

M^a Isabel Melchor Lacleta

Valoración de la capa de fibras
nerviosas de la retina en pacientes
con diabetes mellitus tipo 2
mediante Tomografía de
Coherencia Óptica

Departamento

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es

García Martín, Elena
Gil Arribas, Laura M^a

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**VALORACIÓN DE LA CAPA DE
FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA
EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 MEDIANTE
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA**

Autor

M^a Isabel Melchor Lacleta

Director/es

García Martín, Elena
Gil Arribas, Laura M^a

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2018

Tesis Doctoral

VALORACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Doctoranda: Isabel Melchor Lacleta

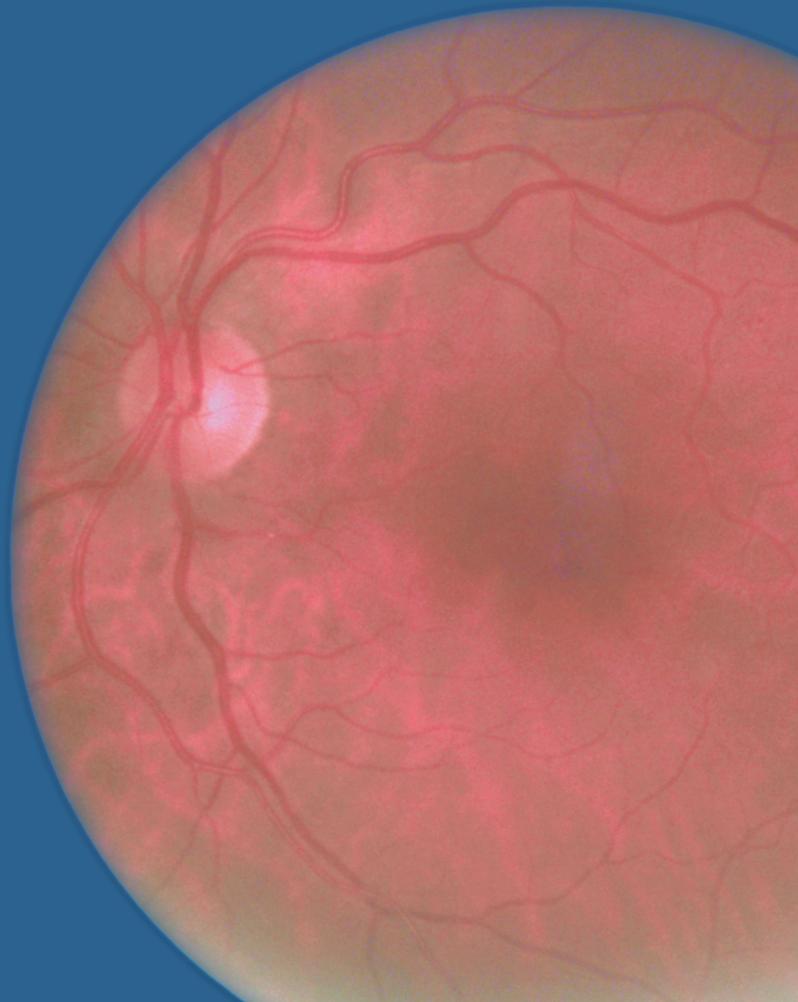
Directoras de tesis:
Elena García Martín.
Laura Gil Arribas.

Universidad de Zaragoza.
Facultad de Medicina.
Departamento de
Cirugía, Ginecología
y Obstetricia.



1542

Universidad
Zaragoza





Universidad
Zaragoza

**Valoración de la capa de fibras nerviosas
de la retina en pacientes con Diabetes
Mellitus tipo 2 mediante Tomografía de
Coherencia Óptica**

TESIS DOCTORAL

Doctoranda:

Isabel Melchor Lacleta

Directoras de tesis:

Elena García Martín.

Laura M^a Gil Arribas.

**Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina.
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia.**

Universidad de Zaragoza
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología
Servicio de Oftalmología. Servicio de Endocrinología y Nutrición.

**Trabajo de investigación presentado por la Licenciada en Medicina,
especialista en Endocrinología y Nutrición, Isabel Melchor Lacleta,
para optar al grado de doctora.**

DIRECTORES:

Dra. Elena García Martín

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Laura M^a Gil Arribas

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

D^a. ELENA GARCIA MARTIN, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y profesora asociada de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado **“Valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 mediante Tomografía de Coherencia Óptica”** que presenta **ISABEL MELCHOR LACLETA**, Licenciada en Medicina, para optar al **GRADO DE DOCTORA**, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 2 de noviembre de 2017.



Fdo. Dra. Elena García Martín

D^a. LAURA GIL ARRIBAS, Doctora en Medicina y Cirugía, facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, y colaboradora docente extraordinaria de la Universidad de Zaragoza.

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**Valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 mediante Tomografía de Coherencia Óptica**” que presenta **ISABEL MELCHOR LACLETA**, Licenciada en Medicina, para optar al **GRADO DE DOCTORA**, fue realizado bajo mi dirección, se ajusta al proyecto de tesis presentado con anterioridad y doy mi autorización para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza, a 2 de noviembre de 2017.



Fdo. Dra. Laura M^a Gil Arribas

AGRADECIMIENTOS

La culminación de esta tesis doctoral no sólo es fruto de mi esfuerzo personal, sino de la ayuda de muchas personas, tanto en lo profesional como en lo personal. Con estas líneas quisiera mostrar mi agradecimiento a todas ellas.

A Miguel, por ser fuente inagotable de ánimo, ayuda y amor.

A Irene, confidente, amiga, hermana. Me apoyas en todas mis empresas con el mayor de los entusiasmos, me aconsejas con las más precisas palabras.

A mi padre, por comprenderme, acompañarme y apoyarme durante todos mis estudios y mi vida entera. Mi carrera como médico no habría sido lo mismo sin ti.

A mi madre, por su capacidad infinita de quererme, escucharme y hacer que todo parezca más fácil.

A Elena y Laura, por su excepcional labor como Directoras de Tesis. No habría sido posible embarcarme en este proyecto oftalmológico sin vuestra tutela, vuestro empuje y vuestra ayuda.

A Sofía y Elisa, por su inmensa paciencia al explicarme el manejo de los equipos de exploración visual que he usado en este trabajo.

A todas las personas con diabetes que se prestaron a colaborar en este trabajo. Ellos son el motivo fundamental que nos debe animar a seguir ampliando conocimientos en el campo de la diabetes.

A todos los familiares y amigos que, altruistamente, me prestaron su tiempo para formar parte del estudio.

A todos los miembros del servicio de Endocrinología del Hospital Miguel Servet, con los que he compartido durante los últimos años mis ilusiones, mi trabajo y mi esfuerzo. Gracias por enseñarme y hacer que me divierta mientras descubría las alegrías y también los sinsabores de la medicina, por ser amigos además de compañeros. En particular gracias a Javier, por animarme insistentemente a finalizar este proyecto; y a Paloma, Marisa, Marta y Patricia, por su colaboración activa en la búsqueda de pacientes.

A Paloma, del centro de especialidades de San José, no sólo por su paciencia que permitió llevar a cabo el reclutamiento de pacientes, sino también por haberme brindado su confianza, su apoyo y su amistad.

A todos mis amig@s, que consiguieron darme el afecto necesario para disfrutar del día a día, y además aguantarme y animarme. Gracias por estar a mi lado, no sólo en los buenos momentos. Especialmente a Sara, que me acogió en su casa durante unos días en lo que parecía recta final, y a Javi, Marta y Andrea, por sus sabios consejos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	9
ABREVIATURAS	15
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	17
INTRODUCCIÓN	19
1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES	19
2. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES	20
3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS	22
3.1. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 1 (DM1)	22
3.2. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2)	22
3.2.1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2 (DM2)	24
4. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES	25
4.1. La retinopatía diabética	27
4.1.1. Etiopatogenia de la retinopatía diabética	27
4.1.2. Factores que influyen en la aparición y progresión de la retinopatía diabética	30
4.1.3. Diagnóstico y screening de retinopatía diabética	31
5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	32
5.1. Objetivos de control metabólico	32
5.2. Aproximación a los fármacos antidiabéticos	32
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	35
1. LA RETINA COMO EXTENSIÓN ESPECIALIZADA DEL SISTEMA NERVIOSO	35
1.1. Estructura de la retina	35
1.2. La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y el nervio óptico	38
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	39
CAPÍTULO 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE ESTUDIO	43
HIPÓTESIS	45
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	47
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	49
1. TIPO DE ESTUDIO	51
2. SUJETOS DE ESTUDIO	51

3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	53
4. PROTOCOLO EXPLORATORIO	53
4.1. Evaluación endocrinológica.....	53
4.2. Evaluación oftalmológica	54
4.2.1. Exploración ocular funcional.....	55
4.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida con el optotipo ETDRS (MAVC)	55
4.2.1.2. Sensibilidad al contraste	56
4.2.1.3. Evaluación de la visión cromática	58
4.2.1.4. Evaluación del campo visual	61
4.2.2. Exploración ocular estructural mediante tomografía de coherencia óptica	65
4.2.2.1. Tomografía Óptica Computarizada con el sistema <i>Fourier Domain Spectralis</i>	67
4.2.2.2. Tomografía Óptica Computarizada con el sistema <i>Swept Source DRI Triton OCT</i> ...	71
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
6. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	77
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	81
1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN.....	83
2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	84
2.1. Presencia de patología microvascular o macrovascular asociada.....	84
2.2. Variables clínicas: Evaluación de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular .	85
2.2.1. Tabaquismo	85
2.2.2. Hipertensión Arterial.....	85
2.2.3. Dislipemia.....	86
2.2.4. Obesidad	87
2.2.5. Microalbuminuria	87
2.3. Variables clínicas: duración de la enfermedad y control metabólico de la muestra de pacientes diabéticos	87
2.4. Tratamiento para la diabetes	88
2.5. Antecedentes quirúrgicos de cataratas.....	89
3. PRUEBAS DE FUNCIÓN VISUAL: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2.....	89
4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA RETINA: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2	90
5. CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO DM2 Y LA EXPLORACIÓN VISUAL	98
6. ESTUDIO DE SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL ÁREA MACULAR (OCT TRITON): ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2	98

7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE SUBGRUPOS DENTRO DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2	100
7.1. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el tratamiento con insulina en el grupo DM2.....	100
7.2. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el control metabólico en el grupo DM2	104
7.3. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de microalbuminuria en el grupo DM2.....	109
7.4. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de HTA en el grupo DM2	115
7.5. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la duración de la enfermedad en el grupo DM2.....	115
7.6. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes en el grupo DM2.....	121
7.7. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el tabaquismo en el grupo DM2.....	127
7.8. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia o no de sobrepeso u obesidad en el grupo DM2.....	133
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	139
1. CONSIDERACIONES SOBRE EL ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA CFNR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON OCT	141
2. CONSIDERACIONES SOBRE LA FUNCIÓN VISUAL EN DIABETES TIPO 2 SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA	143
3. CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	143
3.1. Acerca de la selección de la muestra	143
3.2. Acerca del protocolo exploratorio	144
4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS	145
4.1. Acerca de la descripción de la muestra.....	145
4.2. Estimaciones sobre el estudio de la función visual en diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética en comparación con el grupo control	145
4.2.1. Consideraciones sobre el estudio de la mejor agudeza visual corregida (MAVC)	145
4.2.2. Consideraciones sobre el estudio de la sensibilidad al contraste	145
4.2.3. Consideraciones sobre el estudio de la visión cromática	146
4.2.4. Consideraciones sobre el estudio de la campimetría.....	147
4.3. Consideraciones sobre el estudio estructural de la retina en diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética en comparación con el grupo control	148
4.3.1. Área macular. Estudio con OCT Spectralis y OCT Triton y análisis de segmentación macular con OCT Tritón	148

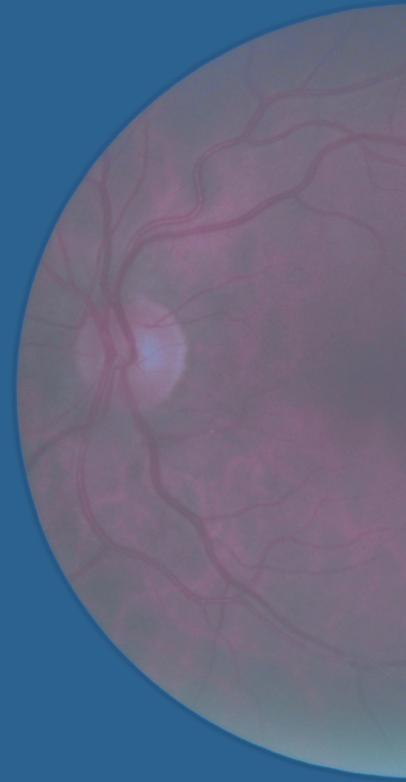
4.3.2. Área peripapilar. Estudio del espesor de la retina y de las capas internas de la retina con OCT Spectralis y Triton	155
4.3.3. Estudio de la coroides	161
4.4. Consideraciones sobre el estudio de correlación y de asociación entre las características clínicas del grupo con diabetes tipo 2, y la exploración visual	164
4.4.1. Consideraciones sobre el estudio de correlación y asociación entre las características clínicas de la diabetes y las pruebas de función visual	164
4.4.2. Consideraciones sobre el estudio de correlación y de asociación entre las características clínicas de la diabetes y el estudio con tomografía de coherencia óptica	168
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	175
CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA	179

ABREVIATURAS

AAO	Academia Americana de Oftalmología (<i>American Academy of Ophthalmology</i>)
Ac	Anticuerpo
ADA	Asociación Americana de la Diabetes
ADO	Antidiabético oral
ANR	Anillo Neuroretiniano
ASB	Apostilbios
CEICA	Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón
CFNR (RNFL)	Capa de fibras del nerviosas de la retina (<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>); referido a la aplicación Glaucoma del tomógrafo Spectralis.
CLV	Corrected Loss Variance, varianza de pérdidas corregida
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CPG	Ciclos por grado
CSM	Índice de la morfología de la excavación (<i>Cup Shape Measure</i>)
CSV	<i>Contrast Sensitivity Vision</i>
CV	Campo Visual
CVR	<i>Color Vision Recorder</i>
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMCV	Desviación media del Campo Visual
DPP4	Dipeptidil peptidasa 4
DRI	<i>Deep Image Range</i> , rango de imagen profundo
DS	Desviación estándar
EDI	<i>Enhanced-depth-imaging</i> (imagen de profundidad mejorada). Sistema incluido en algunos OCT de dominio espectral para la mejora de la adquisición de imágenes de las capas externas de la retina y coroides.
EM	Edema macular
ETDRS	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
GAD	Ácido Glutámico decarboxilasa
GCL	Capa de las células ganglionares (<i>Ganglion Cell Layer</i>)
GIP	Péptido intestinal vasoactivo
GLP-1	Péptido similar a glucagón tipo 1
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i> (lipoproteínas de alta densidad)
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de Confianza
ILM	Membrana limitante interna (<i>Internal Limiting Membrane</i>)
IMC	Índice de masa corporal
Índice N/T	Índice nasal/temporal.
INL	Capa nuclear interna o granular interna (<i>Inner Nuclear Layer</i>)
IPL	Capa plexiforme interna (<i>Inner Plexiform Layer</i>)
IRBP	<i>Interstitial retinol-binding protein</i> (proteína de unión al retinoide intersticial)
IRMA	<i>Intraretinal Microvascular Abnormality</i> (anormalidades microvasculares intrarretinianas)

IS/OS	Unión de segmentos internos y externos de los fotorreceptores
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i> , (lipoproteínas de baja densidad)
LOCS III	<i>Lens Opacities Classification System III</i> (sistema de clasificación de opacidad de lentes)
LV	<i>Loss Variance</i> , varianza de pérdidas
MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
MD	Defecto medio (<i>mean defect</i>)
MDI	Múltiples dosis de insulina
MS	Sensibilidad media (<i>mean sensibility</i>)
NO	Nervio óptico
OCT	Tomografía de coherencia óptica. Tomógrafo de coherencia óptica
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONL (IS)	Capa nuclear o granular externa (<i>Outer Nuclear Layer</i>) (<i>Inner Segments</i>)
OPL	Capa plexiforme externa (<i>Outer Plexiform Layer</i>)
OS	Capa de las células fotorreceptoras (<i>Outer Segments</i>)
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PEDF	<i>Pigment epithelial derived factor</i> (factor derivado del epitelio pigmentario)
PGAs	Productos de glicosilación avanzada
PMB	Haz papilomacular (<i>papilomacular bound</i>)
RD	Retinopatía diabética
RF	<i>Reliability factor</i> , factor de fiabilidad
RNFL-N	Referido a la aplicación Axonal del OCT Spectralis
RPE	Epitelio pigmentario de la retina (<i>Retinal Pigment Epithelium</i>)
SD-OCT	<i>Fourier Domain o Spectral Domain OCT</i> (OCT de dominio espectral)
SGLT2	Cotransportador de Sodio - Glucosa tipo 2
SITA	<i>Swedish Interactive Thresholding Algorithm</i> (Algoritmo de umbral interactivo sueco)
sLV o PSD	<i>Square Loss Variance</i> , desviación estándar respecto al patrón
SS-OCT	<i>Swept Source OCT</i> (OCT de barrido)
TD-OCT	<i>On Time Domain OCT</i> (OCT de dominio tiempo)
TJ	<i>Tight Junctions</i> . Uniones estrechas entre las células de un epitelio que conforman una barrera impermeable al paso de sustancias
TNT	Método de análisis de progresión <i>Threshold Noiseless Trend</i> en campimetría visual.
TOP	<i>Tendency Oriented Perimetry</i> (campimetría visual orientada por tendencias)
TSNI	Cuadrantes de la CFNR (temporal, superior, nasal, inferior)
TTOG	Test de tolerancia oral de glucosa
VEGF	<i>Vascular endothelial grown factor</i> (factor de crecimiento vascular del endotelio)

CAPÍTULO 1.
INTRODUCCIÓN Y
JUSTIFICACIÓN
DEL TEMA



INTRODUCCIÓN

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

En el año 2006, la Asamblea General de las Naciones Unidas definió la diabetes como “enfermedad crónica, debilitante y costosa que tiene graves complicaciones, conlleva grandes riesgos para las familias, los Estados Miembros y el mundo entero” (1). La Organización de Naciones Unidas (ONU) destacaba así el impacto mundial de esta enfermedad, siendo la primera vez que reconocía que una enfermedad no contagiosa representa una grave amenaza para la salud mundial, al igual que las epidemias de enfermedades infecciosas como la malaria, la tuberculosis y el VIH/SIDA.

