significativo por definición; además, de los pacientes que presentaban engrosamiento del área macular central, no todos evolucionaron a EMD, lo que hace de momento cuestionable la utilización de OCT para los estudios epidemiológicos²⁵.

Respecto a la incidencia de EMD, existen muy pocos estudios, todos ellos realizados en Europa o en los Estados Unidos, y sobre la incidencia de pacientes con DM tipo 1. El estudio de Klein *et al.*³⁰ en Wisconsin encuentra, en pacientes con DM tipo 1, una incidencia acumulada a los 25 años de seguimiento de un 29%, siendo en la forma clínicamente significativa de un 17%. Nuestro grupo, en una serie de pacientes con DM tipo 1, encontró a los 10 años una incidencia acumulada de un 11,07%³¹.

Respecto a la incidencia de EMD en pacientes con DM tipo 2, hay muy poca literatura. En Inglaterra, la incidencia anual de EMD es de un 2,4%²³, y en Escocia era de un 2,58% en el año 2006, aumentando a un 3,13% en el año 2010³². Finalmente, nuestro grupo, en el estudio poblacional publicado en 2015²², encontró una incidencia anual de un $2,19 \pm 0,18\%$ (2-2,49%), con una incidencia acumulada a los 8 años de seguimiento de un 6,36%.

En resumen, se puede afirmar que la prevalencia de EMD en pacientes con DM tipo 2 oscila entre el 1,4% (dato del estudio de Gales) y el 10,4% (en el estudio de Los Angeles), pero con una mayoría de estudios que citan una prevalencia media de un 6%, oscilando la incidencia en pacientes con DM tipo 2 entre un 2% y un 3% anual.

Factor de riesgo	Potencia de la asociación	Nivel de evidencia
Sexo		Ninguna
Edad		Ninguna
Etnia		Nivel 2 Afroamericanos mayor riesgo.
Embarazo		Evidente en el caso de RD No hay estudios sobre el EMD
Duración de la DM	OR = 8,92 (IC95%: 4,31-26,77) si la DM >15 años	Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Valores de HbA1c	OR = 3,121 (IC95%: 1,823-10,332) si HbA1c >7,0%	Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Tratamiento con insulina	HR = 2,17 (IC95%: 1,68-2,81)	Nivel 1 Además, se relaciona con antidiabéticos orales tipo glitazona
Hipertensión arterial	HR = 1,17 (IC95%: 1,10-1,25) por cada 1% de aumento	Nivel 2 Importante, demostrado por los estudios publicados
Nefropatía	OR = 6,774 (IC95%: 3,442-18,236)	Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Valores de lípidos	OR = 4,125 (IC95%: 1,125-15,857) si colesterol total/HDL >3,5 en hombres y >3,0 en mujeres	Nivel 2 Parcialmente confirmado, faltan más estudios
Gravedad de la retinopatía diabética		Nivel 1 Importante, demostrado por los estudios publicados
Cirugía del segmento anterior, efecto de la cirugía de catarata		Se relaciona solo en caso de cirugía traumática del segmento anterior; no demostrado en cirugía no traumática
Inflamación ocular		Si bien existen estudios teóricos que lo demuestran, tiene que demostrarse en estudios poblacionales
DM: diabetes mellitus; EMD: edema macular diabético; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HR: <i>hazard ratio</i> ; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: <i>odds ratio</i> ; RD: retinopatía diabética.		

Tabla 2. Factores de riesgo del edema macular diabético y evidencia científica. Los niveles de evidencia en la guía de práctica clínica del *Royal College of Ophthalmologists*⁷⁹ son: nivel 1, se basa en resultados de estudios poblacionales, controlados y aleatorizados; nivel 2, se basa en estudios de series de casos, prospectivos o retrospectivos; nivel 3, se basa en opiniones de expertos o consensos entre expertos en aquellos temas en los que no se pueden realizar series de casos. La potencia de la asociación se basa en las referencias 15, 22, 30, 52, 55 y 63.

Edema macular diabético, factores de riesgo

Los factores de riesgo epidemiológico para el desarrollo de EMD son muy similares a los observados para el desarrollo de la RD, pero a su vez parece que no son exactamente los mismos. En este apartado se explican los factores de riesgo epidemiológico conocidos para el desarrollo de RD, y cómo estos influyen o no en

el desarrollo de EMD. En la Tabla 2 se puede observar la evidencia científica que existe actualmente para los diferentes factores de riesgo y la formación de EMD.

