

January 2011

Relación entre neuropatía autonómica y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2

Héctor Pérez

Universidad del Bosque. Universidad de La Salle, hhperez@unisalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

Citación recomendada

Pérez H. Relación entre neuropatía autonómica y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2011;(2): 123-130.

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Relación entre neuropatía autonómica y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2

Relationship between Autonomic Neuropathy and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients

HÉCTOR PÉREZ*

RESUMEN

En la diabetes mellitus se han descrito alteraciones en el control que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre diferentes órganos y sistemas. Dentro de estas se encuentra la alteración sobre la regulación autonómica de la pupila, a la que se le ha denominado neuropatía autonómica pupilar diabética (NAPD). El presente artículo es una revisión de la relación que existe entre la dinámica pupilar y los cambios retinales en pacientes diabéticos tipo 2, y hace una descripción de la dinámica pupilar y de los cambios retinales en pacientes diabéticos, así como de la relación que existe entre ellas y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Palabras clave: pupila, retina, diabetes mellitus, sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica pupilar diabética, retinopatía diabética.

Keywords: Pupil, Retina, Diabetes Mellitus, Autonomic Nervous System, Diabetic Autonomic Pupillary Neuropathy, Diabetic Retinopathy.

ABSTRACT

Alterations have been described in the autonomic nervous system's control on different organs and systems as a result of diabetes mellitus. They include the alteration of the autonomic regulation of the pupil, which has been called Diabetic Autonomic Pupillary Neuropathy (NAPD, for its initials in Spanish). This paper is a review of the existing relationship between pupillary dynamic and retinal changes in type 2 diabetic patients, and describes pupillary dynamics and retinal changes in diabetic patients, as well as the relationship between them and the time of evolution of the disease.

*Candidato a Magíster en Ciencias de la Visión, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Especialista en Salud Familiar y Comunitaria, Universidad del Bosque. Optómetra, Universidad de La Salle.

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos complejos clínica y metabólicamente heterogéneos que tienen en común la hiperglucemia. Es el trastorno endocrino más común y la causa principal de casos nuevos de ceguera en Estados Unidos y de neuropatía periférica en el mundo (Neffenegger, 1994).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes tipo 2 es el tercer problema de salud pública más importante en el mundo. Se calculaba que globalmente en 1995 existían 135 millones de diabéticos y que para el 2025 habrá trescientos millones, de los cuales el 40% los aportan los países en vías de desarrollo, es decir, el 80% de los diabéticos de estas naciones estarán presentes en los primeros veinticinco años del siglo. La Asociación Colombiana de Diabetes calcula que del 30% al 40% de los afectados desconoce su enfermedad (Reiber, 1991).

El cuerpo humano hace un esfuerzo considerable para mantener los niveles de glucosa sanguínea en

sus límites. Un descenso de los niveles de glucosa sanguínea puede producir la pérdida de la conciencia y coma, ya que el sistema nervioso central depende en notable medida de la glucosa para su metabolismo energético. El aumento de la concentración de glucosa en la sangre produce pérdida de glucosa, líquidos y electrolitos en la orina. El páncreas controla los niveles de glucosa en la concentración; cuando la glucemia se eleva, como ocurre después de una comida rica en carbohidratos, las células beta del páncreas reaccionan con la secreción de insulina. Esta última funciona como un mensajero extracelular e informa a las células que los niveles de glucosa están incrementados. Las células que expresan receptores para insulina en su superficie, como las hepáticas, responden a este mensaje con el aumento de la captación de glucosa, lo que eleva la síntesis de glucógeno y triglicéridos y reduce la gluconeogenesis. El resumen de estos procesos se expone en la figura 1.

Cada receptor para insulina está formado por una cadena alfa y una beta, que provienen de un solo