El envejecimiento de la población, junto con una gran variedad de factores derivados del actual estilo de vida en los países desarrollados, ha originado un aumento en la prevalencia de muchas enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes mellitus (DM).

Se estima que en el mundo hay actualmente 415 millones de personas adultas con DM, y que esta cifra se habrá incrementado a 642 millones en el año 2040, lo que equivaldrá a uno de cada diez adultos (2).

El estudio epidemiológico más reciente e importante en España, de 2011, demostró una prevalencia de DM, ajustada por edad y sexo, del 13,80%. Casi en la mitad de los casos se trataba de DM no diagnosticada, siendo la prevalencia de DM no conocida del 6,0% (3).

Si nos referimos a Aragón, en el estudio epidemiológico de DM más importante, de 1995, la prevalencia total calculada era del 6,10%, estando el 3,0% de los casos sin diagnosticar (4). Es probable que en la actualidad estas cifras se hayan incrementado.

La enorme trascendencia de este problema de salud se acompaña de un notable impacto económico y social. A nivel mundial, se calcula que el 12,0% del gasto sanitario global va destinado a la DM (2). Según un estudio publicado en 2013, los costes directos de la DM y sus complicaciones representan el 8,20% del gasto sanitario total en España (5). Y respecto a los costes indirectos, en 2011 se estimó una cifra de 2.567 procesos de incapacidad temporal derivados de la DM (6).

Desde el punto de vista del paciente, la DM es una enfermedad sin curación definitiva que le exige un tratamiento estricto y sacrificado para evitar enfrentarse a sus complicaciones. No sólo le obliga a tomar o inyectarse fármacos, sino que además le indica cuándo y qué puede comer, y en ocasiones le provoca las desagradables y temidas hipoglucemias. Es por ello que la calidad de vida de las personas con DM se encuentra frecuentemente mermada, más en aquellos pacientes de mayor tiempo de evolución, con complicaciones y en tratamiento con insulina (7).

2. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

Aunque más adelante se explicará minuciosamente la compleja fisiopatología de la enfermedad, hay que mencionar que el concepto “diabetes mellitus” engloba un grupo de enfermedades metabólicas que típicamente se caracterizan por la hiperglucemia crónica, derivada de defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la misma o en ambas (8).

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la DM se puede clasificar en cuatro categorías fundamentales (8):

- Diabetes tipo 1 (DM1). Representa únicamente el 5-10% de casos de DM. Se caracteriza por un déficit absoluto de insulina. El origen de la misma es la destrucción de las células β productoras de insulina del páncreas. Suele ser un proceso de origen autoinmune.
- Diabetes tipo 2 (DM2). Engloba el 90% de casos de DM. Se diagnostica tradicionalmente en edades superiores a los 30 años, si bien el aumento de la obesidad infantil y juvenil está incrementando su aparición en edades cada vez más tempranas. En su origen intervienen múltiples factores, entre los cuales destacan una importante carga genética, la obesidad y el sedentarismo. La patogenia de la DM2 es compleja, pero el factor predominante es la resistencia a la acción periférica de la insulina, que puede conducir a un fallo progresivo en la secreción pancreática de la misma.
- Diabetes mellitus gestacional. Diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre de la gestación, es favorecida por los cambios hormonales del embarazo y la susceptibilidad genética, entre otros factores.
- Diabetes específicas de otros tipos. Son ejemplos la diabetes monogénica (llamada MODY por sus siglas en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*), la diabetes causada por enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística), y la diabetes causada por fármacos (inmunosupresores, glucocorticoides...).

Los tipos más comunes, que son la DM1 y la DM2, son enfermedades distintas que a menudo difieren en su presentación y evolución clínica, y cuyo abordaje terapéutico no es igual. De cara al tratamiento, es importante realizar un diagnóstico certero del tipo de DM, sin embargo, en ocasiones puede no resultar fácil. Los paradigmas clásicos de que la DM2 aparece únicamente en adultos y la DM1 en niños han dejado de ser exactos, y se pueden encontrar ambos tipos de DM a cualquier edad. Respecto a las diferencias en el tratamiento, en la DM1 se precisa siempre la administración parenteral de insulina exógena de reemplazo para regular la glucosa en la sangre, mientras que en la DM2 no siempre es así.

Sin embargo, el tratamiento de la DM2 es diferente según el paciente. Incluye muchas opciones terapéuticas, entre las que se incluyen cambios dietéticos, aumento de la actividad física, una gran variedad de fármacos orales, y tratamiento con insulina para controlar la glucemia si la enfermedad evoluciona lo suficiente.

Tanto para la DM1 como para la DM2, existen unos criterios diagnósticos para establecer la presencia de DM, que basándonos en las recomendaciones de la ADA, son los que se muestran en la tabla 1 (8).

Hemoglobina Glicosilada (HbA1C) \geq 6.5%. (La HbA1C debe haber sido determinada con un método certificado por el NGSP (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>), y con trazabilidad al método de referencia del DCCT (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)*.
Glucemia plasmática en ayunas \geq 126 mg/dl. Definiendo ayunas como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas*.
Glucemia \geq 200 mg/dl 2 horas después del Test de Tolerancia Oral de Glucosa (TTOG) (realizado con una solución que contenga 75 g de glucosa)*.
Glucemia al azar \geq 200 mg/dl junto con la presencia de síntomas clásicos de diabetes (polidipsia, poliuria, pérdida ponderal...)
*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, se deberá repetir al menos en dos ocasiones.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes.

Una vez diagnosticada la presencia de DM, se clasifica dentro de un tipo u otro según criterios clínicos, analíticos y mediante el análisis de la autoinmunidad, ya sea de forma simultánea o con posterioridad al diagnóstico de la DM.

En algunos casos, la DM2, puede permanecer asintomática durante meses o años, por lo que el 46.50% de los adultos afectados de DM están aún sin diagnosticar (2). Esto supone un verdadero reto para la Salud Pública, requiriéndose unos criterios rigurosos para el *screening* y el diagnóstico de esta enfermedad.

Existen, así mismo, unas directrices que establecen de forma concreta la frecuencia y la edad a la que comenzar a realizar estudios de detección de DM, según los factores de riesgo concretos de cada persona, encaminadas al diagnóstico precoz de la enfermedad.

En el caso sobre todo de la DM2, en que la fisiopatología se desarrolla progresivamente a lo largo de años, se ha establecido una categoría que engloba los estados previos a la DM, denominada *prediabetes*. Esta fase implica un riesgo aumentado de desarrollar DM, e incluye las siguientes situaciones (8):

- Glucemia plasmática basal: 100-125 mg/dl (estado clásicamente conocido como *glucemia basal alterada*).
- Glucemia plasmática a las 2 horas del TTOG: 140-199 mg/dl (estado conocido como *intolerancia a los hidratos de carbono*).
- Valor de HbA1C de 5.7 a 6.4 %.

3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS

Como ya se ha visto, existen dos tipos mayoritarios de DM, cuya patogenia es diferente.

3.1. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 1 (DM1)

Respecto a la DM1, es causada por una reacción autoinmune que ataca a las células- β productoras de insulina del páncreas. Como resultado, el cuerpo ya no puede producir la insulina que necesita. Las causas que provocan dicha reacción no se comprenden completamente. Es una enfermedad crónica, que puede comenzar a cualquier edad, aunque de forma más habitual en la infancia o juventud.

Como ya se ha mencionado, las personas con esta forma de DM necesitan terapia de reemplazo con insulina para controlar los niveles de glucosa.

La DM1 con frecuencia aparece bruscamente con los síntomas clásicos de polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, cansancio excesivo...

3.2. Etiología y fisiopatología de la diabetes tipo 2 (DM2)

La DM2 es el tipo más común de diabetes, y al que se refiere este estudio, por lo que va a describirse con mayor profundidad.

Generalmente ocurre en adultos, pero se ve cada vez más en niños y adolescentes. En fases iniciales de la DM2 el cuerpo es capaz de producir insulina, pero presenta resistencia a su efecto, de modo que lo compensa produciendo mayores cantidades. Con el tiempo, los niveles de insulina pueden llegar a ser insuficientes. Tanto la resistencia como la deficiencia de insulina pueden llevar a niveles de glucosa en sangre altos.

Durante mucho tiempo pueden no aparecer síntomas de ningún tipo y la enfermedad puede permanecer sin diagnosticar, pero cuando la hiperglucemia es manifiesta aparecen los mismos síntomas que en la DM1. La importancia de un diagnóstico precoz se fundamenta en que mientras la DM2 es asintomática, las alteraciones metabólicas ya están produciendo daños en el organismo. Por eso, en ocasiones los pacientes con DM2 presentan ya complicaciones en el momento del diagnóstico (2).

Los condicionantes que predisponen a una persona a desarrollar DM2 son de diversa índole. Existen unos factores de riesgo clásicos que son los siguientes (9):

- Obesidad, condicionada por la dieta, la actividad física, y otros factores como la predisposición individual y genética.

- Antecedentes familiares de primer grado de DM2.
- Antecedentes personales de diabetes gestacional y/o parto con feto macrosómico.
- Diagnóstico previo de prediabetes.
- Dislipemia.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Pertenencia a etnias de alto riesgo.

Además de estos, el análisis multivariante del estudio di@bet.es (3) mostró que la presencia de DM2 se asociaba de forma significativa a la edad y el género, siendo menos frecuente en mujeres, así como a otras variables como el bajo nivel educativo, la obesidad, especialmente abdominal, los niveles bajos de colesterol HDL y los niveles elevados de triglicéridos.

Numerosos estudios han demostrado que los mejores predictores de DM2 son la obesidad y el sobrepeso, con una correlación positiva entre el grado de obesidad y la prevalencia de la enfermedad (3,8). Es bien sabido, además, que la obesidad predispone a la resistencia periférica a la insulina y disminuye la sensibilidad de las células β a la glucosa (9).

En concreto, la distribución androide del tejido adiposo, medido por el perímetro de la cintura o la ratio cintura/cadera, comporta mayor asociación con la resistencia a la insulina que la obesidad ginecoide. La obesidad visceral, en comparación con la subcutánea o retroperitoneal, cobra especial importancia y supone el principal condicionante de la resistencia insulínica a nivel hepático (9).

Sin embargo, resulta llamativo que únicamente la tercera parte de las personas con obesidad acaba desarrollando DM2, por lo que los mecanismos implicados que vinculan ambas patologías son constante objeto de estudio (9).

Un número importante de estudios se ha centrado en el papel de la inflamación crónica como mediador común entre la obesidad y la DM2. Así, la incidencia de la enfermedad se ha correlacionado con un aumento de algunos marcadores inflamatorios, incluyendo la proteína C reactiva, la interleucina 6 (IL-6), el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el recuento de glóbulos blancos (10,11). Además, las adipoquinas, factores liberados por el tejido adiposo, estimulan la actividad inflamatoria y tienen un papel diabético directo, como inductoras de resistencia insulínica y de una apoptosis exagerada de las células β -pancreáticas productoras de insulina. Otros factores que promueven la destrucción de las células β son la hiperglucemia crónica, el exceso de ácidos grasos libres circulantes y el estrés oxidativo.

Se ha estudiado también el papel de la leptina y la adiponectina, dos citoquinas sintetizadas por los adipocitos. La obesidad e insulinoresistencia podrían asociarse a una resistencia o a un déficit de leptina. La adiponectina, en contraposición, se ha correlacionado inversamente con el riesgo de desarrollar DM2 (9).

También cabe mencionar que la dieta es un factor de riesgo modificable en el desarrollo de DM2, independientemente de la presencia de obesidad.

Respecto a la susceptibilidad genética, probablemente sea el resultado de la compleja interacción entre múltiples genes (herencia poligénica) y factores ambientales (9,12).

3.2.1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2 (DM2)

La DM2 es una enfermedad caracterizada por una primera fase de insulinoresistencia en los órganos diana, inicialmente compensada mediante la hipersecreción de insulina (con un aumento del conjunto de células β). Paralelamente, la hiperglucemia y los factores inflamatorios que se han descrito previamente generan toxicidad sobre la célula β pancreática, exacerbando dicha insulinoresistencia. Progresivamente, la incapacidad del páncreas para mantener la hiperproducción insulínica da lugar a un déficit de insulina, primero relativo y más adelante absoluto. Así, la primera fase de hiperinsulinismo va desembocando en un estado de déficit insulínico o insulinopenia, con la consecuente hiperglucemia, que genera primero el estado de prediabetes, y posteriormente la DM franca (9).

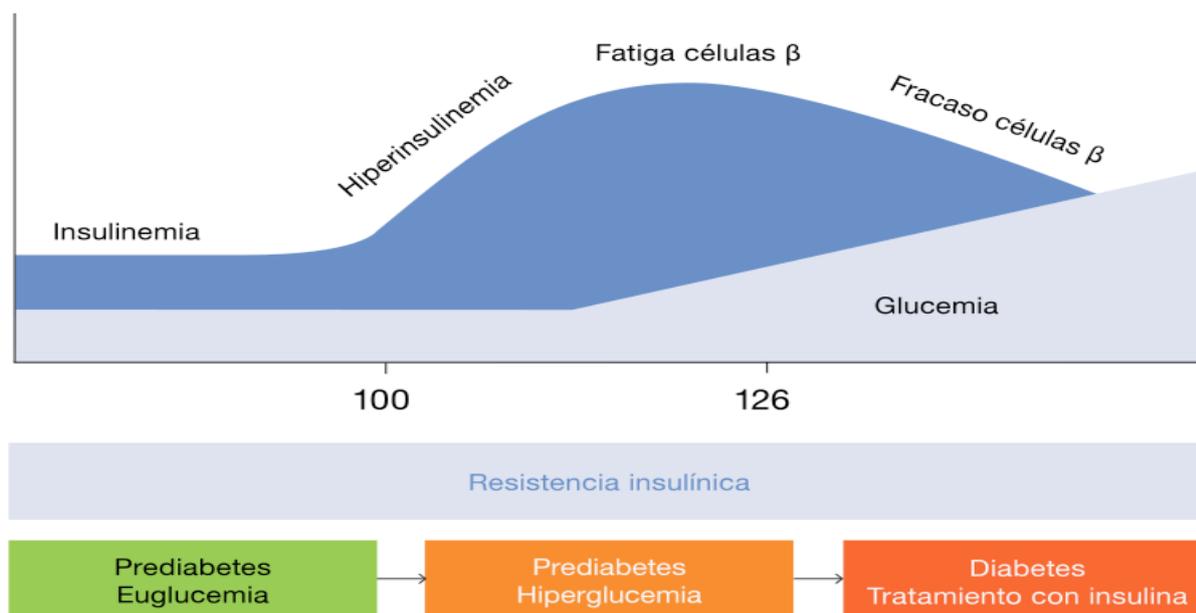


Imagen 1: Etiopatogenia de la diabetes tipo 2.