Sexo de los pacientes

Según el sexo de los pacientes, la prevalencia de EMD es similar, no existiendo diferencias entre los dos sexos. Así, en el *Global*

*prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*⁹, la prevalencia de EMD en hombres es de un 7,44% (7,30-7,57%) y en mujeres es de un 7,54% (7,42-7,66%). No sucede lo mismo en el caso del desarrollo de RD, ya que esta es más prevalente en pacientes varones, con un 36,27% (35,99-36,55%), frente a un 34,46% (34,19-34,73%) en mujeres⁹; datos similares a los obtenidos respecto a la incidencia de RD por nuestro grupo²², en los que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de RD, con una hazard ratio (HR) de 0,67 y un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 0,54-0,84.

Edad de los pacientes

La edad de los pacientes no parece ser un factor de riesgo a tener en cuenta, si bien se ha de considerar que la pubertad es un factor de riesgo para el desarrollo de RD en pacientes con DM tipo 1.

Etnia de los pacientes

La etnia puede influir en el desarrollo de RD y de EMD. En el estudio de Yau *et al.*⁹ se establece como factor de riesgo de desarrollo de EMD la etnia, de tal manera que entre los afroamericanos la prevalencia de EMD es de un 10,35%, seguidos de los caucásicos con un 8,42%, la etnia china con un 8,12%, la hispana con un 7,15% y finalmente la asiática con un 5%.

Embarazo

El embarazo es un factor de riesgo de desarrollo de RD, sobre todo en pacientes con DM tipo 1. En un estudio del año 2015, Egan *et al.*³³ establecen que, durante el embarazo, la RD progresa tres veces más en las pacientes diabéticas tipo 1, frente a las pacientes tipo 2, con una prevalencia de un 31,3% y un 11,7% respectivamente. Este progreso a formas más graves incluiría el desarrollo de EMD. De todas maneras, esta progresión es transitoria en muchas ocasiones y la gravedad de la RD regresa en el posparto³⁴. Los mecanismos implicados son hormonales e inmunitarios^{35,36}.

Duración de la diabetes mellitus

El tiempo de evolución de la DM es un factor de riesgo importante en el desarrollo de RD, pero en el caso del EMD no está tan claramente definido. De todas maneras, la incidencia de EMD aumenta con el paso del tiempo en los pacientes con DM. Como

hemos descrito antes, un 11,07% de los pacientes con DM tipo 1 presentan EMD a los 10 años de evolución de la misma. En nuestro estudio del año 2010³⁷, el riesgo de desarrollar EMD en pacientes con DM tipo 1 mostraba una *odds ratio* de 8,921 (IC95%: 4,32-26,77%) en los pacientes con más de 15 años de evolución de su diabetes.

Es interesante el metaanálisis de Yau *et al.*⁹, en el que se observa que el desarrollo de EMD está prácticamente ausente antes de los 10 años de evolución de la DM (menos de un 0,5% de los pacientes con DM tipo 1 y un 1% de los pacientes con DM tipo 2 presentan EMD), aumenta entre los 10 y los 20 años de duración de la DM situándose en un 2,50% de los pacientes con DM tipo 1 y un 3,22% de los pacientes con DM tipo 2, y a partir de los 20 años de evolución de la DM se estabiliza en un 4,8% en los de tipo 1 y un 4,56% en los de tipo 2.

Por otra parte, en los pacientes con DM tipo 2, en nuestro estudio de incidencia³⁷, la duración de la DM era significativa, con $p < 0,001$, y la HR a los 8 años era de 0,96 (IC95%: 0,95-0,97).

Valores de HbA1c

El control de la glucemia está íntimamente asociado con el desarrollo de RD en pacientes con DM tipo 1^{37,38}. En los pacientes con DM tipo 1, el control estricto inicial de la glucemia se ha asociado con un menor riesgo de desarrollo de RD, y en caso de que exista un menor grado, esta progresa más lentamente. Las mismas ventajas del control estricto inicial se mantienen a los 10 años (estudio EDIC, continuación del DCCT)³⁹, y en caso de un peor control inicial, si este se establece de forma estricta a partir de los 4 años, se observan beneficios similares a los del grupo con control estricto, si bien en menor porcentaje. Así, la reducción del riesgo de desarrollar RD es de un 52% en los primeros 10 años de duración de la DM, si bien se ve disminuida a un 12% en el periodo entre los 11 y los 18 años de evolución⁴⁰.