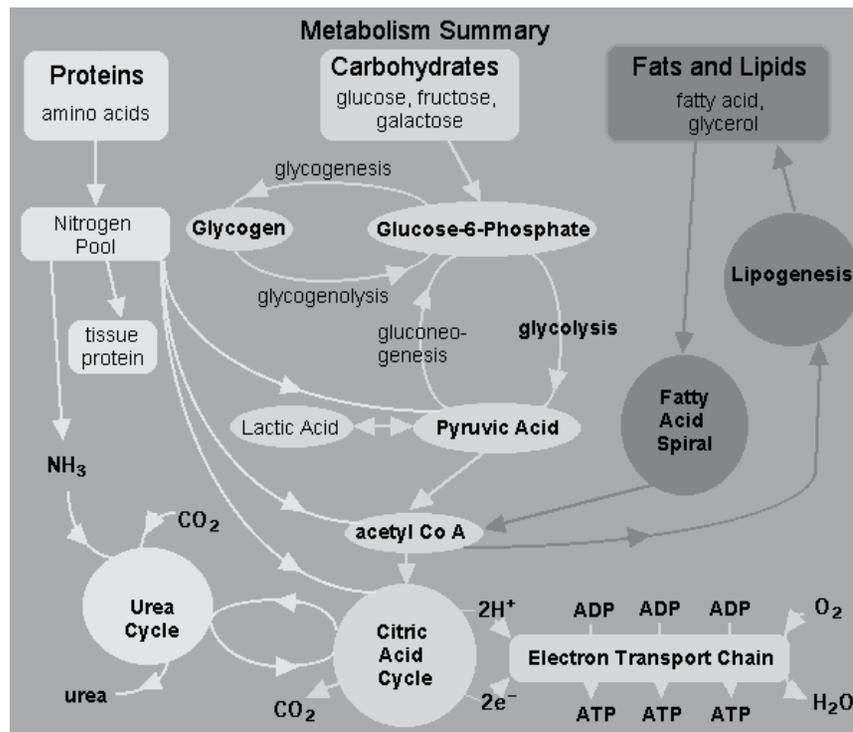


FIGURA 1. Resumen de los procesos metabólicos

Fuente: www.elmhurst.edu/.../images/590metabolism.gif

precursor proteico mediante procesamiento proteolítico. La cadena alfa es extracelular y contiene el sitio para unión con la insulina; la cadena beta está formada por una región extracelular, una sola región transmembranosa y una región citoplásmica. Las cadenas alfa y beta están unidas por enlaces disulfuro; dos de estos heterodímeros $\alpha\beta$ se mantienen juntos por enlaces disulfuro entre las cadenas alfa (Lizcano, 2002).

Por lo tanto, mientras se cree que la mayor parte de las cinasas de proteína-tirosina receptoras (RTK, que son proteínas integrales de membrana que contiene un dominio para unión de ligando y que pueden ser activadas en forma directa por factores de crecimiento y diferenciación extracelulares, como el factor de crecimiento epidérmico [EGF] y el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], o por reguladores metabólicos como la insulina) están en la superficie celular como monodímeros, los receptores para insulina se hallan como dímeros estables. Al igual que otros receptores RTK, los receptores para insulina están inactivos en ausencia de ligando.

Los trabajos recientes sugieren que el dímero receptor para insulina se une con una sola molécula de insulina. Esto produce una recolocación de los dominios de unión con ligandos en el exterior de la célula, lo que a su vez hace que los dominios cinasa de tirosina del interior de la célula se aproximen entre sí. La yuxtaposición de los dominios cinasa da lugar a la transautofosforilación y a la activación del receptor.

La mayoría de los RTK posee sitios para autofosforilación que reclutan en forma directa proteínas de señalización con dominios SH2. El receptor para insulina es una excepción a esta regla general porque se relaciona con una pequeña familia de proteínas de acoplamiento, llamada sustrato del receptor para insulina (IRS).

A su vez, los IRS suministran sitios para la unión de proteínas de señalización que contienen dominio SH2. Después de la unión con el ligando

y de la activación por cinasa, el receptor fosforila su propia tirosina 960, que luego forma un sitio de unión para los dominios de unión con fosfotirosina (PTB) de los sustratos del receptor para insulina (Pawson, 2004).

El exceso de glucosa que captan las células musculares y hepáticas se almacena en forma de glucógeno. La síntesis de glucógeno se lleva a cabo por acción de la sintasa de glucógeno, una enzima que se desactiva con la fosforilación en los residuos de serina y treonina. La cinasa-3 de la sintasa de glucógeno (GSK-3) se identificó como un regulador negativo de la sintasa de glucógeno; a su vez, la GSK-3 se desactiva después de la fosforilación de PKB. Por lo tanto, la activación de la vía de cinasa-3 de PI-PKB como reacción a la insulina conduce a un descenso de la actividad de la cinasa de glucógeno. La activación de la fosfatasa 1 de proteína, una enzima cuya función conocida es desfosforilar la sintasa de glucógeno, contribuye aún más a la activación de la sintasa de glucógeno (Saltiel, 2001).