Mecanismos implicados en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2 (DM2)

- Resistencia a la insulina: La resistencia a la insulina y, en concreto, la hiperinsulinemia, probablemente constituyan los mejores predictores de la aparición de DM2. Como se ha mencionado, la obesidad tiene un papel importante produciendo resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia, junto con otros factores como la liberación de mediadores inflamatorios, como son la leptina, la resistina y el factor de necrosis tumoral α , entre otros (9).
- Alteraciones en la secreción de la insulina (imagen 1): La aparición de DM2 requiere la coexistencia de resistencia a la insulina con alteraciones en la función de las células β pancreáticas. Aunque ambas pueden ser detectadas antes del desarrollo de la enfermedad, será la afectación en la secreción de insulina lo que determine la progresión y el deterioro posterior del control glucémico. En algunos estudios realizados (13), se observan cambios progresivos en la producción de insulina en respuesta a la infusión endovenosa de glucosa o a la ingesta de hidratos de carbono. El primer cambio es una supresión del pico inicial de insulina con un aumento de la curva posterior de secreción (fase de hiperinsulinismo). En fases sucesivas, se observa un aplanamiento de la curva de secreción de insulina (fase de disfunción de la célula β).

- Alteración en el procesamiento de la proinsulina: secundariamente a la disfunción β pancreática, y como consecuencia del aumento en la demanda de secreción de insulina, el procesamiento del precursor de la insulina, la proinsulina, se vuelve también defectuoso, secretándose una mayor cantidad de proinsulina sin procesar.
- Modificaciones del sistema incretínico: El término sistema incretínico se refiere a un conjunto de hormonas, llamadas *incretinas*, que son secretadas en el tubo digestivo en respuesta a la ingesta, y cuya función es estimular la secreción de insulina. Las dos principales hormonas conocidas con efecto incretínico son el GLP-1 (*glucagon-like peptide*), secretado por las células L intestinales del íleon y el colon, y el GIP (*gastric inhibitory peptide*), secretado por las células K del duodeno y yeyuno proximal y en el sistema nervioso central (SNC). Son degradadas por la enzima DPP4 (*dipeptidil peptidasa 4*). Las incretinas producen un incremento de la secreción de insulina dependiente de glucosa en respuesta a la ingesta, que representa el 20-60% de la insulina postprandial. Presentan otros efectos positivos, como un retraso en el vaciado gástrico, una inhibición del aumento postprandial de glucagón y una estimulación de la captación hepática de glucosa, inhibiendo a su vez la neoglucogénesis. Así mismo, el GLP-1 tiene efectos a nivel central reduciendo el apetito (además de aumentar la sensación de plenitud postprandial al retrasar el vaciamiento gástrico). Se ha visto que en los pacientes con DM2 existe una reducción significativa de la secreción de GLP-1, por lo que constituye una importante diana terapéutica.
- Alteraciones en la excreción renal de glucosa: el riñón participa en la homeostasis glucídica mediante la producción de glucosa (gluconeogénesis) y mediante la reabsorción tubular de prácticamente toda la que le llega del filtrado en el glomérulo. La glucosa presente en los túbulos renales a través del filtrado es reabsorbida a través de una familia de proteínas transmembrana denominadas cotransportadores de sodio-glucosa. El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) es el mayor responsable de la reabsorción renal de glucosa, y se encuentra situado en su mayor parte en las células del epitelio del túbulo contorneado proximal. En sujetos sanos, el porcentaje de glucosa excretado es menor al 1% del total filtrado. En cambio, en los pacientes con DM2, la hiperglucemia conlleva una hiperfiltración de glucosa con el consiguiente aumento de la misma en la luz tubular. La tasa máxima de reabsorción puede ser entonces sobrepasada dando lugar a glucosuria (9). La inhibición de los cotransportadores SGLT2, con la finalidad de aumentar la excreción urinaria de glucosa como mecanismo hipoglucemiante, constituye también una diana terapéutica en el abordaje actual de la DM2 (14).

4. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

En cualquiera de los tipos de DM, a través de diversos mecanismos, la hiperglucemia mantenida de forma crónica tiene consecuencias en diferentes órganos y sistemas.

Las complicaciones crónicas derivadas de la DM se clasifican clásicamente en dos grupos:

1. La disfunción de los vasos sanguíneos de pequeño calibre de ojos, riñones y nervios que da lugar a las llamadas complicaciones microvasculares: retinopatía diabética (RD), neuropatía y nefropatía diabética.
2. La disfunción de los vasos sanguíneos de gran calibre que origina las llamadas complicaciones macrovasculares: enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica.

La neuropatía diabética es probablemente la complicación más común de la DM, apreciándose en mayor o menor grado hasta en un 50% de los pacientes (15), e incluye distintas variantes. Dentro de estas, las más frecuentes son la polineuropatía simétrica distal, principalmente sensorial, y la neuropatía autonómica. Estas son las complicaciones crónicas que más frecuentemente afectan a ambos tipos de DM, la 1 y la 2 (16,17). El origen etiopatogénico de la neuropatía diabética no está completamente definido, pero se conoce la intervención de varios factores que actúan conjuntamente.

Se ha comprobado que la mejora en el control glucémico a través de la terapia intensiva reduce la incidencia y ralentiza la progresión de la neuropatía diabética periférica (18,19), por lo que parece que la hiperglucemia juega un importante papel. Los mecanismos directos a través de los cuales la hiperglucemia daña los nervios son aún objeto de investigación, pero parece ser que a grandes rasgos pueden clasificarse en dos tipos: los de tipo vascular y los de tipo metabólico, tal y como se expone a continuación (18).

Las alteraciones vasculares podrían ser las primeras en iniciar el proceso, ya que se ha observado que algunos cambios morfológicos de los *vasa nervorum* están presentes precozmente en el curso de la enfermedad. A través de la hiperglucemia se produce una disfunción endotelial que determina un descenso en el flujo sanguíneo, con la consiguiente hipoxia para las células nerviosas. Otras alteraciones observadas en la vascularización de los nervios como consecuencia de la hiperglucemia son el engrosamiento de las paredes vasculares y la formación de neovasos. También se ha detectado una regeneración aberrante de las fibras nerviosas, formando microfascículos que pueden comprimir la luz de los vasos (18).

Respecto a los factores metabólicos condicionados por la hiperglucemia e implicados en la etiología de la neuropatía, los más importantes son los siguientes:

- La acumulación de productos de glicosilación avanzada (PGAs): Los PGAs son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, cuya producción y acumulación están favorecidas por la hiperglucemia mantenida. Los PGAs están implicados en el desarrollo de las complicaciones diabéticas microvasculares por diferentes vías, se unen a receptores celulares específicos cuya activación es proinflamatoria, disminuyen la producción de óxido nítrico, aumentan el estrés oxidativo, la permeabilidad vascular y favorecen la coagulación y la adhesión molecular, contribuyendo aún más al daño vascular (19).
- El aumento del sorbitol: Parte de la glucosa que entra en las células se metaboliza a sorbitol por la vía enzimática de la aldosa reductasa, que se encuentra especialmente estimulada en situaciones de hiperglucemia crónica. El sorbitol acumulado en las células provoca un aumento en la osmolaridad, alterando notablemente el metabolismo celular y predisponiendo al estrés oxidativo.
- El aumento del estrés oxidativo: La hiperglucemia provoca alteraciones en múltiples vías metabólicas que terminan por generar un aumento en el estrés oxidativo. Algunas de ellas son la vía de las hexosaminas, la activación de la proteinkinasa C y la vía de la polimerasa, implicada en la transcripción génica (18,20,21).

Los dos tipos de alteraciones, las de tipo vascular-isquémico y las de tipo metabólico, interaccionan de forma compleja, e interfieren con los mecanismos de reparación adecuada de las fibras nerviosas (18).

Son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de neuropatía diabética la duración de la enfermedad, el mal control de la hiperglucemia, la dislipemia, la hipertensión y el consumo de tabaco (18).

En relación con las complicaciones macrovasculares cabe mencionar el gran impacto de la enfermedad cardiovascular, que constituye la principal causa de mortalidad en individuos con DM. Tal es la magnitud, que

la incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad de origen cardiológico es de 2 a 4 veces mayor en diabéticos que en no diabéticos (22–24).

Además de las complicaciones mencionadas, existe una evidencia creciente de que la DM también se asocia a un incremento del riesgo de patologías no vasculares, como determinados cánceres, infecciones y lesiones en la piel (25,26).

4.1. La retinopatía diabética

Según la OMS, en 2002 había en el mundo 37 millones de personas con ceguera, siendo la DM la causa en el 4,80% de los casos. En España se estima que la prevalencia de ceguera en personas diabéticas está entre el 4 y el 11%, mayor que en otros países del primer mundo, donde se sitúa entre el 1 y el 5%. Dentro de las complicaciones oculares de la DM, la RD es la más común y la causa principal de ceguera en este grupo de pacientes (27). Actualmente es también la causa más frecuente de ceguera en adultos en edad laboral en los países desarrollados (28).

En las personas con DM también hay mayor prevalencia, y más temprana, de otras alteraciones oculares, como cataratas y glaucoma, pero son menos frecuentes que la RD (29).

Con respecto a la prevalencia de RD, aproximadamente el 30% de la población diabética presenta algún grado de RD y un 10% de los pacientes diabéticos sufren de una RD avanzada con serio compromiso de la visión (30). Debido al frecuente retraso en el diagnóstico, cuando se detecta la DM2 en muchos casos existe ya algún grado de RD (27).

4.1.1. Etiopatogenia de la retinopatía diabética

En la etiopatogenia de la RD intervienen tanto la hiperglucemia de forma directa como las alteraciones de las diversas vías metabólicas producidas por ella, de forma análoga a como se ha expuesto para la neuropatía diabética.

La interacción de todo ello producirá una serie de lesiones que afectan al lecho vascular situado en la retina interna, hecho que motiva que la RD sea considerada una complicación microvascular de la DM.

De forma paralela, tienen lugar un conjunto de alteraciones en las estructuras nerviosas de la retina, proceso conocido como *neurodegeneración retiniana* (30). Ambas alteraciones, las de las estructuras nerviosas y las vasculares, tienen puntos comunes en su patogenia.

Respecto a la disfunción microvascular, las primeras alteraciones morfológicas que se distinguen son el engrosamiento de la membrana basal de los vasos, la pérdida de pericitos y la ruptura de las uniones fuertes entre las células endoteliales (TJ, *tight junctions*).

La disminución del número de pericitos facilita la formación de microaneurismas y hemorragias focales en los pequeños vasos. El engrosamiento de la membrana basal, junto con el daño endotelial, condicionan un aumento de la permeabilidad, posibilitando la extravasación de líquido hacia el espacio intersticial. Como consecuencia se produce un engrosamiento de la retina y la formación de exudados duros, fase conocida como RD de base (imagen 2) (30,31).

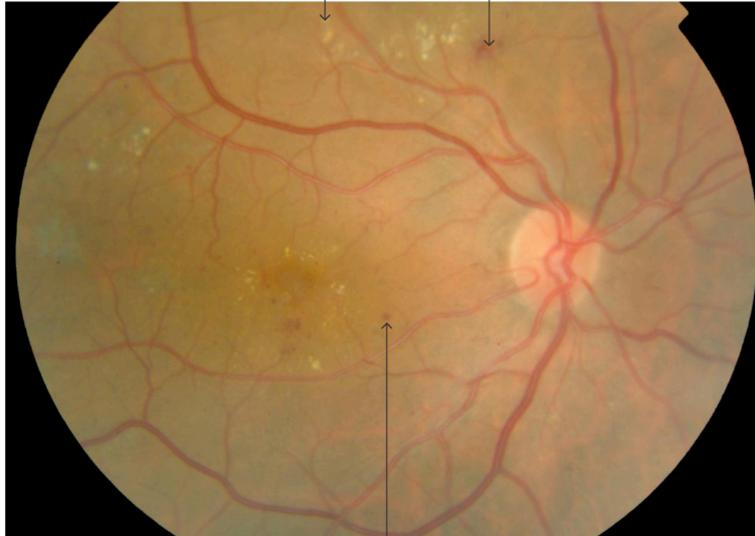


Imagen 2: Retinopatía diabética de base. Las flechas señalan las siguientes lesiones: exudados duros (arriba izquierda), una microhemorragia (arriba derecha) y un microaneurisma (abajo). Imagen extraída del Manual de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (30).

Conforme avanza la RD, se producirá también una pérdida de células endoteliales, favoreciendo la trombosis y la adhesión de leucocitos a la pared vascular dañada. Como resultado, se puede ocluir literalmente la luz del capilar, originando una situación de hipoxia en la retina adyacente. En esta fase podrán apreciarse en el examen oftalmoscópico exudados blandos o algodinosos, que reflejan áreas de la retina infartadas, así como anomalías en la microcirculación intrarretiniana (conocidas por sus siglas en inglés IRMA, *Intraretinal Microvascular Abnormality*). Estas lesiones caracterizan la denominada RD preproliferativa (imagen 3).

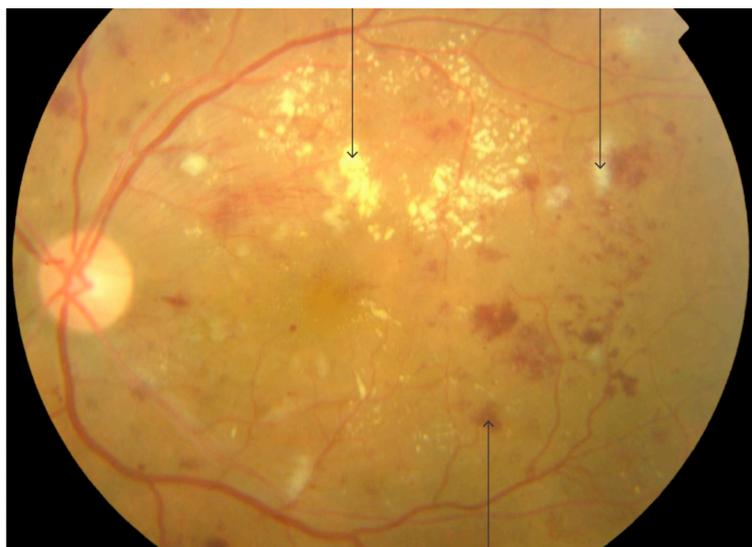


Imagen 3: Retinopatía diabética preproliferativa. Las flechas superiores señalan exudados duros (izquierda) y blandos (derecha). La flecha inferior señala una hemorragia. Imagen extraída del Manual de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (30).

Finalmente se producirá la digestión enzimática de la membrana basal, cuyos productos de degradación, junto con agentes angiogénicos estimulados por la hipoxia, serán fundamentales para iniciar la formación de neovasos. Los neovasos tienen tendencia a establecer anclajes en el vítreo y, tras fibrosarse, pueden producir un desprendimiento de la retina por tracción, o sangrar y ocasionar hemorragias masivas en el interior del humor vítreo (30,32). Esta etapa final se conoce como RD proliferativa (imagen 4).



Imagen 4: Retinopatía diabética proliferativa con neovasos y hemorragias.
Imagen extraída del Manual de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (30).

A diferencia de lo que ocurre en la DM1, la mayoría de los pacientes con DM2 no desarrollan RD proliferativa, sino que es mucho más frecuente la evolución hacia el edema macular diabético (EM). Así pues, a partir de la RD de base, los pacientes pueden evolucionar hacia la RD proliferativa (más frecuente en la DM1) o bien hacia el EM (más frecuente en la DM2).