Por el contrario, en pacientes con DM tipo 2 la situación no parece tan clara. En los estudios ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)⁴¹ y ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)⁴² no parece que el control estricto de la glucemia sea una causa de reducción del desarrollo de RD; de hecho, en el estudio ACCORD, el control estricto de la glucemia se asociaba a una mayor mortalidad. Esta disparidad de resultados respecto a los pacientes con DM tipo 1 parece deberse a los episodios de

hipoglucemia que tienen lugar en los pacientes con DM tipo 2. Así, las revisiones sobre el tema, como la revisión Cochrane publicada recientemente, recomiendan un control de la glucemia acorde a la edad de los pacientes y a condicionantes psicológicos del mismo, teniendo muy en cuenta los episodios de hipoglucemia que podríamos provocar⁴³.

Finalmente, hemos de considerar que un buen nivel de HbA1c puede engañarnos sobre la realidad del control glucémico del paciente, ya que puede existir una gran variabilidad glucémica que dé unos resultados trimestrales de HbA1c excelentes, pero a expensas de picos posprandiales elevados de glucemia y crisis hipoglucémicas frecuentes⁴⁴.

Importante a tener en cuenta, ante un paciente con DM, es que en caso de tener que empezar a controlar la glucemia debe hacerse de forma progresiva y no brusca, ya que en caso contrario, si se intenta controlar de forma brusca la glucemia, hasta un 15% de los pacientes van a desarrollar RD de manera brusca⁴⁵.

Es, pues, importante el control de la glucemia sobre todo en las fases iniciales de la DM. Esto es lo que nos demuestran los estudios en pacientes con DM tipo 1, tal como hemos descrito anteriormente en el estudio EDIC, que demuestra, en los pacientes con DM tipo 1, que si tras los primeros 4 años de tratamiento estricto este se relaja, los beneficios sobre la microangiopatía diabética se mantienen en los siguientes 10 años; por tanto, existiría un sistema de memoria metabólica que perdura en el tiempo⁴⁶.

Tratamiento con insulina

El tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales análogos de la insulina puede inducir la progresión de la RD, a través de la estimulación de los receptores IGF-1 (*insulin like growth hormone-1*). No olvidemos que la hormona del crecimiento está implicada en la progresión de la RD, tal como hemos explicado en el apartado de la pubertad como factor de riesgo⁴⁷.

En el año 1995, Klein *et al.*³⁰ encontraron una incidencia de EMD, tras un seguimiento de 10 años, de un 20,1% en pacientes con DM tipo 1, de un 25,4% en pacientes con DM tipo 2 insulino-tratados, y de un 13,9% en pacientes con DM tipo 2 no insulino-tratados.

En un estudio de Kaya *et al.*⁴⁸ se describe la hipótesis de que los análogos de la insulina pueden empeorar una RD ya existente, debido a que pueden atravesar la barrera hematorretiniana

cuando esta se encuentra lesionada, como es el caso de la RD. Sin embargo, si la barrera está intacta, dichos fármacos lo único que harían sería disminuir la glucemia y proteger a los pericitos de la hiperglucemia, no pudiendo pasar al espacio intersticial y actuar como estimuladores de los receptores IGF-1.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo conocido en el desarrollo de la RD. Así, el UKPDSG⁴⁹ demostró que el control de la tensión arterial sistólica por debajo de 150 mmHg y la diastólica por debajo de 85 mmHg, si bien el mismo estudio demostró una progresión de RD en un 34%.

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es otra forma de manifestación de la microangiopatía, esta vez en el sistema renal. En una primera fase, el riñón que empieza a sufrir por las lesiones derivadas de la microangiopatía desarrolla la pérdida de albúmina por la orina a valores de 30 a 300 mg de albúmina en orina de 24 horas, o bien una pérdida situada entre 20 y 200 µg de albúmina por minuto, hasta que aparece el fallo renal y se produce la insuficiencia renal, con un aumento de creatinina en sangre y un aumento de albúmina en orina con valores por encima de los anteriormente descritos.