A pesar de que existen diversas opiniones en cuanto a su origen, la mayoría de los autores coinciden en que su causa es neuropática (Karavanaki, 1994; Cahill, 2001; Pittasch, 2002; McNally, 1999; Sharma, 1997). La presencia de un componente miopático ha sido comprobada histológicamente, pero son pocos los estudios que confirman esta teoría.

El tamaño de la pupila es determinado por el tono en los dos músculos opositores lisos: el de la constricción pupilar, que es producido por la acción del músculo esfínter bajo el control parasimpático, mientras que la dilatación pupilar es producida por la acción del músculo dilatador bajo el control simpático. Cualquier factor puede alterar el equilibrio en los suministros parasimpáticos y simpáticos dependiendo de varias características, como influencias genéticas, edad, estado de vigilia, condiciones e iluminación ambiental (Bremner, 2009).

En presencia de un estímulo cercano, tanto las neuronas acomodativas (que median en la contracción del músculo ciliar) como las del reflejo fotomotor (que median en la contracción del músculo del iris) del núcleo motor visceral de Edinger-Westphal, se estimulan desde niveles supranucleares. Esto origina dos eferencias neuronales preganglionares separadas para la acomodación y para el reflejo fotomotor que viajan por el nervio oculomotor al ganglio ciliar, el cual, a su vez, emite inervaciones posganglionares separadas a los músculos del cuerpo ciliar y del esfínter del iris. Las vías preganglionar y posganglionar del reflejo fotomotor usan las mismas neuronas como mediadoras de la contracción pupilar en respuesta a estímulos cercanos o lumínicos (Kardon, 1992).

Específicamente, la dilatación ocurre a través de la vía simpática por medio de fibras nerviosas simpáticas que emergen de primer, segundo y tercer orden; nervios torácicos de la médula espinal, que inervan los músculos radiales del iris por conexiones en los ganglios simpáticos, cervicales y superiores del tronco (figura 2).



FIGURA 2. Reflejo pupilar

Fuente: ocularis.es/blog/pics/reflejojupilar.jpg

Por el contrario, las fibras nerviosas parasimpáticas responsables de la constricción pupilar surgen del núcleo de Edinger-Westphal dentro del tallo cerebral e inervan los músculos circulares del iris (Demos, 2008). Estas medidas pupilares también han sido utilizadas con pruebas cardiovasculares. Las correlaciones entre las manifestaciones

oculares de la neuropatía autonómica diabética, y especialmente la neuropatía cardíaca como un factor importante de pronóstico, están descritas (Pittasch, 2002).

La disfunción nerviosa autonómica en adultos con diabetes ha sido definida como una pupila de pequeño tamaño y respuesta pupilar anómala a la luz o a la oscuridad (Karavanaki, 1994). La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una reconocida complicación de ambos tipos de diabetes mellitus, está asociada con la mayor duración de la enfermedad y puede implicar la pupila. Una manifestación pupilar de NAD es una pupila miótica, pero el mecanismo para esto no está claro a pesar de varios estudios anteriores que tienen la valoración de la función pupilar en pacientes diabéticos que utilizan ambos métodos estáticos y cinéticos (Cahill, 2001). En la diabetes mellitus varios factores pueden influir sobre la regulación del flujo sanguíneo en el ojo. Las elevaciones agudas de glucosa plasmática afectan la función celular del endotelio vascular y la contractilidad de los pericitos retinianos (figura 3) (McGinty, 1999).

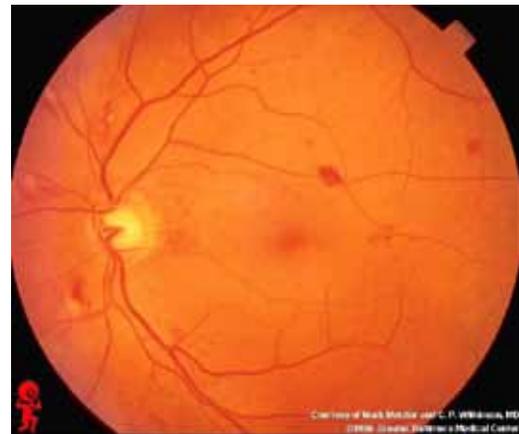


FIGURA 3. Alteraciones del fondo de ojo típicas de la retinopatía diabética

Fuente: www.redatlas.org

La retinopatía diabética (RD) es la primera causa de disminución de la agudeza visual en Estados Unidos. En Brasil se ha estimado que la mitad de los pacientes con diabetes mellitus (DM) sufre de RD y un 7,5% de ellos no pueden trabajar. El

conocimiento de los factores de riesgo que llevan a la RD y su progresión es imprescindible en la prevención de la pérdida visual por esta enfermedad.