Los mecanismos íntimos que conducen hacia una u otra evolución de la RD se desconocen. La etiopatogenia del EM ha sido menos estudiada que la de la RD proliferativa, pero se sabe que para que se instaure es necesario que exista una rotura de la barrera hematorretiniana, con extravasación del contenido intravascular al espacio intersticial. La acumulación de proteínas en el intersticio derivada de la extravasación da lugar a un aumento de la presión oncótica, hecho clave para iniciar los acontecimientos que conducirán al EM (30).

Así pues, en relación a estos cambios se ha considerado clásicamente que la RD es una enfermedad de la microcirculación de la retina. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que el proceso de neurodegeneración retiniana ocurre de forma muy precoz, simultáneamente o tal vez antes que el proceso vascular, como muestra el hecho de que se hayan detectado signos de neurodegeneración retiniana en ojos de donantes diabéticos que no presentaban alteraciones microvasculares (33–35).

Las alteraciones neurorretinianas observadas a nivel tisular son fundamentalmente de dos tipos: apoptosis neuronal y cambios en las células gliales.

Respecto a la apoptosis neuronal, el proceso parece iniciarse en las células ganglionares de la capa interna de la retina, pero puede afectar también a las células bipolares, amacrinas y a los fotorreceptores (36–38). Como más adelante en este texto se expondrá, la pérdida neuronal puede reflejarse en una disminución del grosor de ciertas capas de la retina (como la capa de fibras nerviosas o la capa de células ganglionares), hecho observado en varios estudios (39–41). Es posible que alteraciones en varios mediadores moleculares, conocidas desde fases incipientes de la DM, sean las que generen un desequilibrio entre las señales proapoptóticas y de supervivencia celular (42).

En primer lugar, se sabe que existe un aumento del glutamato extracelular (43). El glutamato es un neurotransmisor y, acumulado en el espacio extracelular, produce una excitación neuronal constante que conduce a un estado llamado “excitotoxicidad”, provocando finalmente la muerte neuronal. La acumulación de glutamato se produce por una regulación a la baja de sus diferentes vías de metabolización por parte de las células gliales (44).

Junto con el aumento del glutamato, existe un aumento del estrés oxidativo, de forma análoga a lo que ocurre en la neuropatía diabética, con desequilibrios en diferentes vías metabólicas como la vía de los polioles, la activación de la Protein Kinasa C, el aumento de los productos de glicosilación avanzada y de los radicales libres provenientes del metabolismo mitocondrial. Además, la retina es una estructura expuesta a la luz, cuyos lípidos estructurales pueden ser fotooxidados generando residuos que contribuyen aún más a la toxicidad del ambiente (45). La evidencia apunta a que el estrés oxidativo es capaz de dañar tanto a las células nerviosas de la retina (especialmente a las células ganglionares) como a los microvasos (46,47).

Estos cambios se acompañan de una disminución de los factores neuroprotectores como el *pigment epithelial derived factor* (PEDF), la somatostatina y el *interstitial retinol-binding protein* (IRBP) (34, 35, 48).

El segundo fenómeno tisular que forma parte de la neurodegeneración retiniana es la alteración en las células gliales, de las cuales las células de Müller son las predominantes en la retina. Existe evidencia de que la hiperglucemia conduce a una activación de la microglía, fenómeno conocido como *gliosis reactiva*. Las células gliales activadas producen gran cantidad de citoquinas y otros mediadores, generando un ambiente proinflamatorio que podría intervenir en la patogenia de la neurodegeneración retiniana, alterar la barrera hematorretiniana y contribuir al daño vascular (36,49,50). En concreto, se ha observado expresión aberrante de ciertas proteínas en las células gliales de Müller (51).

Aunque se sabe que la neurodegeneración juega cierto papel en la aparición de las alteraciones microvasculares de la retina en la DM, la relación entre ambos fenómenos, neurodegenerativos y vasculares, no se conoce con precisión. Parece ser que la neurodegeneración puede estar vinculada con las modificaciones iniciales de la barrera hematorretiniana y con la disminución del *acoplamiento neurovascular*, mecanismo intrínseco por el cual los vasos sanguíneos regulan su flujo en respuesta a una señal nerviosa (48).

4.1.2. Factores que influyen en la aparición y progresión de la retinopatía diabética

Existe amplia evidencia de que la aparición y progresión de la RD está estrechamente ligada tanto a la duración de la DM como al control glucémico (52).

Aunque existen otros factores no modificables, como son la susceptibilidad genética y la edad de aparición de la DM (27), el control metabólico puede modificar mucho, tanto el riesgo de aparición como

la progresión de la RD y otras complicaciones, y por ello constituye un objetivo primario en el tratamiento de la enfermedad. Así, el control intensivo de la glucemia ha demostrado prevenir o retrasar la aparición y la progresión de la RD en estudios prospectivos randomizados (53,54).

El estudio UKPDS (55) halló que una reducción del 0,9% de la HbA1C en 10 años de seguimiento en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente, disminuía en un 25% el inicio y la progresión de la RD. A los 6 años de seguimiento, tanto la progresión como la incidencia de nuevos casos de RD, estaban relacionadas con el grado de control (56). Por otro lado, hay evidencias de que la RD proliferativa o preproliferativa puede empeorar con la optimización del control metabólico si este se lleva a cabo muy rápido y partiendo de una glucemia muy descontrolada (57).

Otras condiciones que aumentan el riesgo o se asocian con la RD, y que también suponen un objetivo terapéutico en el abordaje global de la DM, son las siguientes:

- La presencia de nefropatía diabética, estando especialmente demostrada la relación entre la macroalbuminuria con las fases más avanzadas de RD, y menos clara la relación con la microalbuminuria (58,59).
- La HTA, factor para el desarrollo de RD ampliamente demostrado, cuyo tratamiento está recomendado para prevenirla y retrasar su progresión (27,29,60).
- La dislipemia también se asocia con la RD, existiendo una correlación directa entre la gravedad de la misma y la elevación de partículas de colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos, y el descenso de partículas de colesterol de alta densidad (HDL). Se recomienda mantenerla controlada farmacológicamente, si bien la mejoría de las lesiones con el tratamiento no ha sido claramente demostrada (29,61).
- La obesidad se ha asociado con la RD, pero queda por aclarar si es un factor independiente o si actúa por medio de otros factores, como el aumento de prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipemia o el peor control metabólico en los diabéticos con exceso de peso (27).
- Tabaco y alcohol, cuya relación con la RD no ha sido establecida claramente (27).

4.1.3. Diagnóstico y screening de retinopatía diabética

Para la detección y tratamiento precoz de la RD, es fundamental realizar un cribado sistemático de la misma.

Lo ideal sería que el examen lo efectuaran oftalmólogos u optometristas experimentados, mediante los métodos de referencia, que son las fotografías del fondo de ojo de 7 campos o la oftalmoscopia indirecta, con biomicroscopía, usando lámpara de hendidura. Sin embargo, ambos métodos requieren midriasis, son caros y deben ser realizados por personal experimentado. El número de estos profesionales no permite cubrir todas las necesidades asistenciales que supone el cribado de toda la población diabética, por lo que el uso de cámaras de fondo o retinógrafos se ha extendido en los últimos años. Con este método las fotografías las puede hacer un técnico y más tarde ser evaluadas por un oftalmólogo. Este método es válido para el *screening*, pero no para diagnóstico y seguimiento en caso de detectarse lesiones, en cuyo caso es necesaria una exploración por oftalmología (30).

Para el edema macular resulta de gran utilidad la tomografía de coherencia óptica, que es una técnica no invasiva que permite cuantificarlo, tanto para la confirmación del diagnóstico clínico incluso en casos incipientes, como para la evaluación de la efectividad del tratamiento (30).

En lo que respecta al cribado de RD en la DM2, las directrices actuales de la ADA recomiendan (29):

- Un examen al diagnóstico de la enfermedad, con dilatación de la pupila, por oftalmólogo u optometrista.
- Controles anuales, considerando la posibilidad de espaciar el control cada 2 años si el resultado es normal.
- En caso de detectar RD, mantener los controles anuales y realizar exámenes más frecuentes si se observa progresión.

La ADA considera la retinografía no midriática como una prueba válida para el *screening*, pero no para realizar el diagnóstico de la RD ni su seguimiento.

5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es una enfermedad compleja, heterogénea y evolutiva, con un tratamiento fundamentado, por un lado, en mejorar la calidad de vida de los pacientes, y por otro, en minimizar la aparición de complicaciones, tanto agudas como crónicas, de la enfermedad.

En las últimas décadas se han llevado a cabo importantes avances en el manejo de esta enfermedad, demostrándose de manera sólida que el control intensivo de la glucemia previene las complicaciones microvasculares, tanto en DM1 como en DM2 (53,54,62,63), no estando tan claro el beneficio para las complicaciones macrovasculares.

5.1. Objetivos de control metabólico

La mayor parte de los consensos aconsejan conseguir y mantener una HbA1C <7%, salvo en pacientes con limitada expectativa de vida, historia previa de hipoglucemias graves, complicaciones avanzadas, graves comorbilidades u otras circunstancias que aconsejan una mayor flexibilidad y unos objetivos de control glucémico menos ambiciosos (64).

5.2. Aproximación a los fármacos antidiabéticos

El arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la DM2 se ha ampliado notablemente en los últimos años, posibilitando un abordaje mucho más amplio de la enfermedad y una mayor individualización del tratamiento.

El tratamiento de la DM2 suele instaurarse de forma escalonada. Lo más habitual es iniciarlo con un fármaco oral al que se le asocian otros cuando se hace necesario, y añadiendo la terapia con insulina en las fases más avanzadas. Existen circunstancias, sin embargo, en que se precisa iniciar el tratamiento con varios fármacos orales a la vez, o incluso con insulina, desde el diagnóstico, bien por contraindicación de los fármacos orales (debido por ejemplo a una insuficiencia renal), bien por existir una hiperglucemia muy marcada que evidencia ya una insulinopenia subyacente.

La mayor parte de las guías de tratamiento recomiendan como fármaco inicial la metformina (excepto en caso de intolerancia o contraindicación) (64,65). El añadir fármacos con mecanismos de acción y perfiles de seguridad complementarios a medida que progresa la enfermedad y empeora el control de la glucemia es la práctica habitual, pudiendo ser estos fármacos orales o inyectables.

En la mayoría de las ocasiones, para mantener los objetivos de control glucémico, la naturaleza progresiva de la enfermedad hace necesario instaurar, con el tiempo, un tratamiento combinado. La tendencia actual es la de asociar dos o tres fármacos distintos de la insulina antes de iniciar el tratamiento con la misma, reservándola para fases avanzadas. Así mismo, es común mantener uno o varios fármacos asociados a la terapia insulínica una vez que esta se inicia. De esta forma, se logra un abordaje más integral de la enfermedad desde el punto de vista fisiopatológico, se precisa una menor dosis de insulina, y se minimiza la ganancia de peso causada por esta.

Entre los fármacos orales para la DM (Antidiabéticos Orales, ADOs) encontramos varias familias:

- La metformina, posicionada en el primer escalón terapéutico en todas las guías clínicas, mejora la resistencia a la insulina.
- Las sulfonilureas aumentan la secreción de insulina.
- Las tiazolidindionas aumentan la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos.
- Los inhibidores de SGLT2 (cotransportador de sodio - glucosa tipo 2) inhiben la reabsorción tubular renal de glucosa, aumentando la expulsión de glucosa por vía urinaria.
- Los inhibidores de DPP4 disminuyen la acción de la enzima cuya función es la degradación de las hormonas GLP-1 y GIP. El resultado de dicha inhibición es un aumento del efecto de las incretinas endógenas.

Los fármacos de administración parenteral pueden dividirse en dos grupos:

- Los análogos de GLP-1: Aunque son preparados de administración subcutánea, con frecuencia se engloban dentro de los fármacos orales por su mecanismo de acción. Son autoinyectados por el paciente con periodicidad diaria o semanal, y consiguen reproducir el efecto de la hormona incretínica GLP-1 con un efecto sobre sus receptores más intenso y prolongado que el logrado por los inhibidores de la DPP4. Como se explica en el apartado de patogenia de la diabetes, el GLP-1 tiene el efecto de aumentar la secreción de insulina, inhibir la de glucagón, y actuar a varios niveles disminuyendo el apetito. Los resultados con esta familia de fármacos suponen una mejora en el control glucémico asociada a una pérdida de peso.
- La insulina: Actualmente existen muchos tipos de análogos de insulina con diferentes perfiles farmacológicos. Aunque puede requerirse en otras circunstancias, en líneas generales se puede decir que la insulina se utiliza en el tratamiento de las fases avanzadas de la DM2 cuando la reserva pancreática de insulina se ha agotado, o cuando existe contraindicación para el resto de fármacos.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1. LA RETINA COMO EXTENSIÓN ESPECIALIZADA DEL SISTEMA NERVIOSO

La retina tiene su origen embriológico en el tubo neural y consta de una retina sensorial, que se encarga de la fototransducción, y de una retina neural, cuya función es el procesamiento y transmisión de la información.

1.1. Estructura de la retina

La retina puede dividirse en 10 capas que son, de fuera a dentro (imagen 5):

1. Epitelio pigmentario de la retina, en inglés *Retinal Pigment Epithelium* (RPE): es la capa más externa de la retina. Está formada por células cúbicas que no son neuronas y poseen gránulos de melanina que le dan una pigmentación característica. Está separado de la coroides por la membrana de Bruch.
2. Capa de las células fotorreceptoras, muchas veces abreviada OS, por sus siglas en inglés *Outer Segments*, pues es donde se encuentran los segmentos externos de los fotorreceptores (conos y bastones).
3. Capa limitante externa (*External Limiting Membrane*): no es una membrana, sino que corresponde a las uniones intercelulares de tipo zónula adherente entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
4. Capa nuclear o granular externa, en inglés *Outer Nuclear Layer* (ONL) o también IS, de *Inner Segments* ya que es donde están los segmentos internos de los fotorreceptores, sus núcleos celulares.
5. Capa plexiforme externa, por sus siglas en inglés abreviada también OPL, de *Outer Plexiform Layer*: es la región de conexión sináptica entre células fotorreceptoras y las células bipolares.

6. Capa nuclear interna o granular interna, o por sus siglas en inglés INL (*Inner Nuclear Layer*): está formada por los núcleos celulares de las células bipolares, las células horizontales y las células amacrinas.
7. Capa plexiforme interna, en inglés *Inner Plexiform Layer*, (IPL): es la región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. Capa de las células ganglionares (en inglés GCL por las iniciales de *Ganglion Cell Layer*): está formada por los núcleos de las células ganglionares.
9. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR, en inglés RNFL, de *Retinal Nerve Fiber Layer*): está formada por los axones de las células ganglionares, que al unirse en la papila forman el nervio óptico.
10. Membrana limitante interna (en inglés *Internal Limiting Membrane*, ILM): separa la retina del humor vítreo.

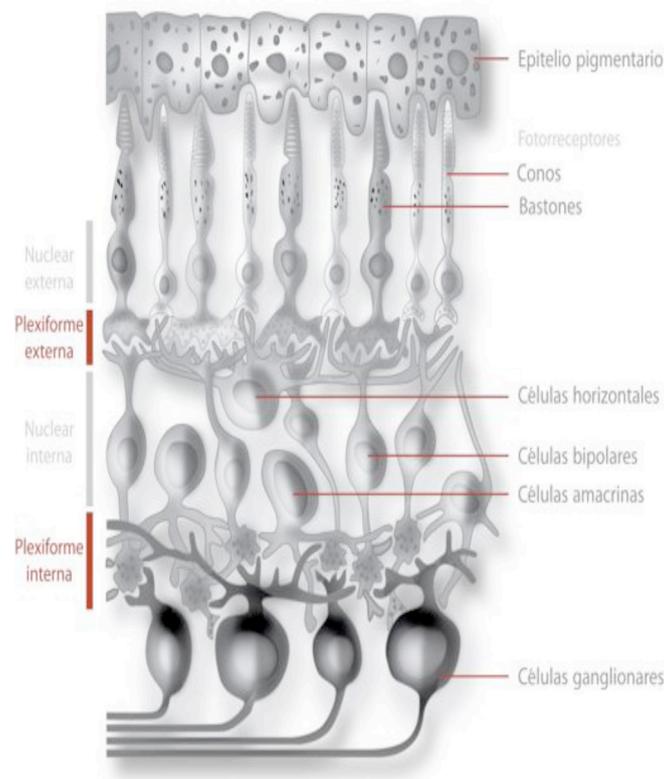


Imagen 5: Esquema de las capas de la retina.