Siendo como es una manifestación de la microangiopatía diabética, la asociación entre la RD y la ND podría postularse como posible. De hecho, para poder llegar al diagnóstico de nefropatía de origen diabético se requiere la existencia de retinopatía concomitante; si no es el caso, el diagnóstico de nefropatía de origen diabético, si bien no se excluye totalmente, al menos debe ponerse en duda.

¿Cuál es, pues, la relación entre la lesión renal y el EMD? En pacientes con DM tipo 2 es muy difícil extraer conclusiones definitivas a partir de los estudios publicados, no así en los pacientes con DM tipo 1. Los mismos autores hemos publicado diferentes estudios⁵¹⁻⁵⁴ en los que, si bien la microalbuminuria no es un factor de riesgo en el desarrollo de EMD, en el caso de existir una insuficiencia renal manifiesta sí que se relaciona con una mayor incidencia de EMD, si bien existen otros factores de riesgo epidemiológico más importantes, como son la duración de la DM y el mal control de la misma^{15,53}.

Acerca de la relación de la insuficiencia renal y la RD, independientemente de si presenta EMD o no, los autores publicamos un estudio tras 20 años seguimiento de una población de pacientes con DM tipo 1, en la que demostramos que la presencia de RD es un factor de riesgo importante en los pacientes que presentan insuficiencia renal, lo que corrobora la hipótesis inicial de que sin RD el diagnóstico de insuficiencia renal de origen diabético puede ser considerado dudoso, y que la presencia de insuficiencia renal diabética se relaciona con aquellos pacientes que presentan disminución de visión por la RD (entre los que se encuentran los pacientes con EMD, que conforman la mayoría de ellos). Es de destacar de este estudio que al final de los 20 años de seguimiento se definen dos poblaciones: una que desarrolla únicamente RD, que se relaciona con pacientes con DM de larga evolución y un segundo grupo de pacientes que desarrollan RD e insuficiencia renal a la vez y que se relaciona con un mal control de la DM, medido con determinaciones periódicas de la HbA1c⁵⁴.

Niveles de los lípidos y edema macular diabético

El control de los lípidos y su efecto sobre la RD y la EMD han sido motivo de numerosos estudios y no menos controversias. Algunos encuentran relaciones positivas entre los valores elevados de lípidos y el desarrollo de RD o EMD⁵⁵, y otros no pueden demostrar ninguna relación⁵⁶. Así, actualmente, si bien se puede indicar el uso de medicamentos para descender los lípidos, como es el caso de las estatinas, en los pacientes con DM, para disminuir el riesgo cardiovascular en estos pacientes, no existe consenso y no se ha demostrado que el uso de estatinas influya en el desarrollo de RD o de EMD.

Un estudio a tener en cuenta es el FIELD⁵⁷, en el que se demostró que la utilización de fenofibrato disminuía el número de pacientes que precisaban tratamiento mediante fotocoagulación con láser por presentar RD proliferativa o EMD, pero este mismo estudio falló en poder demostrar que el fenofibrato disminuía la aparición y la progresión de la RD en dos niveles de los estipulados por el grupo ETDRS (que son los utilizados en los estudios científicos que evalúan la progresión de la RD) en aquellos pacientes sin RD al inicio del estudio, pero sí disminuía en una quinta parte la misma progresión en el grupo de pacientes con RD al inicio del estudio; o sea, en el caso de

RD preexistente sí existe un efecto sobre la misma, pero no en aquellos pacientes sin RD.

Finalmente hay que destacar un estudio reciente, realizado por Massin *et al.*⁵⁸, que demuestra una asociación positiva entre el descenso del volumen del EMD y el uso de fenofibrato⁵⁹. De todas maneras, con los datos actuales no se puede recomendar el uso de fibratos de forma generalizada en aquellos pacientes con DM y alto riesgo de presentar RD, ya que no existe evidencia científica para su utilización⁵⁹.

Gravedad de la retinopatía diabética

El grado de RD se asocia a la presencia de EMD, si bien hemos de indicar que en cualquier estadio de la RD puede aparecer EMD, y por lo tanto, el lector debe entender que la presencia de una RD leve no tiene que excluir la presencia de EMD, y ante cualquier lesión cercana o dentro del área macular, especialmente la presencia de microaneurismas, si bien no son signo de edema macular, deben ser estudiados detenidamente⁶⁰.