Los estudios clínicos han demostrado que el control inadecuado de glucosa está asociado con un aumento en la severidad de la RD. El tiempo de evolución de la enfermedad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de RD, después de veinte años de DM un 60% de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen algún grado de RD. Por otro lado, la RD es raramente presente en los primeros años después del diagnóstico de DM (Preti, 2010).

En el caso del ojo humano, existen muchos datos que indican que los vasos retinianos se ven afectados por la diabetes. Un signo precoz en la diabetes es la reducción de la vasoconstricción retiniana en respuesta al oxígeno inspirado, y la reducción normal del flujo retiniano observada durante la hipoxia se ve alterada de forma progresiva en los diabéticos con retinopatía (figura 4) (Forster, 1987; Haefliger, 1992). La pulsatilidad del flujo arterial está reducida en la retinopatía leve, pero aumenta a medida que esta progresa y llega a estar por encima de lo normal cuando la retinopatía es grave (Feke, 1985).

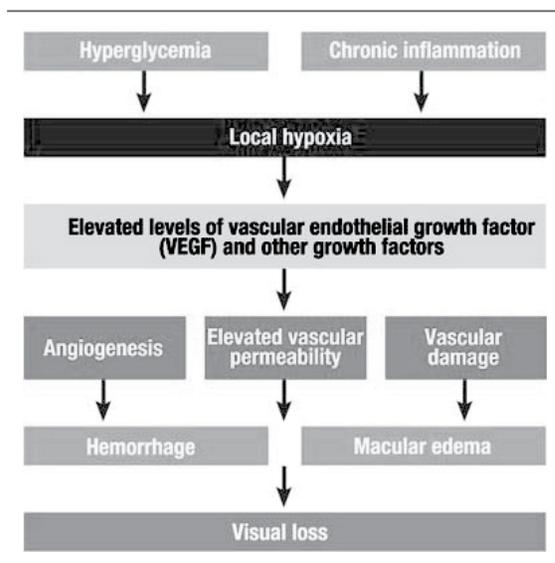


FIGURA 4. Mecanismo de la pérdida visual relacionada con la hiperglucemia y la inflamación crónica

Fuente: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828250/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-107_0075.pdf

La respuesta autorreguladora del flujo sanguíneo retiniano a un aumento de la presión intraocular también se altera progresivamente en los diabéticos (Sinclair, 1982). En estudios sobre el flujo retiniano con flujometría Doppler con láser se ha demostrado un aumento del flujo retiniano relacionado con la duración de la enfermedad y con el control metabólico, a excepción de los ojos con una ausencia de perfusión capilar marcada, en los que el flujo retiniano está reducido (Grunwald, 1996; Grunwald, 1992; Grunwald, 1993).

Es importante tener presente que se deben tener en cuenta próximos resultados en estudios clínicos para determinar si el control metabólico, los niveles de glucosa plasmática, la duración de la enfermedad y el estadio de la RD pueden afectar todos al flujo retiniano. El nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un indicador del control metabólico a largo plazo. Se sabe que la duración de la enfermedad es importante en el desarrollo de disfunción endotelial (Pieper, 1999).

En los ojos humanos, Grunwald (1987) describió que los niveles normales de glucemia conseguida tras la inyección de insulina reducía el flujo retiniano, y que el efecto era mayor en los pacientes con una corta duración de la enfermedad. Para entender un poco mejor cuál es la relación entre el flujo vascular y el endotelio, es importante destacar que el endotelio vascular es una monocapa confluyente de células romboidales planas, que cubren la superficie de la íntima de todos los vasos sanguíneos.

Antes se pensaba que se trataba de una barrera pasiva, pero ahora se sabe que esta capa participa de forma activa en la regulación vasomotora. En las últimas décadas se ha reportado que el endotelio desempeña un papel en el tono vasomotor, en la coagulación, en la estructura vascular y en la respuesta inmunitaria (Orgul, 1995).