Así pues, la retina está compuesta por varios tipos de células, algunas de las cuales, como los fotorreceptores, las células bipolares, y las células ganglionares, son células neuronales.

Las neuronas son células especializadas, cuya principal característica es la excitabilidad de su membrana plasmática para la recepción de estímulos y la conducción del impulso nervioso, en forma de potencial de

acción. La excitabilidad es la capacidad de adquirir un movimiento vibratorio molecular bajo la acción de un estímulo, que puede ser natural como la luz, artificial como una descarga eléctrica, o ser producido por un centro nervioso.

La mayoría de las neuronas no se dividen una vez alcanzada la madurez, ya que son células altamente diferenciadas (66), por lo que se considera que la pérdida neuronal es un proceso, al menos en parte, irreversible.

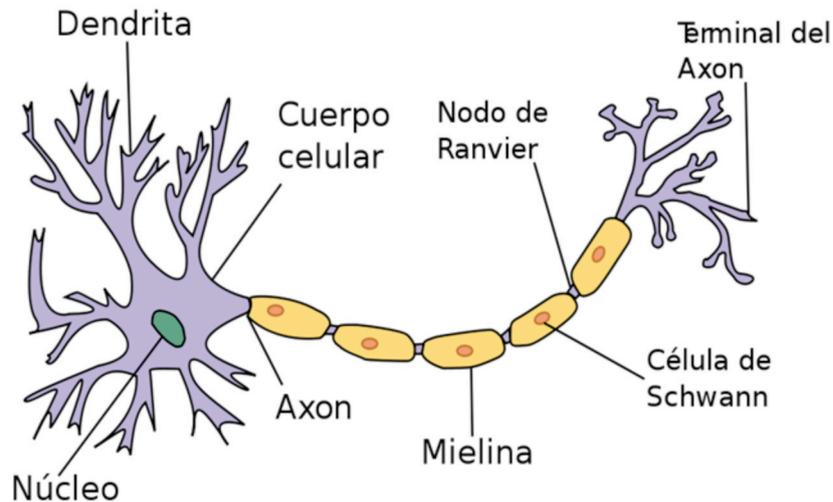


Imagen 6: Diagrama de una neurona

Las neuronas presentan una serie de características morfológicas típicas que sustentan sus funciones (imagen 6): un cuerpo o soma celular, una o varias prolongaciones cortas, llamadas dendritas, que transmiten impulsos hacia el soma, y una prolongación larga denominada axón, que transmite impulsos desde el soma hacia otra neurona u órgano diana (67). El axón es la prolongación de la neurona a través de la cual viaja el impulso nervioso de forma unidireccional. En el sistema nervioso periférico los axones están siempre recubiertos por las *células de Schwann*, que rodean al axón con una capa múltiple formada a partir de la membrana de estas células. En el sistema nervioso central, los axones que se encuentran mielinizados, están cubiertos por los *oligodendrocitos*.

Tanto las células de Schwann como los oligodendrocitos pertenecen a un tipo celular denominado glial. Hay muchos tipos de células gliales, todos ellos están en íntima relación con las neuronas y cumplen varias funciones, entre ellas la de sintetizar mielina. La mielina es un sistema de bicapas de fosfolípidos, formadas concretamente por esfingolípidos que se disponen formando vainas alrededor de los axones. Las vainas de mielina, que actúan como aislante electroquímico, facilitan el llamado transporte saltatorio de nodo a nodo (siendo los nodos los espacios de axón que quedan entre las vainas de mielina, libres de aislante), haciendo que la transmisión del mensaje sea más rápida. La mielina de color blanco forma la sustancia blanca cerebral, mientras que los cuerpos neuronales no mielinizados, constituirían la sustancia gris (67). El conjunto de las células gliales forma la llamada *neuroglia*. En el sistema nervioso, la proporción entre neuronas y células gliales es de 1 a 10 (imagen 7). Las células gliales conservan su capacidad mitótica en el sistema nervioso maduro.

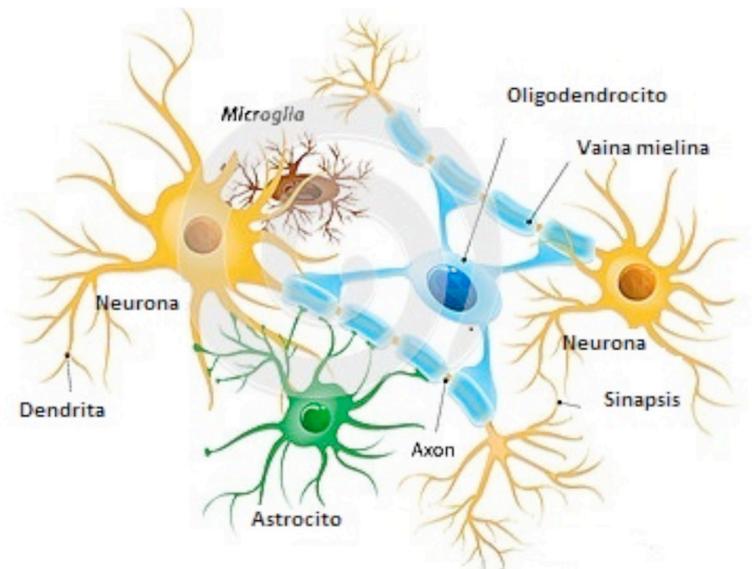


Imagen 7: Disposición de las neuronas, las células gliales y la mielina en los nervios.

Las células gliales tienen varias funciones como la síntesis de mielina, el mantenimiento de la homeóstasis, la regulación de las funciones metabólicas del tejido nervioso, y la formación de la barrera hematoencefálica. También ejercen de soporte mecánico y participan activamente en la transmisión sináptica mediante una regulación de los neurotransmisores.

En la retina, las células gliales predominantes, que no se encuentran en ninguna otra zona del sistema nervioso, son las denominadas células de Müller. Estas células fusiformes, emiten prolongaciones que se extienden por todo el espesor de la retina, desde la membrana limitante externa hasta las células ganglionares, envolviendo a todos los elementos de las diversas capas y a los vasos retinianos. Las células de Müller desempeñan funciones de desarrollo, organización y filtro de la luz que incide en la retina (68), y fabrican factores que intervienen en la regulación del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la supervivencia celular, de tal forma que pueden ser fundamentales en la patogénesis de los cambios microvasculares (69).

1.2. La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y el nervio óptico

Los axones de las células ganglionares, en su camino hacia el disco óptico, conforman la CFNR. La distribución de las fibras del nervio óptico sigue un patrón retinotópico, que relaciona cada parte de las células ganglionares de la retina con una zona específica del cuerpo geniculado lateral y del córtex visual correspondiente(70).

Las fibras originadas en la zona nasal de la mácula que van hacia la papila constituyen el haz papilomacular, que tiene un recorrido rectilíneo hacia nervio óptico. El resto de los haces de fibras, para salvar la zona perimacular, tienen una distribución arciforme (71). El tamaño del disco óptico oscila entre 1,15 y 4,94 mm². Los haces de fibras que se localizan en la zona peripapilar forman el anillo neuroretiniano. El grosor de dicho anillo no es uniforme alrededor de la papila, sino que su espesor es mayor en el cuadrante inferior, seguido del superior, el nasal y el temporal (72).

El nervio óptico, II par craneal, como todos los nervios, está formado por un conjunto de fibras nerviosas agrupadas en fascículos por medio de tejido conjuntivo. Las señales o impulsos nerviosos se inician como un potencial de acción, es decir, una onda eléctrica que viaja a grandes velocidades. La señal se inicia generalmente en el cuerpo celular de una neurona y se propaga rápidamente por el axón hacia su extremo, donde por medio de la sinapsis, se transmite a otra neurona. Los cuerpos celulares de las neuronas del nervio óptico se corresponden con las células ganglionares de la retina. En la retina, el impulso luminoso inicial es transmitido desde los fotorreceptores a las células bipolares, que a su vez lo transmiten a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico y conducen el impulso al cuerpo geniculado lateral, desde donde será transmitido al córtex cerebral visual.

El nervio óptico mide aproximadamente 4 cm de longitud, se orienta en sentido anteroposterior, y se compone de los siguientes cuatro segmentos:

- **Primer segmento: intraocular.** Los axones de las células ganglionares de la retina convergen en la papila óptica, desde allí el nervio perfora las capas superficiales del ojo (esclerótica y coroides), en un área llamada zona cribosa.
- **Segundo segmento: intraorbitario.** El nervio queda comprendido en un cono formado por los músculos rectos del ojo y se sumerge en la grasa retroocular.
- **Tercer segmento: intracanalicular.** El nervio atraviesa el foramen óptico acompañado por la arteria oftálmica.
- **Cuarto segmento:** intracraneal.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La tendencia de la DM2 en las últimas décadas a aumentar desproporcionadamente su prevalencia está alcanzando dimensiones de pandemia (2). En este contexto, en un futuro no muy lejano, se espera asistir a una explosión de las necesidades sanitarias derivadas de sus complicaciones. La RD es una de las que más influye en la vida de los diabéticos (28), afectándose la percepción de la visión incluso antes de que las lesiones sean detectables (73). Por tanto, la investigación sobre las fases iniciales de esta enfermedad es de suma importancia para mejorar la monitorización y el diagnóstico precoz de la misma, disminuir así sus consecuencias y/o mejorar su abordaje terapéutico.

Tal y como se ha explicado previamente en este texto, la RD se ha considerado clásicamente una patología de origen fundamentalmente vascular, clasificada dentro de las complicaciones microvasculares de la DM, porque afecta principalmente a las arteriolas precapilares, a los capilares, y a las vénulas post-capilares.

Así, a través de varios mecanismos patológicos, que determinan finalmente una situación de hipoxia tisular y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematorretiniana, se producen las lesiones previamente descritas: microhemorragias, exudados, neovasos y edema. El tratamiento de la RD se instaura una vez que estas alteraciones vasculares son visibles en el estudio del fondo de ojo, que constituye la prueba estándar para el diagnóstico de la RD.

Sin embargo, existe evidencia creciente de que la neurodegeneración retiniana es un fenómeno precoz en la patogenia de la RD, y de que al menos en algunos casos puede preceder al desarrollo de las alteraciones microvasculares y/o fomentar su aparición (48,74). Los mecanismos moleculares etiopatogénicos que intervienen en este proceso, como el aumento del glutamato extracelular, el estrés oxidativo, la alteración de diferentes vías metabólicas y los productos de glicosilación avanzada, dan lugar a una pérdida de células neuronales de la retina. En modelos animales se ha visto que en la DM hay una reducción precoz del espesor de la INL, la IPL y la GCL, en relación con un aumento de la apoptosis de varios tipos neuronales en la retina, incluyendo las células ganglionares y los fotorreceptores (38).

Paralelamente, la activación glial de las células de Müller podría fomentar una respuesta inflamatoria con alteración de la barrera hematorretinina que contribuye al proceso neurodegenerativo (36,49,50).

Uno de los hallazgos más llamativos es que se han observado alteraciones neurodegenerativas en el examen histológico de la retina de cadáveres de personas diabéticas que no presentaban alteraciones vasculares en el examen fundoscópico, realizado en el año previo (34,35). Parece, por tanto, que una exploración normal del fondo de ojo no excluye la presencia de alteraciones neurodegenerativas subclínicas.

Los recientes avances en las técnicas diagnósticas oftalmológicas han mostrado que es posible detectar alteraciones oculares en pacientes diabéticos, tanto de tipo estructural como de tipo funcional, antes de que los cambios microvasculares sean visibles en el examen fundoscópico.

Desde el punto de vista funcional, el electro-retinograma constituye una herramienta importante para explorar las alteraciones de la neurorretina en pacientes diabéticos. Tanto en modelos murinos como en humanos diabéticos se han observado alteraciones características en el registro (tendencia a una menor amplitud en los voltajes y retraso en la aparición de los potenciales oscilatorios), aun no existiendo ninguna alteración microvascular (75–79). En un reciente estudio con más de 400 pacientes diabéticos tipo 2, el 58% de los pacientes mostraba alteraciones en el registro electrorretinográfico en ausencia de lesiones vasculares de RD (80). Con la realización de electro-retinograma multifocal, se ha observado incluso una correlación espacial entre las zonas de la retina con alteración en el registro y las áreas de la retina en las que aparecerán las lesiones vasculares años más tarde (81,82), lo cual apoya la existencia de un vínculo entre la disfunción neuronal y las alteraciones vasculares.

Además del electro-retinograma, también se han detectado cambios precoces en los resultados de otros estudios electrofisiológicos, como los potenciales visuales evocados, en personas sin RD instaurada (83–85).

Así mismo, exámenes psicofísicos sensitivos en personas con DM, como la sensibilidad al contraste (86–88) y el estudio de alteraciones en la visión cromática (89,90), muestran anormalidades precoces que anteceden a la aparición de la RD visible clínicamente.

En la misma línea, se ha observado que en personas con DM existe una menor vasodilatación de los vasos de la retina en respuesta a los destellos luminosos (78). Este hecho parece demostrar una alteración subyacente en el acoplamiento neurovascular de la retina, sugiriendo que la vasodilatación pueda estar regulada, al menos en parte, por la neurorretina.

Desde el punto de vista estructural, la investigación actual trata de analizar si la pérdida neuronal de células ganglionares da lugar a una disminución en el espesor de la CFNR y de la capa de células ganglionares (91). Esta evaluación se realizaba hasta hace pocos años mediante la oftalmoscopia y las fotografías monocromáticas de la retina, apuntando ya a alteraciones estructurales precoces en la CFNR de diabéticos

(92). Sin embargo, estas técnicas de carácter cualitativo presentan una importante variabilidad explorador-dependiente y requieren una pérdida superior al 50% de las células ganglionares de la retina para que puedan detectarse defectos en la CFNR (93,94).

La reciente aplicación de las técnicas de análisis digital de imagen en oftalmología ha supuesto la aparición y desarrollo de parámetros que permiten una medición cuantitativa, objetiva y reproducible de la CFNR y del nervio óptico. Entre estas técnicas de análisis por imagen destacan la tomografía de coherencia óptica (OCT), la polarimetría láser (95–97) y el Tomógrafo Retinal de Heidelberg (98–101).

Dentro de estas técnicas, la OCT proporciona una medida objetiva de la estructura de la retina, realizando cortes transversales que permiten cuantificar su espesor, pudiendo resultar muy útil como herramienta para detectar cambios estructurales derivados de la neurodegeneración retiniana en personas con DM. Mediante OCT se ha objetivado disminución del espesor de la retina en pacientes con RD mínima o sin RD visible en el fondo de ojo, tanto en diabéticos tipo 1 (41,102) como en diabéticos tipo 2 (103,104).

Los avances técnicos de la OCT han permitido incluso cuantificar las diferentes capas de la retina por separado, de forma semejante a un corte histológico (105).

En lo que respecta a la CFNR de pacientes con DM, lo esperable sería que una pérdida neuronal de las capas internas de la retina se reflejara en una disminución en su espesor. La mayoría de estudios encuentran adelgazada la CFNR del área macular de grupos de pacientes con DM1 (39) o mezclando pacientes con DM1 y DM2 (50), y sin lesiones vasculares retinianas o con lesiones mínimas. En el área peripapilar, abundantes estudios previos a la generalización del OCT, con polarimetría láser, evidenciaban una pérdida clara de espesor incluso antes de la existencia de lesiones vasculares de RD (37,106–108). Mediante OCT, la CFNR peripapilar ha sido estudiada en pacientes con DM2 sin RD, encontrando así mismo un adelgazamiento significativo (79,104,109).

En muchos estudios se ha evidenciado también un adelgazamiento de la capa de células ganglionares del área macular en diabéticos tipo 1 con RD mínima o ninguna lesión de RD (39–41), así como en un grupo extenso de diabéticos tipo 2 sin RD o con lesiones mínimas, en el que además existía una correlación entre las áreas de afectación neurofuncional, medidas por electroretinografía, y las áreas con alteraciones en el espesor de la retina (80).

A pesar de lo expuesto, existe cierta discordancia en algunos aspectos concernientes al estudio por OCT del espesor de la retina en diabéticos que no presentan RD. Varios estudios no lograron encontrar diferencias en el espesor medio de la retina en pacientes diabéticos sin RD comparados con sujetos sanos (41,110). Incluso en algún caso se encontró mayor espesor medio de la retina en el área macular, junto con mayor espesor de la CFNR y de la GCL peripapilar en sujetos diabéticos tipo 1 sin RD comparados con sujetos sanos (111). En diabéticos tipo 2, un estudio que muestra adelgazamiento de la CFNR peripapilar, encontró sin embargo un mayor espesor retiniano en el área macular. Así mismo, varios estudios no encontraron diferencias entre diabéticos sin lesiones de RD y la población sana en el espesor de la CFNR (39,80,112), o encuentran diferencias únicamente en el subgrupo con DM2 (79), pero no en el subgrupo con DM1.