Cirugía de catarata y edema macular diabético

La cirugía de catarata, y en general cualquier cirugía del segmento anterior que implique la descompresión y la manipulación de la cámara anterior, puede producir la formación de factores inflamatorios que, como hemos visto, son de por sí causa de edema macular. Determinar si un edema macular postoperatorio es debido a la propia diabetes o es un edema macular pseudofáquico es difícil. Algunos autores han postulado que la presencia de hiperfluorescencia en la papila, que se asociaría a un síndrome de Irvine Gass, podría ayudar a diferenciarlos⁶¹, pero para otros autores no sería un signo diferencial⁶².

En un estudio propio de los autores⁶³, realizado con 132 pacientes que fueron operados de forma monocular, dejando el segundo ojo para ser intervenido un mínimo de un año después de la primera cirugía, la RD progresó en 31 pacientes (23,48%) en el ojo operado de catarata y en 28 pacientes (21,21%) en el ojo adelfo que no fue operado, lo que nos permitió concluir que la cirugía no complicada de catarata no influye en la evolución de la RD. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la cirugía de la catarata y la formación de EMD, si bien las

limitaciones de nuestro estudio, debido a un número bajo de pacientes con edema macular, no nos permitieron extraer conclusiones definitivas.

En otro estudio de Kim *et al.*⁶⁴ realizado en 55 ojos de pacientes diabéticos se encontró un mayor aumento del grosor de la fóvea central en los pacientes que tenían previamente RD (145 μ m y 131 μ m al primer mes y a los 3 meses tras la cirugía, respectivamente, frente a los pacientes sin RD, con 18 μ m y 14 μ m al primer mes y a los 3 meses tras la cirugía, respectivamente). El aumento de grosor en los pacientes con RD se relacionó de forma inversa con la agudeza visual, disminuyendo esta en una o dos líneas de visión al aumentar el grosor de la fóvea central. Los pacientes que experimentaron aumento de grosor central tenían una mayor duración de la DM (superior a 10 años) y eran tratados con insulina.

Se ha de destacar en este punto que el estudio de Dowler *et al.*⁶¹ indica que la formación de edema macular en el postoperatorio en pacientes diabéticos se asocia a la presencia de RD antes de la cirugía, y que la gravedad de la RD se asociará a la regresión espontánea del edema macular en pacientes con RD leve y a la progresión en casos de RD más avanzada. En otro estudio Pollack *et al.*⁶⁵, determinaron en una serie clínica que, de los 22 casos de edema macular detectados tras la cirugía de catarata, solamente cinco precisaron fotocoagulación con láser focal, por lo que recomendaron que el tratamiento láser se realizara solo a partir del sexto mes tras la cirugía de catarata.

La Sociedad Española de Retina y Vítreo recomienda, en pacientes diabéticos con RD y EM, siempre que sea posible, tratar primero tanto la RD como el EMD antes de la cirugía de catarata. En el caso de que no pudiera realizarse el tratamiento del EMD y/o de la RD, habría que valorar la práctica de una cirugía combinada de vitrectomía posterior y facoemulsificación en aquellos casos en que exista edema macular traccional, y si no existe tracción se valorará la práctica de facoemulsificación asociada a inyección intravítrea de medicamentos anti-VEGF o corticoides⁶⁶.

Inflamación ocular

Recientemente se ha postulado la presencia de un componente inflamatorio importante en los pacientes que desarrollan RD o EMD; sobre todo en el último caso, los pacientes tratados con corticoides responden a los mismos, disminuyendo el volumen

de edema existente, si bien puede ser que el mecanismo involucrado sea a través de una disminución del VEGF (no está claro cuál es el mecanismo que permite a los corticoides disminuir el edema macular). El estudio multicéntrico más importante que compara los efectos de los corticoides con otros fármacos, como son los medicamentos anti-VEGF o el tratamiento con láser del EMD, es el DRCR.net^{67,68}.

Pero si repasamos la literatura existente, vemos que los marcadores sistémicos de inflamación, como son la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), muestran disparidad de resultados respecto a la presencia de RD. Así, si bien el EURODIAB⁶⁹ los encuentra elevados en pacientes con DM tipo1 y RD, en el *Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*⁷⁰ no se encuentra ninguna relación significativa. Finalmente, en el *Singapore Malay Eye Study*⁷¹ se encuentra una relación débilmente significativa entre la presencia de valores elevados de PCR y RD. Es de destacar que ninguno de estos estudios encuentra relación entre los valores de los anteriores marcadores y la presencia de EMD.