Desde hace tiempo se reconoce la importancia del endotelio vascular como barrera selectiva de intercambio entre la sangre y el tejido, y como

barrera funcional en el cerebro y en la retina. En enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o la hipertensión se ha podido demostrar una disfunción endotelial, que podría también estar presente en algunos trastornos oculares (Chakravarthy, 1997).

Las barreras hematoencefálicas y hematorrelinianas impiden el paso de sustancias vasoactivas circulantes no liposolubles hacia el músculo liso vascular. Las células endoteliales vasculares también inactivan sustancias vasoactivas como norepinefrina, serotonina, bradicinina y adenosina, además de convertir el precursor inactivo angiotensina I en angiotensina II. Como consecuencia de esto, muchos de los fármacos de acción directa sobre el músculo liso vascular solo actúan en los vasos retinianos cuando se inyectan en el vítreo en vez de por vía intravascular. Además, los fármacos administrados por vía sistémica pueden ejercer un efecto sobre los vasos enfermos con un endotelio dañado, pero no en los vasos sanos.

El endotelio regula el tono vascular a través de la liberación de agentes vasoactivos potentes. Las células endoteliales sintetizan prostaciclina (PGI₂) a partir de ácido araquidónico; la PGI₂ es un vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria (Moncada, 1979).

La óxido nítrico sintetasa (NOS), la enzima implicada en la síntesis del óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina, está presente en las células endoteliales vasculares de la retina y en el endotelio vascular de la uvea (Chakravarthy, 1995; Meyer, 1999; Yamamoto, 1993).

La estimulación de receptores muscarínicos endoteliales induce la liberación de NO, que activa la guanilato ciclasa en el músculo liso vascular, causando un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) y relajación (Moncada, 1979, 1988; Furchtgott, 1983).

El efecto vasodilatador de la acetilcolina depende de que el endotelio vascular esté intacto. Además,

el endotelio vascular presenta capacidad para sintetizar péptidos vasoactivos, las endotelinas (ET), una familia de péptidos de veintidós aminoácidos, de la cual la ET-1 y ET-3 se asocian con los vasos sanguíneos del ojo (Chakravarthy, 1994; Yanagisawa, 1988).

Una vez liberadas a partir de las células endoteliales vasculares, las ET interactúan con los receptores ETA y ETB, cuya presencia se ha detectado en el músculo liso vascular de los vasos sanguíneos retinianos y coroides, así como en los pericitos retinianos en cultivo (McDonald, 1995; Stitt, 1995).

La estimulación de los receptores ETA y ETB localizados en el músculo liso vascular origina una vasoconstricción, mientras que la activación de los receptores ETB localizados en el endotelio vascular produce relajación vascular al inducir la formación de NO y prostaciclina (Haynes, 1998; Kiel, 2000; Masaki, 1991).

CONCLUSIONES

En enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o la hipertensión se ha podido demostrar una disfunción endotelial, que podría también estar presente en algunos trastornos oculares. Recientemente estos hallazgos permiten la realización de nuevas investigaciones en torno a agentes vasoactivos, con el objetivo de aumentar de forma selectiva la presión de perfusión de varios lechos vasculares del ojo, en un intento por preservar la función visual mediante la prevención de agresiones isquémicas.

En los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica pupilar, la respuesta de la pupila al estímulo luminoso es anormalmente lenta, además de presentar una disminución del diámetro pupilar en la oscuridad y de la capacidad de la pupila para mantener la miosis ante el estímulo luminoso; esto explica el hecho de que la inervación de la pupila es exclusivamente autonómica.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad cuyo diagnóstico y control deben realizarse básicamente desde la atención primaria en salud y, por lo tanto, desde ella deberían diseñarse y dirigir todas las intervenciones a realizar en los pacientes diabéticos, siempre con el soporte de la atención especializada en optometría. Para ello es imprescindible facilitar los recursos necesarios en este ámbito, con el fin de poder llevar a cabo correctamente sus objetivos.

La mayoría de los estudios realizados en ojos humanos indican que el efecto sobre el flujo sanguíneo retiniano es pequeño en pacientes con diabetes inicial bien controlada aunque, en este estadio, se pueden observar algunos efectos en la reactividad de los vasos retinianos. A medida que la retinopatía progresa, se produce un aumento gradual del flujo retiniano hasta que la ausencia de perfusión de los capilares se hace prominente.