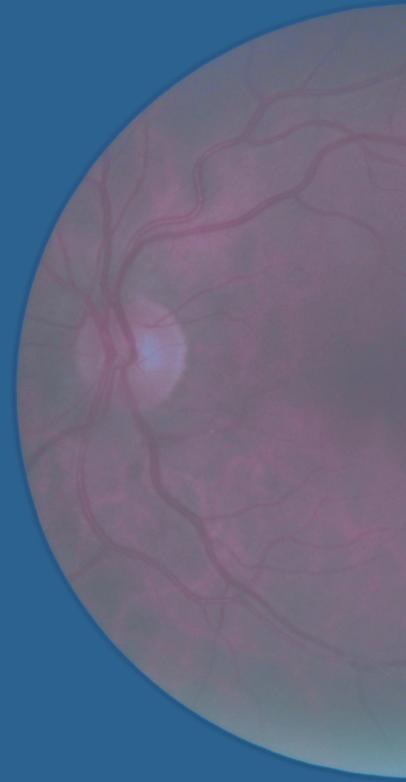
Todas estas discordancias pueden ser atribuidas a la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto a los pacientes incluidos, a menudo diabéticos tipo 1 y tipo 2, con y sin lesiones de RD, y a los diferentes sistemas de OCT utilizados. Muchos de estos estudios se realizaron con tecnologías previas de OCT, de menor capacidad resolutoria que los actuales *Swept Source* u OCT de dominio espectral.

Si se confirmara la fiabilidad de esta técnica para detectar daño subclínico incipiente a nivel de la CFNR en pacientes diabéticos sin RD, podría usarse como método predictivo de la evolución posterior a RD o de daño neuronal asociado a DM.

Por lo tanto, el presente estudio de la neurorretina en pacientes con DM2 sin RD mediante técnicas estructurales con OCT de última generación, complementado con técnicas de estudio funcional, es de gran utilidad para caracterizar correctamente las alteraciones neurodegenerativas de la retina en fases previas a la RD.

Las potenciales aplicaciones clínicas de esta tesis doctoral podrían conducir a un diagnóstico precoz que permitiera anticiparse a las manifestaciones vasculares de la RD, tanto para una mayor vigilancia como para un eventual tratamiento. Este trabajo también podría contribuir a la detección temprana de la neuropatía diabética, evitando así la realización de pruebas invasivas de conducción nerviosa (113). Además, el control evolutivo de la evaluación de la neurorretina podría usarse como indicador indirecto de la eficacia del tratamiento para la DM, la neuropatía o la retinopatía.

CAPÍTULO 2.
HIPÓTESIS
Y OBJETIVOS
DE ESTUDIO



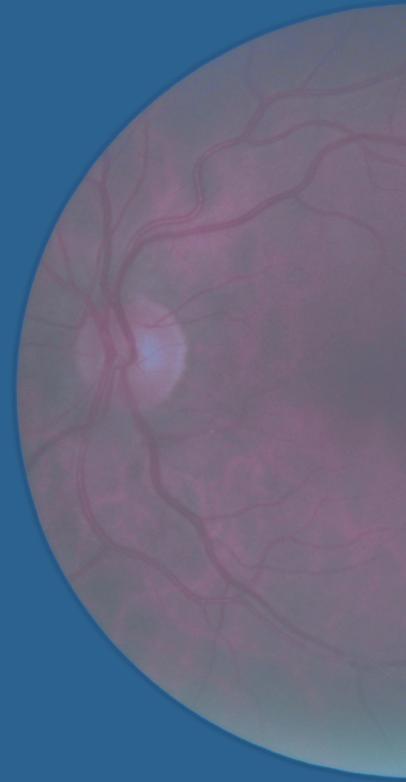
HIPÓTESIS

La diabetes mellitus tipo 2 causa daño subclínico a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina, incluso desde fases precoces de la patología y sin retinopatía diabética asociada, detectable mediante tomografía de coherencia óptica de última generación.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- I. Evaluar la calidad visual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética y compararla con sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- II. Estudiar si la diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de retinopatía diabética, causa un adelgazamiento subclínico a nivel de la capa de fibras nerviosas de la retina.
- III. Comparar la capacidad de los tomógrafos de coherencia óptica *Swept Source Triton* y *Fourier Domain Spectralis* (protocolos Axonal y Glaucoma) para detectar diferencias en los espesores de la retina peripapilar entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética y sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- IV. Evaluar qué sectores y capas de la retina peripapilar se encuentran adelgazados a causa de la diabetes mellitus tipo 2 en ausencia de retinopatía diabética.
- V. Analizar la afectación de las diferentes capas de la retina a nivel macular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética en comparación con los sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- VI. Evaluar si existe correlación entre las características clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética y las pruebas funcionales y estructurales.
- VII. Analizar si la duración de la diabetes mellitus tipo 2 influye sobre una mayor afectación de la calidad visual y de las estructuras neuroretinianas.
- VIII. Evaluar si la presencia de complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes en estos pacientes es un factor de riesgo para presentar mayor afectación ocular funcional o estructural.
- IX. Determinar si el hábito tabáquico y el control metabólico influyen en la afectación de la retina en estos pacientes.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA



METODOLOGÍA

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal y observacional, no experimental, de cohortes. Se llevó a cabo de forma coordinada entre los servicios de Endocrinología y Nutrición y Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet. El protocolo exploratorio se desarrolló en la Unidad de Función Visual del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El diseño de este estudio cumplió todos los principios éticos exigidos por la Declaración de Helsinki acerca de la investigación médica con seres humanos, y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA).

2. SUJETOS DE ESTUDIO

Se estudió a una muestra de sujetos, clasificados en dos cohortes en función de la presencia o no de DM2. Esta patología se considera un factor de riesgo para la aparición de alteraciones subclínicas en la CFNR.

Se propuso la participación voluntaria en el estudio a pacientes afectados de DM2 en seguimiento de su patología en las Consultas Externas o en los Centros Médicos de Especialidades de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Miguel Servet. Por las características del estudio, se seleccionó a aquellos en los que se había descartado la presencia de RD en los doce meses previos, mediante un estudio del fondo de ojo o una retinografía, dentro del protocolo vigente de despistaje de RD.

Así mismo, se incluyeron en el estudio voluntarios sanos, procedentes de personal trabajador del hospital, familiares y otros conocidos del personal investigador. Todos ellos fueron pareados a los sujetos diabéticos por edad y sexo.

La muestra incluida estaba formada por un total de 120 ojos, de los cuales 60 correspondían a sujetos con DM2 y 60 a controles sanos.

Los pacientes incluidos en el estudio pertenecían a la población real diabética de nuestra área de salud, con diferente control metabólico y tiempo de evolución, diagnosticados al menos 1 año antes del reclutamiento.

A todos los sujetos del estudio se les solicitó la firma de un consentimiento informado en el que se detallaban las características del estudio y sus objetivos. La cumplimentación de dicho consentimiento informado fue imprescindible para su inclusión en la investigación.

Los criterios de exclusión fueron:

- Presencia o antecedente de RD.
- Presencia de defectos refractivos importantes (más de 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo).
- Cataratas: se evaluó la presencia y severidad de las cataratas acorde con la clasificación LOCS III (*Lens Opacities Classification System*) (114). Esta clasificación se basa en la comparación contra patrones fotográficos de diferentes grados de opacidad, para cuatro características: opacidad nuclear, brunescencia, opacidad cortical y opacidad subcapsular posterior. Se excluyó a aquellos pacientes que obtuvieron una opacidad del cristalino mayor o igual a 1 en dicha clasificación (imagen 8).
- Enfermedades neurooftalmológicas o sistémicas que puedan afectar a la visión, tales como hipertensión arterial severa, enfermedades vasculares, aneurismas, procesos oncológicos, enfermedades neurodegenerativas, etc.
- Procesos oculares concomitantes, incluyendo historia previa de patología retiniana, glaucoma, terapia con láser, o alteraciones relevantes en córnea, cristalino, retina o nervio óptico.
- Presión intraocular de 21 mmHg o mayor.

También fueron excluidos aquellos sujetos cuyo estado general o circunstancias personales no permitiera el correcto desarrollo del protocolo exploratorio.



Imagen 8: Sistema de clasificación LOCS III (*Lens Opacities Classification System III*) para el grado de severidad de las cataratas.

Durante el desarrollo del protocolo cuatro pacientes fueron excluidos porque durante la exploración oftalmológica se detectó que presentaban alguno de los criterios de exclusión: un paciente presentaba un agujero macular, dos pacientes edema macular subclínico, y otro paciente presentaba catarata >1 en la escala LOCS III. En el grupo control, no tuvo que excluirse a ningún sujeto.

3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Basándonos en un estudio preliminar realizado por nuestro grupo, se calculó el tamaño de la muestra necesario para detectar diferencias de al menos 5 μm en el espesor de la CFNR medido mediante OCT, aplicando una prueba bilateral con riesgo α del 5% y riesgo β del 10% (es decir, con una potencia del 90%). Con el objetivo de obtener una muestra suficiente de pacientes con DM2, que nos permitiera un estudio en profundidad de la historia natural de la enfermedad, se determinó la relación no expuestos/expuestos en 0,5.

Con estos datos se concluyó que serían necesarios al menos 50 ojos (25 de sujetos sanos y 25 de pacientes con DM2).

4. PROTOCOLO EXPLORATORIO

El protocolo exploratorio que se llevó a cabo constó de una valoración endocrinológica y otra oftalmológica, tal y como se describe a continuación.

4.1. Evaluación endocrinológica

La valoración endocrinológica fue llevada a cabo por el servicio de Endocrinología y Nutrición, y proporcionaba la siguiente información:

- Diagnóstico de DM2 (8).
- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Edad al diagnóstico.
- Tratamiento actual para la DM y para las comorbilidades asociadas, si las hubiera.
- Resultados de estudios de laboratorio realizados habitualmente en el seguimiento, incluyendo la última determinación realizada en los últimos 6 meses: valor de HbA1C más reciente, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y cociente microalbumina/creatinina.
- Presencia de complicaciones microvasculares o macrovasculares asociadas a la DM que hubieran sido diagnosticadas hasta la fecha y estuvieran constatadas en la historia clínica: enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, neuropatía diabética o nefropatía diabética.
- Presencia de condiciones que se asocian al desarrollo de complicaciones crónicas: tabaco, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad.
- Datos antropométricos: peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC).
- Determinación de la presión arterial (PA).

El aumento de la excreción urinaria de albúmina es una manifestación de la enfermedad renal en la DM. La condición definida por un cociente albúmina/creatinina en orina de entre 30 y 299 mg de albúmina por gramo de creatinina excretada se conoce como *microalbuminuria*; cuando dicho valor es igual o mayor a 300 se denomina *macroalbuminuria*. La microalbuminuria se considera un marcador incipiente de enfermedad renal en la DM (115), y se ha establecido que en pacientes con DM2, un incremento de la microalbuminuria predice una tasa elevada de mortalidad cardiovascular (24). La macroalbuminuria se asocia a la presencia de RD en fases avanzadas (58,59).

Se clasificó como sujetos con sobrepeso u obesidad a aquellos cuyo IMC era igual o superior a 25.

Se clasificó como sujetos hipertensos a aquellos que estaban en tratamiento para la HTA o bien que presentaron una cifra de PA \geq 140/90 mmHg en la exploración.

4.2. Evaluación oftalmológica

La exploración oftalmológica fue realizada por el Servicio de Oftalmología y Endocrinología conjuntamente, y constó de la medida de la presión intraocular, una evaluación de tipo funcional, y de otra evaluación de tipo estructural. Todas las pruebas, tanto funcionales como estructurales, se realizaron en la Unidad de Función Visual del Hospital Universitario Miguel Servet.

La medida de la presión intraocular se realizó con un neumotonómetro.

La evaluación funcional consistió en las pruebas que se enumeran a continuación:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC), medida con optotipo ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) (116) a tres diferentes contrastes (100%, 2,50% y 1,25%).
- Medición de la sensibilidad al contraste utilizando los test Pelli-Robson y CSV-1000.
- Evaluación de la visión cromática mediante el programa informático *Color Vision Recorder* (CVR): test de Farnsworth-Munsell 15D y test de Lanthony 15D.
- Evaluación del campo visual con un perímetro Easyfield (de la compañía *Oculus Optikgeräte GmbH*, Wetzlar, Alemania) y la estrategia Spark blanco-blanco (117,118).

La evaluación estructural consistió en la realización de tomografía de coherencia óptica con dos dispositivos diferentes:

- Tomografía de coherencia óptica con el dispositivo de dominio espectral Spectralis OCT (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Alemania).
- Tomografía de coherencia óptica con el dispositivo DRI Triton *Swept Source* OCT (*Topcon Eye Care Company*, Tokio, Japón).

4.2.1. Exploración ocular funcional

El estudio funcional realizado incluyó la determinación de la mejor agudeza visual corregida, sensibilidad al contraste, los test cromáticos y el campo visual.

4.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida con el optotipo ETDRS (MAVC)

La medición de la MAVC es la prueba más utilizada dentro de la evaluación de la función visual. Se define como la capacidad para distinguir dos elementos separados de un objeto e identificarlos como un todo, y se cuantifica como el ángulo mínimo de separación entre dos objetos que permite distinguirlos como objetos separados. Se estudia así la función macular, la precisión del enfoque retiniano, la integridad de los elementos neurológicos del ojo y la capacidad interpretativa del cerebro.

Puede determinarse mediante diferentes escalas. El optotipo ETDRS (imagen 9) es el más utilizado en investigación, y es el test estándar mundial para medir la baja visión. En este estudio se empleó con el fin de estudiar la MAVC de forma más precisa, estandarizada y reproducible. El optotipo ETDRS está basado en la carta logarítmica de Bailey-Lovie (119). Cada una de las filas tiene cinco letras. Dentro de una misma línea, el tamaño de las letras es constante, el espacio entre letras es proporcional al mismo, y la separación entre filas también lo es. Cambiar de fila equivale a aumentar o disminuir 0.1 unidades logarítmicas de agudeza visual. Para expresar el resultado se emplea la escala LogMar, que debido a su precisión es la más utilizada en estudios clínicos.



Imagen 9: Optotipo ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) (116) de contraste 100%.

Se evaluó la MAVC con láminas ETDRS retroiluminadas con tres niveles de contraste diferentes:

- 100% (usando la carta ETDRS)
- 2,50% y 1,25%: MAVC a bajo contraste, usando las cartas de bajo contraste (*Letter Charts-Precision Vision*, LaSalle, IL) (imagen10).

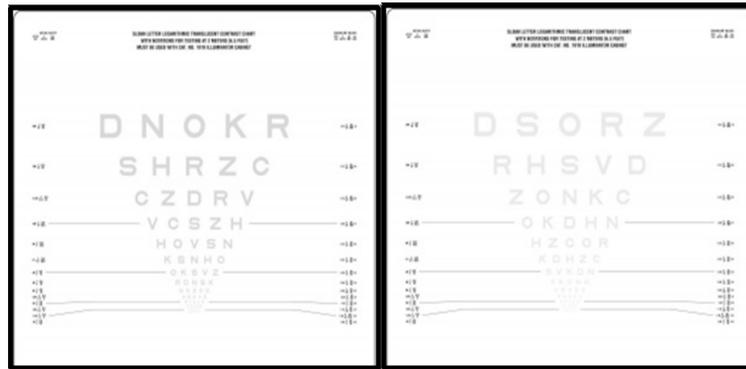


Imagen10: Cartas ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) (116) de contraste 2,5% (izquierda) y de contraste 1,25% (derecha).

El porcentaje indica el nivel de contraste: 100% representa letras negras sobre fondo blanco y 1,25% letras gris claras sobre fondo blanco.

Los optotipos deben ser igualmente legibles en cada nivel de agudeza visual.

Las medidas se obtuvieron en visión monocular bajo condiciones controladas de luz fotópica, con la mejor corrección, y a 3 metros de distancia.