Es, pues, probable que el componente inflamatorio, presente sobre todo en el EMD, sea debido a una reacción local generada en las capas internas de la retina (Figura 1).

Otros aspectos involucrados recientemente son la presencia de factores que inducen estrés oxidativo. La presencia de radicales libres en forma de especies reactivas de oxígeno (ROS) se ha encontrado elevada en el vítreo en aquellos pacientes que desarrollan EMD⁷²⁻⁷⁴. El estrés oxidativo se asocia a la DM y ha sido ampliamente estudiado, pero cómo actúa sobre la retina aún es poco conocido. Se supone que la acumulación de AGE-proteínas (*advanced glycation end products*) en los pericitos produce mayores cantidades de ROS⁷⁵. Igualmente, los valores elevados de poliol y de PCR inducen valores elevados de ROS.

Epidemiológicamente, si pudiéramos determinar marcadores de estrés oxidativo en los pacientes con EMD podríamos tener una técnica para determinar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar el mismo.

En la actualidad existen algunos estudios, limitados a series clínicas^{76,77}, que relacionan los valores elevados de peróxido lipídico (LPO) en suero y vítreo con la presencia de RD, si bien deben realizarse más estudios transversales al respecto.

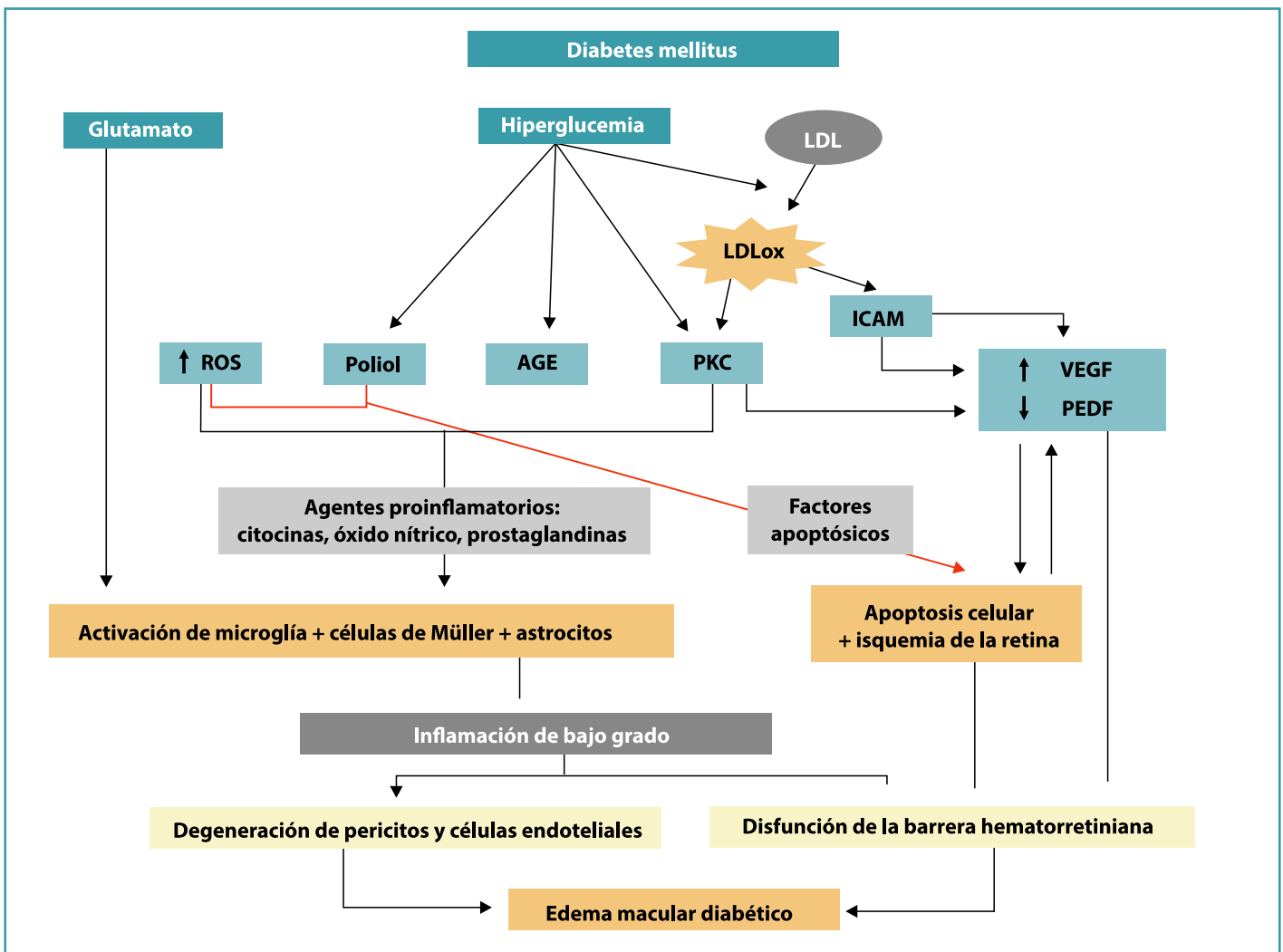


Figura 1. Posible cascada de la reacción inflamatoria que daría lugar a la formación de edema macular diabético.

Recomendaciones de las distintas sociedades científicas para el control de la retinopatía diabética y del edema macular diabético

Las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) son⁷⁸:

- En el caso de la RD, optimizar el control de la glucemia, para reducir o enlentecer la progresión de la RD.
- Optimizar el control de la presión arterial y de los lípidos séricos, para reducir o enlentecer la progresión de la RD.

- Control de las mujeres embarazadas con DM tipo 1 o 2 preexistente, que no es necesario en caso de que aparezca diabetes gestacional, ya que no tienen un riesgo aumentado de desarrollo de RD.

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Retina y Vítreo en caso de existencia de EMD son⁶⁵:

- Es preciso insistir en el control de la glucemia (HbA1c), la presión arterial, el sobrepeso y los lípidos, enviando al paciente al endocrino, al internista y al nefrólogo siempre que sea necesario, dada la gran influencia de estos factores de riesgo.

- Control de la glucemia en pacientes con DM tipo 1: de acuerdo con los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), la instauración de un control intensivo de la glucemia durante los primeros 5 años del diagnóstico reduce la aparición del edema en un 23% con respecto al tratamiento convencional, y este efecto se mantiene a lo largo del tiempo (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).