En la pupila del diabético se afecta tanto la anatomía como la inervación autonómica del iris. El diagnóstico es clínico, de ahí la importancia de realizar un buen examen del sistema pupilomotor y del fondo de ojo en la consulta optométrica.

REFERENCIAS

- Beth, A. (1987). Adrenergic Alpha 1 and Alpha 2 Binding Sites Are Present in Bovine Retinal Blood Vessels. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 28, 1741-1746.
- Bourgon, P. (1978). Cholinergic Supersensitivity of the Iris Sphincter in Adie's Tonic Pupil. *American Journal of Ophthalmology*, 85, 373-7.
- Bremner, F. (2009). Pupil Evaluation as a Test for Autonomic Disorders. *Clinical Autonomy Research*, 19, 88-101.
- Cahill, M. (2001). Pupillary Autonomic Denervation with Increasing Duration of Diabetes Mellitus. *British Journal Ophthalmology*, 85, 1225-1230.
- Cannon, W. B. (1939). A Law of Denervation. *American Journal of Medical Science*, 198, 737.
- Chakravarthy, U. (1994). Immunoreactive Endothelin Distribution in Ocular Tissues. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35(5).
- Chakravarthy, U. (1995). Nitric Oxide Synthase Activity and Expression in Retinal Capillary Endothelial Cells and Pericytes. *Current Eye Research*, 14, 285.
- Demos, K. (2008). Human Amygdala Sensitivity to the Pupil Size of Others. *Cerebral Cortex*, Dec; 18(27), 29-2734.
- Ewing, D. J. (1973). Vascular Reflexes in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Lancet*, 2, 1354-6.
- Ewing, D. J. (1978). Immediate Heart Rate Response to Standing: a Simple Test for Autonomic Neuropathy. *British Medical Journal*, 1, 145-7.
- Fealey, R. D. (1993). Management of Orthostatic Hypotension. In Low, P. (Ed). *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. Boston: Little, Brown.
- Feke, G. T. (1985). Retinal Circulatory Changes Related to Retinopathy Progression in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*, 92, 1517.
- Forster, B. A. (1987). Adrenergic Alpha and Alpha 2 Binding Sites are Present in Bovine Retinal Blood Vessels. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 28, 1741.
- Furchgott, R. F. (1983). Role of Endothelium in Responses of Vascular Smooth Muscle. *Circulation Research*, 53, 557.
- Grunwald, J. E. (1987). Effect of an Insulin-induced Decrease in Blood Glucose on the Human Diabetic Retinal Circulation. *Ophthalmology*, 94, 1614.
- Grunwald, J. E. (1996). Retinal Haemodynamics in Patients with early Diabetes Mellitus. *British Journal Ophthalmology*, 80, 327.
- Haefliger, I. O. (1992). Nitric Oxide and Endothelin-1 are Important Regulators of Human Ophthalmic Artery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 33(7).
- Haynes, W. G. (1998). Endothelin as a Regulator of Cardiovascular Function in Health and Disease. *Journal Hypertens*, 16, 1081.
- Hreidarsson, A. B. (1982). Pupil Size in Insulin-dependent Diabetes. Relationship to Duration, Metabolic control and Long-term Manifestations. *Diabetes*, May; 31(5 Pt. 1): 442-8.
- Huxley, V. H. (1988). Physiological Regulation of Capillary Permeability. *Journal Reconstruction Microsurgery*, 4, 34.
- Jacobson, D. M. (1990). Pupillary Responses to Dilute Pilocarpine in Preganglionic 3rd Nerve Disorders. *Neurology*, 40, 804-808.
- Jacobson, D. M. (1998). Comparison of Cholinergic Supersensitivity in Third Nerve Palsy and Adie's Syndrome. *Journal of Neuroophthalmology*, 18, 171-175.
- Karavanaki, K. (1994). Pupil Size in Diabetes. *Archives of Disease in Childhood*, 71, 511-515.
- Kardon, R. H. (1992). Pupil Perimetry. *Current Opinion Ophthalmology*, Oct; 3(5), 65-70.
- Kiel, J.W. (2000). Endothelin Modulation of Choroidal Blood Flow in the Rabbit. *Exp Eye Research*, 71, 543.