4.2.1.2. Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste es un indicador muy sólido de la función visual (120). Se basa en la capacidad del sistema visual para distinguir entre un objeto y su fondo, siendo una técnica útil y eficaz para medir la calidad de la visión.

La función de sensibilidad al contraste, en función de la frecuencia espacial, establece de una forma muy fiable los límites de la percepción visual.

Para determinar la sensibilidad al contraste de un sujeto, se utilizan como test redes sinusoidales caracterizadas por una frecuencia espacial (expresada en ciclos de red por grado de ángulo visual, abreviado *CPG*) y un contraste en luminancia, que adopta la función estándar:

$$C = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} .$$

L_{\max} y L_{\min} son la luminancia máxima y mínima respectivamente de la red en cada ciclo. En la curva de sensibilidad al contraste se representa la visibilidad umbral (inversa del contraste umbral) en función de la frecuencia espacial del estímulo. La visibilidad umbral es la inversa del mínimo valor de contraste que es capaz de percibir un sujeto para una determinada frecuencia espacial. Así, cuanto mayor sea la visibilidad menor es el contraste mínimo percibido y mayor, por tanto, la capacidad o sensibilidad del sujeto a dicho estímulo.

Es una de las cualidades del sistema visual que primero se ve afectada en las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson (121).

Para el estudio de la sensibilidad al contraste, en nuestro estudio se utilizaron la carta de letras de Pelli-Robson y el modelo CSV-1000 (*Contrast Sensitivity Vision*) de Vector Vision.

El test de Pelli-Robson (imagen 11), consta de 8 líneas de letras. Cada línea tiene 6 letras mayúsculas con un tamaño de 4,9 ×4,9 cm. Las 6 letras de cada línea se dividen en dos grupos de 3 letras, con el mismo contraste entre sí. El contraste decrece de un triplete al siguiente, en dirección de izquierda a derecha y de arriba abajo, siendo las letras con mayor contraste las superiores izquierdas, estableciéndose un valor de 1 o 100%, y las de menor contraste las inferiores derechas cuyo valor es de 0,006 o 6%.

Cuando el paciente ve por lo menos dos de las letras de un triplete, se da por válido dicho contraste y se evalúa el siguiente. Se concluye la prueba cuando el paciente no ve ninguna o sólo una de las letras de un trío.

El test de Pelli-Robson se realizó de manera monocular, a una distancia de 1 metro, con la mejor corrección y bajo condiciones fotópicas controladas.



Imagen 11. Test de Pelli-Robson

El test CSV-1000 se utiliza para la estandarización de la sensibilidad al contraste y el deslumbramiento. Explora cuatro frecuencias espaciales (3, 6, 12 y 18 ciclos por grado). Para ello se usa una carta compuesta de 4 filas con 17 imágenes circulares en cada una (imagen12). Los estímulos se organizan en una doble hilera de círculos, uno de los cuales es uniforme y el otro contiene al estímulo de un valor de contraste determinado decreciente de izquierda a derecha en la misma línea. Para realizar el test, el sujeto debe determinar dónde está situado el estímulo dentro de cada pareja de círculos. El examinador, que conoce la respuesta correcta gracias al panel de control de respuestas, deberá anotar el número correspondiente al último estímulo identificado correctamente, para cada una de las cuatro frecuencias que componen el panel. Cada valor de contraste para cada frecuencia se traduce en una escala logarítmica, según unos valores estandarizados (tabla 2). Este examen se realizó de manera monocular, a una distancia de 2,5 metros, con la mejor agudeza visual corregida y bajo condiciones de iluminación fotópica controlada.

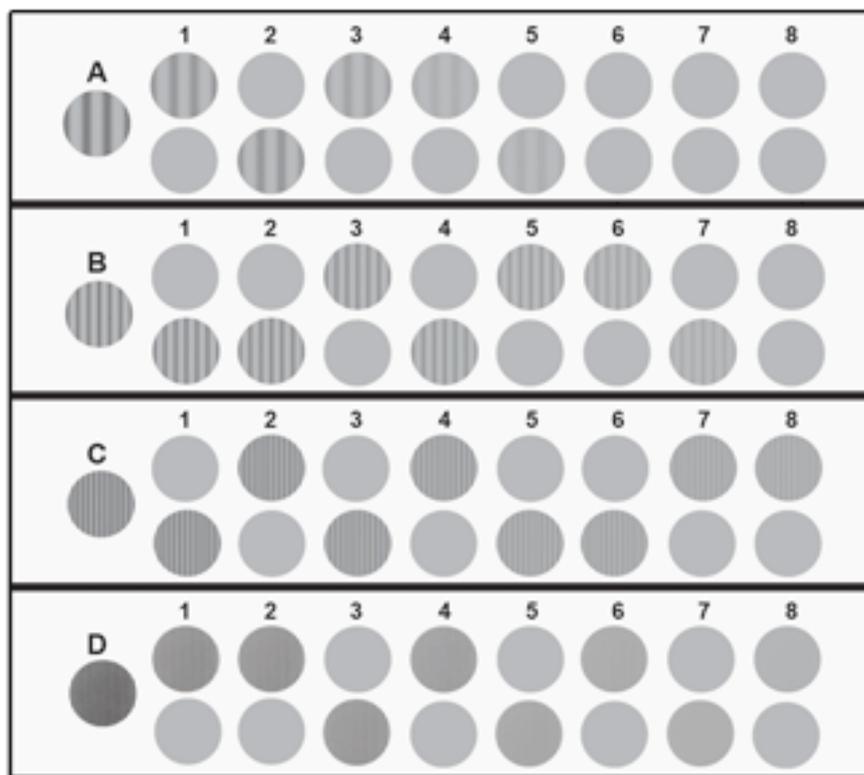


Imagen12: Test CSV 1000 con frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos por grado.

Fila	Último círculo en que el paciente reconoce el estímulo									
	No ve círculo basal	Ve círculo basal	1	2	3	4	5	6	7	8
A	0,4	0,70	1,00	1,17	1,34	1,49	1,63	1,78	1,93	2,08
B	0,61	0,91	1,21	1,38	1,55	1,70	1,84	1,99	2,14	2,29
C	0,31	0,61	0,91	1,08	1,25	1,40	1,54	1,69	1,84	1,99
D	0,13	0,17	0,47	0,64	0,81	0,96	1,10	1,25	1,40	1,55

Tabla 2: Valores numéricos de una escala logarítmica a los cuales se traduce el valor del último estímulo reconocido por el paciente en el test CSV 1000 de la sensibilidad al contraste.

4.2.1.3. Evaluación de la visión cromática

La valoración la **visión cromática** permite evaluar y cuantificar las alteraciones en la percepción de los colores. Las anomalías de la visión cromática pueden ser congénitas o adquiridas.

Los defectos congénitos se caracterizan, bien por la ausencia total, bien por el funcionamiento deficiente de un tipo de conos. Se habla de defecto protán, deuterán o tritán según estén afectados los conos sensibles al rojo, al verde, o al azul-amarillo, respectivamente.

Las formas adquiridas aparecen en diversas enfermedades, desde afecciones maculares hasta la ambliopía. Sin embargo, son las neuropatías las que muestran una mayor y más temprana afectación de los colores (122). Así mismo, en varios estudios se ha evidenciado afectación en la visión cromática de pacientes diabéticos con o sin RD (123–127). Como norma general, en las afecciones del nervio óptico se tiende a afectar más la percepción del eje rojo-verde del espectro. Con menor frecuencia, cuando la afectación del nervio es más severa, también se puede ver afectado el eje azul-amarillo (128). En las afecciones maculares, sin embargo, se suele afectar más el eje azul-amarillo. Existen algunas excepciones, como el glaucoma, que, a pesar de ser una alteración del nervio, afecta predominantemente al eje azul-amarillo. Respecto a la DM, los datos son contradictorios, hay muchos estudios que encuentran mayor afectación del eje azul-amarillo (124,129–131), pero también los hay que no encuentran mayor afectación de un eje que de otro (132,133), o que observan una mayor afectación del eje rojo-verde (134).

La discromatopsia (afectación de la visión de los colores) se puede detectar de forma sencilla mediante la visualización de un color monocolor, que se obtiene pidiendo al paciente que compare el color de un objeto rojo entre los dos ojos.

Se considera que el *gold standard* para la identificación y clasificación de los defectos cromáticos son unos dispositivos llamados anomaloscopios, basados en igualar un espectro amarillo con una mezcla de longitudes de onda rojo-verde. Pero dada la complejidad de su utilización y su elevado precio, su uso queda relegado al ámbito de la investigación.

Las cartas pseudoisocromáticas de Ishihara constituyen el procedimiento más frecuentemente usado para el diagnóstico de discromatopsias. Son una serie de 38 láminas en que el sujeto debe diferenciar un objeto (un número o silueta) representado de cierto color sobre un fondo de otro color, de tal forma que figura y fondo pertenecen a la misma línea de confusión, siendo ilegibles para los sujetos discromatópicos de dicha línea de confusión. Este método fácil, rápido y poco costoso, resulta práctico como método de cribado de defectos congénitos. Sin embargo, no detecta bien los defectos tipo tritán ni las discromatopsias adquiridas.

En contraposición, las pruebas de discriminación cromática por ordenación (135,136), consistentes en ordenar en secuencia una serie de colores, son capaces de identificar el tipo de defecto perfectamente, y además, son especialmente útiles para detectar y monitorizar defectos poco específicos, los más frecuentes en trastornos adquiridos.

En nuestro estudio, para la exploración de la visión cromática, se utilizó el *software Color Vision Recorder (CVR) (Optical Diagnosis, Inc., Beusichem, The Netherlands)*. Se trata de un programa informático diseñado para su uso en el sistema operativo Windows que permite realizar un análisis para evaluar la discriminación cromática por ordenación, incluyendo de forma simultánea los test clásicos de Farnsworth 100-hue (FM-100), Farnsworth-Munsell 15 D y de Lanthony 15D. En el presente trabajo, se aplicaron los test de Farnsworth-Munsell 15D y de Lanthony 15D.

El programa CVR debe usarse en un ordenador que cumpla los siguientes requerimientos: sistema operativo Windows 98 o posterior, al menos 64 MB de memoria interna, puerto USB, pantalla de al menos 15 pulgadas y con una resolución superior o igual a 1024x768 píxeles y una profundidad de color de 16,7 millones (24 o 32 bits).

Los programas con aplicación informática que evalúan la visión cromática, como el CVR, han supuesto una revolución en los últimos años, ya que permiten realizar la prueba sin necesidad de materiales clásicos (fichas y láminas) y con condiciones de iluminación poco estrictas, gracias a que los monitores ofrecen la suya propia.

Para realizarlo, al sujeto se le presenta la pantalla del monitor con círculos de colores que él debe ordenar en orden decreciente de color e intensidad, arrastrando los círculos al lugar que cree que deben ocupar con el ratón del ordenador (imagen 13).



Imagen 13: El programa *Color Vision Recorder* presenta en la pantalla los círculos de colores que el sujeto debe ordenar con el ratón de ordenador.

El CVR muestra el procesamiento de los resultados de cada test en un gráfico en el que se diferencia si existe o no un determinado eje de confusión, es decir, una polaridad, que se suele simplificar en los términos «rojo-verde» (para defectos protán y deuterán) o «azul-amarillo» (para defectos tritán) (imagen14).

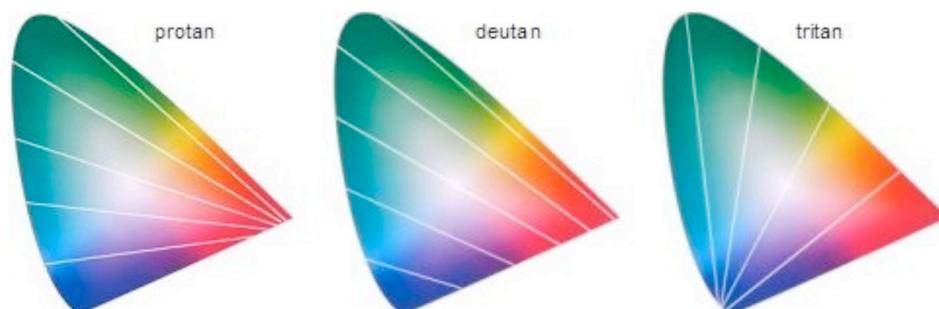


Imagen 14: Defectos cromáticos según el eje afectado.

El CVR ofrece las ventajas de ser un test validado, rápido, con procesamiento automático de los resultados y que permite comparar pruebas y valorar la progresión en el tiempo. Los protocolos Farnsworth D15 y Lanthony D15, son usados a menudo para diferenciar los casos de severa afectación de la visión cromática de aquellos normales o con defectos leves o intermedios.

La aplicación informática CVR permite analizar los resultados mediante los métodos de Bowman y Vingrys and King-Smith, obteniendo los parámetros que se exponen a continuación.

Método de Vingrys and King-Smith:

- *Confusion angle*: representa el eje de la deficiencia de color. Cuanto más alto mejor es la percepción del color.
- *C-index*: índice de confusión. Ratio entre el radio mayor del paciente, y el radio mayor de una composición perfecta. El radio es la mayor diferencia entre *caps* o picos. El valor 1 representa una visión perfecta del color, y los valores superiores a 1 indican alguna alteración del color, siendo más grave cuanto más elevado es el valor.
- *S-index* (índice de selectividad): representa el paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión personal (137,138). Es patológico cuando sus valores son mayores de 2.

Método de Bowman:

- CCI: índice de confusión de color. Representa lo mismo que C-index.
- AC-CCI: índice de confusión de color corregido por edad. Ratio entre el radio mayor del paciente, y el mayor radio de una composición perfecta para el grupo de edad del sujeto. Si es mayor de 1 indica que existe una alteración en la percepción del color. Cuanto más alto, mayor es la alteración.

Todos estos parámetros evalúan la severidad de la discromatopsia. Así, una mayor puntuación en CCI, AC-CCI, C-index y S-index refleja una mayor gravedad.

Los test se realizaron de forma monocular con la mejor visión corregida, a 40 cm de distancia y bajo condiciones de visión fotópica controlada.

4.2.1.4. Evaluación del campo visual

A todos los sujetos del estudio se les realizó campimetría visual con la estrategia Spark blanco-blanco en un perímetro Easyfield (compañía *Oculus Optikgeräte GmbH*, Wetzlar, Alemania) (117,118) (imagen 15).

Este campímetro está dotado de estímulos LED de un máximo de 10.000 apostilbios (asb), presentados sobre un fondo de 31,5 asb.



Imagen 15: Perímetro Easyfield, modelo sin y con mentonera (*Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania*).

La estrategia de examen Spark se llama así en referencia al breve destello luminoso corto usado en campimetría y la rapidez con que se realiza el examen en este dispositivo.

Fue desarrollado para ser aplicado en pacientes con glaucoma, pero existe otra versión para patología retiniana y otra para neurooftalmología, y realiza una medición rápida, pero muy precisa, en menos de tres minutos, de los umbrales en el campo de visión central.

En este estudio se empleó la versión de neurooftalmología con el protocolo Quick Spark.

La tendencia actual a desarrollar estrategias perimétricas cada vez más rápidas pretende evitar el “efecto fatiga” que se produce debido al agotamiento de la función de contraste de la retina (139–141).

Basándose en el hecho de que los puntos próximos entre sí en el campo visual están relacionados, se desarrollaron las estrategias *Tendency Oriented Perimetry* (TOP) (142,143), o perimetría (campimetría) orientada por tendencias, y la *Swedish Interactive Thresholding Algorithm* (SITA) (144) o algoritmo de umbral interactivo sueco. Al aportar datos de una única exploración, la información aportada por estas técnicas para el valor del umbral es algo inestable (143,145).

La estrategia Spark fue diseñada precisamente con el objetivo de disminuir la variabilidad intratest (conocida como fluctuación a corto plazo) e intertest (fluctuación a largo plazo), así como de minimizar el efecto fatiga que se da cuando se realizan varios exámenes consecutivos para calcular la media de los resultados.

En el desarrollo de la estrategia Spark fue fundamental la idea lanzada por Krakau en 1989 (146) para lograr una mayor estabilidad del estudio mediante la limitación del número de puntos examinados y el cálculo del valor promedio de los resultados, lo que se llama técnica de deducción probabilística.

La campimetría Spark (118) realiza el examen del campo visual en cuatro fases. En cada fase, la intensidad de los estímulos luminosos es dependiente de los valores obtenidos en la fase previa. Incluso en la primera fase, ha mostrado una buena sensibilidad y especificidad, además de una buena correlación con los estudios morfológicos.