- Control de la glucemia en la diabetes tipo 2, según el estudio UKPDS: durante los primeros años se aconseja mantener la HbA1c por debajo del 7%. Sin embargo, en pacientes con DM 2 de larga evolución y con comorbilidad, mantener la HbA1c en esos valores no resulta favorable por el riesgo de hipoglucemias y de un aumento de la morbilidad, tal como han demostrado los estudios ACCORD y ADVANCE. Las nuevas recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes sitúan los valores aconsejables de HbA1c en torno al 7-8,5% (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).
- Control de la HTA: también es un factor de riesgo y de progresión del EMD, y los valores aconsejados se sitúan en la actualidad en torno a 140/80, salvo en enfermos de larga evolución con muchas complicaciones macrovasculares o microvasculares, en los que se es más tolerante (Asociación Americana de Diabetes, 2014).

Bibliografía

1. Atlas de la diabetes de la FID. 6ª ed. International Diabetes Federation; 2013. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
4. López-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health.* 2013;9:17.
5. Evaristo-Neto AD, Foss-Freitas MC, Foss MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural community of Angola. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:63.
6. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):673-82.
7. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med.* 2013;30:387-98.
8. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al.; Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013;1(6):e339-49.
9. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
10. Sivaprasad S, Gupta B, Gulliford MC, Doodhia H, Mohamed M, Nagi D, et al. Ethnic variations in the prevalence of diabetic retinopathy in people with diabetes attending screening in the UK (DRIVE UK). *PLoS One.* 2012;7:e32182.
11. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010;304:649-56.
12. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):446-55.
13. Romero-Aroca P, Sagarra-Alamo R, Baget-Bernaldiz M, Fernández Ballart J, Méndez Marín I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010;17(4):251-65.
14. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1628-33.
15. Romero Aroca P, Espeso Sentís O, Sardá Aure P, del Castillo Déjardin D. [Relationship between microalbuminuria and diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus]. *Rev Clin Esp.* 2000 Jul;200(7):351-4.
16. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health.* 2014;14:1059.
17. Gibelalde A, Ruiz-Miguel M, Mendicute J, Ayerdi S, Martínez-Zabalegi D. Prevalence of diabetic retinopathy using non-mydratic retinography. *An Sist Sanit Navar.* 2010;33(3):271-6.
18. Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Use of non-mydratic retinography to determine the prevalence of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(5):231-6.
19. García-Serrano JL, Serrano-Laborda D, López-Pozas M, Cabello-Aparicio C, Castro-Rosales L. The Granada Diabetic Retinopathy Study. Direct screening of 8,244 patients. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(11):681-9.
20. López IM, Díez A, Velilla S. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:205-14.