- Lanting, P. et al. (1988). Pupillary Light Reflex and Quantitative Sensory and Motor Neural Function Tests in Diabetic Patients. *Journal of Neurology*, 235, 245-7.
- Lizcano J. M. (2002). The Insulin Signaling Pathway. *Current Biology*, 12, 236-238.
- Loewenfeld, I. E. (1967). The Tonic Pupil: A Re-evaluation. *American Journal of Ophthalmology*, 63, 46-87.
- Low, P. A. (1996). Diabetic Autonomic Neuropathy. *Sem. Neurol.*, 16, 143-51.
- Masaki, T. (1991). Molecular and Cellular Mechanism of Endothelin Regulation: Implications for Vascular Function. *Circulation*, 84, 1457.
- McDonald, D. M. (1995). Characterization of Endothelin A (ETA) and Endothelin B (ETB) Receptors in Cultured Bovine Retinal Peicytes. *Investigative Ophthalmology & Vision Science*, 36, 1088.
- McGinty, A. (1999). Effect of Glucose on Endothelin 1 Induced Calcium Transients in Cultured Bovine Retinal Pericytes. *Journal of Biology Chemical*, 274, 25250.
- McNally, P. G. (1999). Sudden Death in Type-1 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism - Journal Information*, 1, 151-158.
- Meyer, P. (1999). Localization of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Porcine Ocular Tissues. *Current Eye Research*, 18, 375.
- Moncada, S. (1979). Pharmacology and Endogenous Roles of Prostaglandins Endoperoxides Tromboxane A2 and Prostacyclin. *Pharmacology Research*, 30, 293.
- Moncada, S. (1979). The Role of Prostacyclin, *Vascular Tissue*, Jan; 38(1), 66-71.
- Moncada, S. (1988). Endothelium Derived Relaxing Factor: Identification as Nitric Oxide and Role in the Control of Vascular Tone and Platelet Function. *Biochemical Pharmacology*, 37, 2495.
- Neffenegger, J. (1994). Diabetes Mellitus, Practice of Ophthalmology. Alberts & Jakobiec. *Philadelphia*, 5, 2925.
- Orgul, S. (1995). Physiology of Blood Flow Regulation and Mechanism Involved in Optic nerve Perfusion. *Journal Glaucoma*, 4, 427.
- Pawson, T. (2004). Specificity in Signal Transductions: From Phosphotyrosine-SH2 Domain Interactions to Complex Cellular Systems. *Cell*, 116, 191-203.
- Pfeifer, M. A. (1982). Quantitative Evaluation of Sympathetic and Parasympathetic Control of Iris Function. *Diabetes Care*, 5, 518-28.
- Pieper, G. M. (1999). Enhanced, Unaltered and Impaired Nitric Oxide-mediated Endothelium Dependent Relaxation in Experimental Diabetes Mellitus: Importance of Disease Duration. *Diabetología*, 42, 204-213.
- Pittasch, D. (2002). Pupil Signs of Sympathetic Autonomic Neuropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, Sept; 25(9): 1545-50.
- Preti, R. C. (2010). Relationship between Diabetic Retinopathy Severity and the Timespan between the Endocrinopathy Diagnosis and the First Ophthalmic Examination. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 73(3), 240-243.
- Reiber, E. (1991). *Directrices para el desarrollo de un programa nacional para la Diabetes Mellitus*, OMS. Ginebra.
- Saltiel, A. R. (2001). Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414: 799-806.
- Sharma, S. (1997). Correlation of the Pilo-pupil Ratio Average, a New Test for Autonomic Denervation, to the Severity of Diabetic Retinopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 32, 170.
- Smith, S. A. (1986). A Simple Diagnostic Test for Papillary Abnormality in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 3, 38-41.
- Smith, S. E. (1978). Pupillary Signs in Diabetic Autonomic Neuropathy. *British Medical Journal*, 2, 924-297.
- Smith, S. E. (1983). Reduced Pupillary Light Reflexes in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetología*, 24, 330.
- Utsumi, T. (1990). Corneal Permeability in Patients with Tonic Pupil Re-evaluation of its Cholinergic Super-sensitivity. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology*, 10, 52-5.
- Yip, C. (2003). Three Dimensional Structural Interactions of Insulin and its Receptor. *Journal Biology Chemistry*, 278, 27329-27332

Recibido: 27 de enero del 2011

Aceptado: 8 de septiembre del 2011

CORRESPONDENCIA

Héctor Pérez

hhperez@unisalle.edu.co