21. Romero Aroca P, Calviño Domínguez O, Del Castillo Dejardin D. Epidemiologic study of diabetic retinopathy in a primary care unit. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000;75(3):147-52.
22. Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy. Eight year follow up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. Epub ahead of print. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689.
23. Jones CD, Greenwood RH, Misra A, *et al*. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*. 2012;35(3):592-6.
24. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, *et al*. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ*. 2012;22:344-55.
25. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17.
26. Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1298-306.
27. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, *et al*. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):64-8.
28. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2004;18(10):963-83.
29. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD008081.
30. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
31. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Méndez-Marín I, *et al*. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of type 1 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):126-32.
32. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, *et al*; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Scottish Diabetic Retinopathy Collaborative. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(6):790-4.
33. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310239.
34. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084-91.
35. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(1):25-30.
36. Kastelan S, Tomic M, Pavan J, Oreskovic S. Maternal immune system adaptation to pregnancy – a potential influence on the course of diabetic retinopathy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:124.
37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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*. 1993;329(14):977-86.
38. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-9.
39. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, *et al*. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1707-15.
40. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631-42.
41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, *et al*. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
42. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, *et al*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
43. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009122.
44. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):273-84.
45. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):874-86.
46. Hirose A, Furushima D, Yamaguchi N, Kitano S, Uchigata Y. Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using mean metabolic memory-free HbA1c values: the importance of using HbA1c data of total, not partial, diabetes duration. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3812-4.
47. Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, Enger C, Vitale S, Patz A. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:215-8.
48. Kaya A, Kar T, Aksoy Y, Ozalper V, Basbug B. Insulin analogues may accelerate progression of diabetic retinopathy after impairment of inner blood-retinal barrier. *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1012-4.

49. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
50. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1565-76.
51. Romero-Aroca P, Méndez-Marín I, Baget-Bernaldiz M, Fernández-Ballart J, Santos-Blanco E. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(2):88-101.
52. Romero Aroca P, Salvat Serra M, Méndez Marín I, Martínez Salcedo I. [Is microalbuminuria a risk factor for diabetic retinopathy?] *J Fr Ophthalmol*. 2003;26(7):680-4.
53. Romero P, Baget M, Méndez I, Fernández J, Salvat M, Martínez I. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2007 May-Jun;21(3):172-80.
54. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernández-Ballart J, Plana-Gil N, Méndez-Marín I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):506-12.
55. Salinero-Fort MA, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76417.
56. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):346-54.
57. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-97.
58. Massin P, Peto T, Ansquer JC, Aubonnet P, MacuFENSIFT. Effects of fenofibric acid on diabetic macular edema: the MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(5):307-17.
59. Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22(1):55-61.
60. Romero-Aroca P, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. 2004;18(4):211-5.
61. Dowler JGF, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AMP. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology*. 1999;106:663-8.
62. Patel JJ, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy--growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jun;90(6):697-701.
63. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-García M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(9):1438-44.
64. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(5):881-9.
65. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, et al. The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:228-31.
66. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. *Guías de Práctica Clínica de la SERV*; 2015. p. 42-3. Disponible en: www.serv.es
67. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9.
68. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-51.
69. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes – the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005;48(2):370-8.
70. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1704-9.
71. Lim LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, et al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4458-63.
72. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(4):315-27.
73. Robison Jr WG, Jacot JL, Katz ML, Glover JP. Retinal vascular changes induced by the oxidative stress of alpha-tocopherol deficiency contrasted with diabetic microangiopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000;16(2):109-20.
74. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of diabetic retinopathy and antioxidant therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;014:752387.
75. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):362-8.
76. Brzovic-Saric V, Landeka I, Saric B, Barberic M, Andrijasevic L, Cеровski B, et al. Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients. *Mol Vis*. 2015;21:649-64.
77. Pan HZ, Zhang H, Chang D, Li H, Sui H. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):548-51.
78. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes care*. 2016; 39 (supl. 1):S72-S80.