En la primera fase se examinan solo 6 puntos, a partir de los cuales se estiman los valores umbrales de 66 puntos. Este sistema puede considerarse como una mejora de la estrategia Delphi, publicada anteriormente (147,148), de la que se ha modificado la posición de los 4 puntos originales después de analizar una muestra muy numerosa de casos, y se han añadido dos puntos más, uno en el centro y otro en la región temporal.

La selección de los 6 puntos se realiza de forma automática mediante un programa de regresión múltiple que usa el método “paso a paso” aplicado a una muestra de 90335 campos visuales. Dos de estos puntos se sitúan encima y debajo de la mancha ciega, otros dos en las áreas nasal superior e inferior respectivamente, y los dos restantes corresponden a la región temporal y a la central (debajo de los 10 grados de excentricidad) (118) (imagen 16).

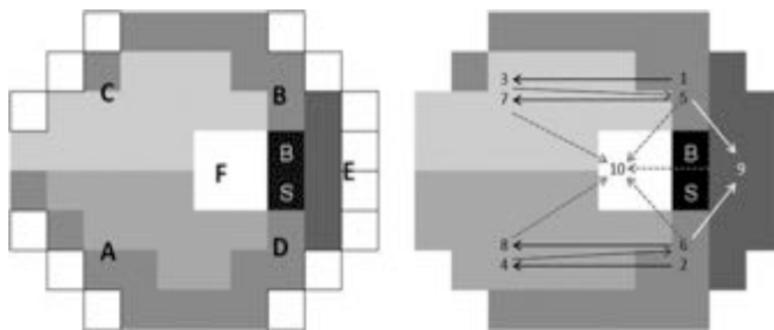


Imagen 16: A la izquierda, los 6 puntos estudiados en la primera fase de la estrategia Spark (A, B, C, D, E y F). A la derecha, la secuencia de presentación de los 10 estímulos de esta fase (de 1 a 10). BS: mancha ciega.

Se sabe que esta primera fase es muy positiva para el entrenamiento del paciente, y que mejora los resultados de la campimetría (149,150).

Después de la primera fase, se realizan 3 estimaciones más, en las que se examinan 21 puntos distribuidos uniformemente por los sectores en los que puede dividirse el campo visual glaucomatoso (que se corresponden con el trayecto de los haces de fibras nerviosas de las células ganglionares) (118). Estos sectores coinciden morfológicamente con los definidos en la campimetría convencional y por los análisis funcionales (151,152).

En el examen de estas regiones durante las fases segunda, tercera y cuarta, se utiliza el valor umbral estimado en la fase anterior, y se efectúa una corrección con el error estándar calculado.

El umbral de los puntos intermedios se calcula mediante interpolación entre aquellos puntos correspondientes a una misma área (118).

Una vez que se han obtenido las cuatro estimaciones del umbral, se calcula el promedio del umbral de los tres resultados más parecidos, y se descarta el más distante. Este método reduce la influencia de la distracción por parte del paciente u otros errores que ocurren en una de las cuatro fases, mejorando la estabilidad de los resultados (117,147,151).

La segunda fase de la campimetría Spark es especialmente útil para el diagnóstico, y la fase final, gracias a su estabilidad, resulta óptima para el seguimiento de la progresión glaucomatosa. Este hecho ha sido demostrado en algunos estudios que, mediante la campimetría Spark, son capaces de predecir alteraciones morfológicas glaucomatosas con bastante precisión (153,154).

La primera fase Spark suele tener una duración de unos 37 segundos, la segunda fase es de aproximadamente 1 min 26 s y las 4 fases se suelen completar en una media de 2 min 34 s (118). En nuestro estudio, el examen se solía completar en 1 min 30 s aproximadamente.

Antes de la exploración se explicó detalladamente a cada paciente las instrucciones para la realización de la prueba y la posibilidad de detenerla si lo precisaba.

Se colocó la refracción para visión próxima adecuada en cada paciente en un soporte habilitado para ello. La graduación de la visión próxima la calculó el propio aparato en función de la edad del paciente y de su refracción en visión lejana.

Los parámetros recogidos fueron la sensibilidad media, el tiempo de exploración, el defecto medio, la desviación sobre el patrón, y el factor de fiabilidad. Los índices perimétricos principales se explican a continuación (155, 156):

- Sensibilidad media (mean sensitivity o MS): media aritmética de las sensibilidades de todos los puntos estudiados.
- Defecto medio (mean defect o MD): media aritmética de las diferencias de sensibilidades de cada punto con respecto al valor normal para una persona sana de la misma edad. Es un parámetro independiente de la edad, y es el que más se relaciona con el daño global del campo visual. Sus valores normales oscilan entre -2 y 2 dB, siendo cero el valor normal. Los perímetros Octopus expresan los valores patológicos con signo positivo, mientras que otros, como Oculus y Humphrey lo hacen con negativo.
- Varianza de pérdida: La varianza de pérdida (*loss variance* o LV) es el resultado de dividir la suma de las diferencias cuadráticas entre el defecto medio y el defecto encontrado en cada punto en concreto, por el número de casos menos uno. Representa la variabilidad del campo visual. A mayor variabilidad, mayor será el valor de la varianza. Una varianza de pérdida elevada indicará irregularidad en el campo visual. También es frecuente el uso de la raíz cuadrada de este valor (*square loss variance*, sLV), es decir, lo que en estadística se entiende como desviación típica y en los perímetros Humphrey se llama desviación típica respecto al patrón (*Pattern Standard Deviation* o PSD)
- Varianza de pérdida corregida (corrected loss variance o CLV): diferencia entre la varianza de pérdida y la fluctuación RMS (fluctuación patológica menos fluctuación fisiológica). Es decir, se utiliza la fluctuación a corto plazo determinada durante la campimetría para corregir la varianza de pérdida.
- Indicadores de colaboración del individuo:
 - Falsos positivos: el sujeto contesta en ausencia de estímulo.
 - Falsos negativos: el sujeto no responde a un estímulo con un nivel de intensidad lo suficientemente alto como para ser visto. Miden la falta de atención.
- Factor de fiabilidad (RF, reliability factor): Es el porcentaje de respuestas falladas.

En nuestro estudio, como criterio de fiabilidad, en caso de resultados con más de un 50% de pérdidas en los estímulos detectados, se repitió la prueba una segunda vez. En 3 sujetos no se logró una prueba fiable a pesar de un segundo intento, por lo que el resultado de esta prueba fue desechado y no se incluyó en el análisis estadístico.

4.2.2. Exploración ocular estructural mediante tomografía de coherencia óptica

El estudio estructural se llevó a cabo mediante técnicas de análisis digital de última generación: tomografía de coherencia óptica Spectralis y tomografía de coherencia óptica de barrido (*Swept Source*) Triton.

La tomografía de coherencia óptica, habitualmente referida por sus siglas en inglés OCT (*Optical Coherence Tomography*), es una técnica de imagen que en los últimos 25 años ha revolucionado las pruebas diagnósticas oftalmológicas. Es capaz de obtener imágenes de la retina y el nervio óptico que recrean de una forma bastante fiel la morfología tisular, semejantes a un corte histológico de la retina, realizado in vivo y en tiempo real. Además, permite cuantificar de forma exacta los espesores de la retina, la mácula y la CFNR de manera inocua para el paciente.

La OCT emite fuentes de luz de baja energía y emplea el principio de la reflectividad de la luz. Los tejidos con diferentes propiedades ópticas se representan en una escala colorimétrica o de grises según su capacidad para reflejar o absorber dicha luz, es decir, su reflectividad. Las áreas que más reflejan la luz se representan con los colores blanco y rojo (sangre, fibrosis...), mientras que aquellas que menos lo hacen (quistes, edema...) se muestran en el espectro azul-negro. Las áreas de reflectividad intermedia aparecen en tonos verdes o amarillos.

Sustentados sobre estos principios básicos, los sistemas de OCT han ido evolucionando desde que empezaron a usarse en 1991. Los sistemas iniciales *On Time Domain* (TD-OCT) utilizaban un láser de 800 nm, y lograban realizar cortes de la retina en dos dimensiones con una resolución de hasta 10-18 μm (157).

Los posteriores sistemas denominados de dominio espectral, *Fourier Domain* o *Spectral Domain* (SD-OCT), cuyo uso se ha extendido desde 2006, incorporan un láser de 840 nm de longitud de onda y usan un espectrofotómetro de alta velocidad en lugar de un fotorreceptor para la detección de frecuencias. Esto les permite registrar señales débiles con más eficacia, captar datos con mayor rapidez y resolución, y representar imágenes tridimensionales, habiendo alcanzado resoluciones de un rango entre 6 y 2 micrómetros (ver imagen 17).

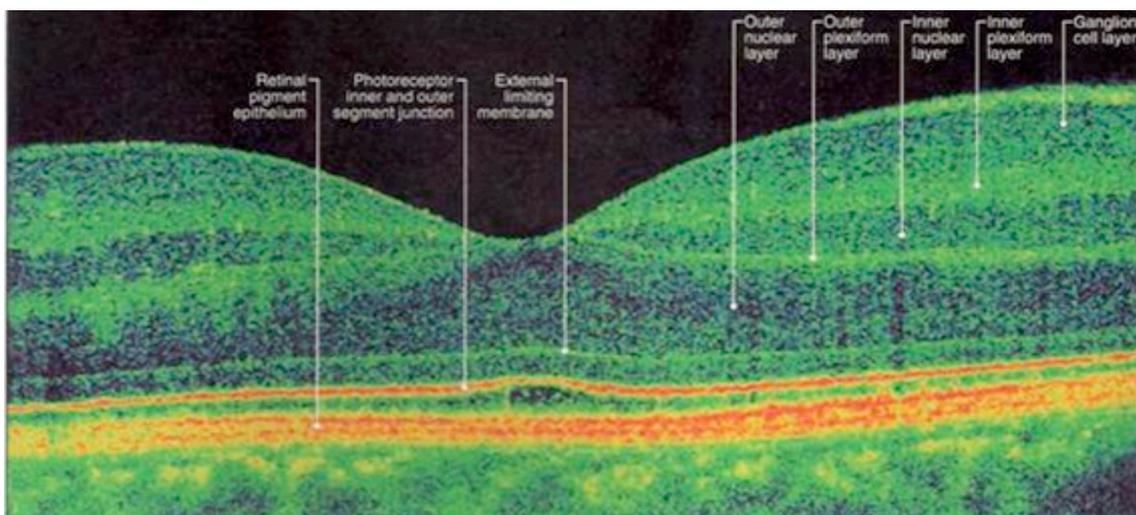


Imagen 17: Tomografía de coherencia óptica, *Fourier Domain*, donde se observan las diferentes capas de la retina en la zona macular.

Uno de estos OCT de dominio espectral es el modelo Spectralis OCT (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Alemania). Este sistema, empleando luz polarizada, es capaz de analizar de forma simultánea múltiples longitudes de onda del espectro, siendo 100 veces más rápido que los dispositivos *On Time Domain* y adquiriendo unos 40.000 cortes por segundo.

Aún más recientemente han aparecido los nuevos sistemas *Swept Source* OCT (SS-OCT o de barrido) que, usando fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) consiguen superar la gran reflectividad del epitelio pigmentario y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular. En ellos, la reflectividad se detecta mediante un fotómetro. Todo ello se traduce en un incremento aún mayor en la resolución y en la velocidad de exploración (157).

Uno de estos dispositivos es el *Deep Range Image* (DRI) Triton, SS-OCT (*Topcon Eye Care Company*), recientemente desarrollado. Con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas OCT de dominio espectral, logra una mayor resolución, y su gran penetración tisular le permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde la superficie vítrea (cuya consistencia fluida motiva interferencias en otros sistemas de OCT) hasta las capas más profundas de la retina, la coroides y la esclerótica. Posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo (158).

En este estudio, se usaron para medir los espesores de la retina dos modelos de OCT (imagen 18):

- Un sistema de dominio espectral, el Spectralis OCT (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Alemania).
- Un sistema de barrido o *Swept Source*, el DRI Triton SS-OCT (*Topcon Eye Care Company*, Tokio, Japón).

Fueron usados en orden aleatorio, dentro de la misma visita, y siempre el explorador fue la misma persona.



Imagen 18: Dispositivo de OCT (tomografía de coherencia óptica) de dominio *Fourier Spectralis* OCT, *Heidelberg Engineering* (Izquierda). Dispositivo de OCT de barrido DRI (*deep range imaging*) OCT Triton, *Topcon Eye Care Company* (derecha).

Los protocolos de análisis de los espesores de la CFNR usados están representados en la tabla 3.

OCT Spectralis	Protocolo RNFL (aplicación Glaucoma) para CFNR
	Protocolo RNFL-N (aplicación Axonal) para CFNR
	Protocolo Fast Mácula para espesores maculares
OCT Triton	Protocolo de nervio óptico: 3D Disc (6x6 mm)
	Protocolo macular: 3D Macular (H)
	Protocolo macular y de nervio óptico: 3D (H) + 5 Line Cross

Tabla 3: Protocolos usados en los dispositivos de OCT (tomografía de coherencia óptica) Spectralis y Triton. RNFL/CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

4.2.2.1. Tomografía Óptica Computarizada con el sistema *Fourier Domain Spectralis*

Con el sistema OCT Spectralis se evaluó la estructura de la retina con tres aplicaciones diferentes, Glaucoma, Axonal y Fast Macula, cuyas características se explican a continuación:

1. Aplicación Glaucoma (protocolo RNFL, *Retinal Nerve Fiber Layer*): La aplicación clásica Glaucoma para el estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina realiza la adquisición de cortes tomográficos mediante un barrido que se inicia y termina en el sector temporal, por lo que las mediciones más fiables y reproducibles se toman en el sector nasal peripapilar (159). Se realiza un corte circunferencial de 3,4 mm de diámetro centrado en papila. Los valores de la CFNR se miden tomando como líneas de referencia el límite de la interfase vítreo-retina y la parte externa de la CFNR. Imagen 19.

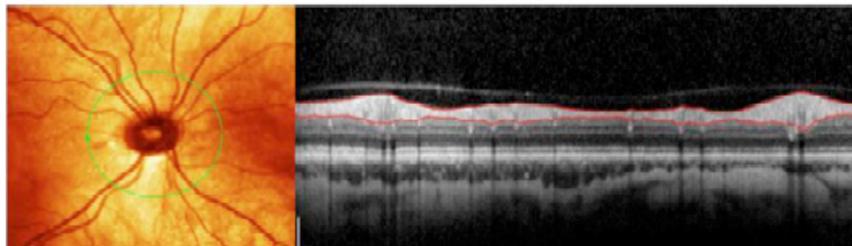


Imagen 19: Izquierda, escaneo circunferencial de Spectralis. Derecha, líneas de referencia para la medida de la CFNR.

El protocolo RNFL de la aplicación clásica Glaucoma del OCT Spectralis genera un mapa que contiene el espesor medio y el espesor por sectores y cuadrantes.

El propio *software* de Spectralis realiza una comparación de las medidas de los espesores con datos de normalidad que obtiene de una base de datos normativa, corregida en función de la edad del sujeto. Los colores con que se representan los resultados son:

- Blanco: valores situados dentro del 5% de medidas de mayor grosor.
- Verde (consideración de normalidad): rango de valores donde se encuentra el 90% de las medidas centrales.
- Amarillo: Las medidas englobadas dentro del 5 % de valores de menor grosor se encuentran situadas aquí.
- Rojo: donde se sitúa el 1% de las mediciones de menor grosor.

Así, los datos obtenidos del espesor de la CFNR se representan en cuatro gráficos en el análisis (imagen 20). El primero, un diagrama circunferencial que corresponde al corte peripapilar de 3.4 mm de diámetro, en el que se incluye el espesor de la CFNR dividido en cuadrantes (temporal, superior, nasal e inferior). Un segundo diagrama circular presenta el espesor medio, y dividido en 6 sectores: superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal, y superotemporal, en dirección a las agujas del reloj para el ojo derecho y al revés para el ojo izquierdo. El tercero es una gráfica del perfil de grosor TSNIT (temporal – superior - nasal – inferior – temporal), que refleja el espesor de la CFNR en todo el trayecto escaneado, con el código cromático de normalidad como fondo. Finalmente se compara el perfil de ambos ojos en una gráfica central.

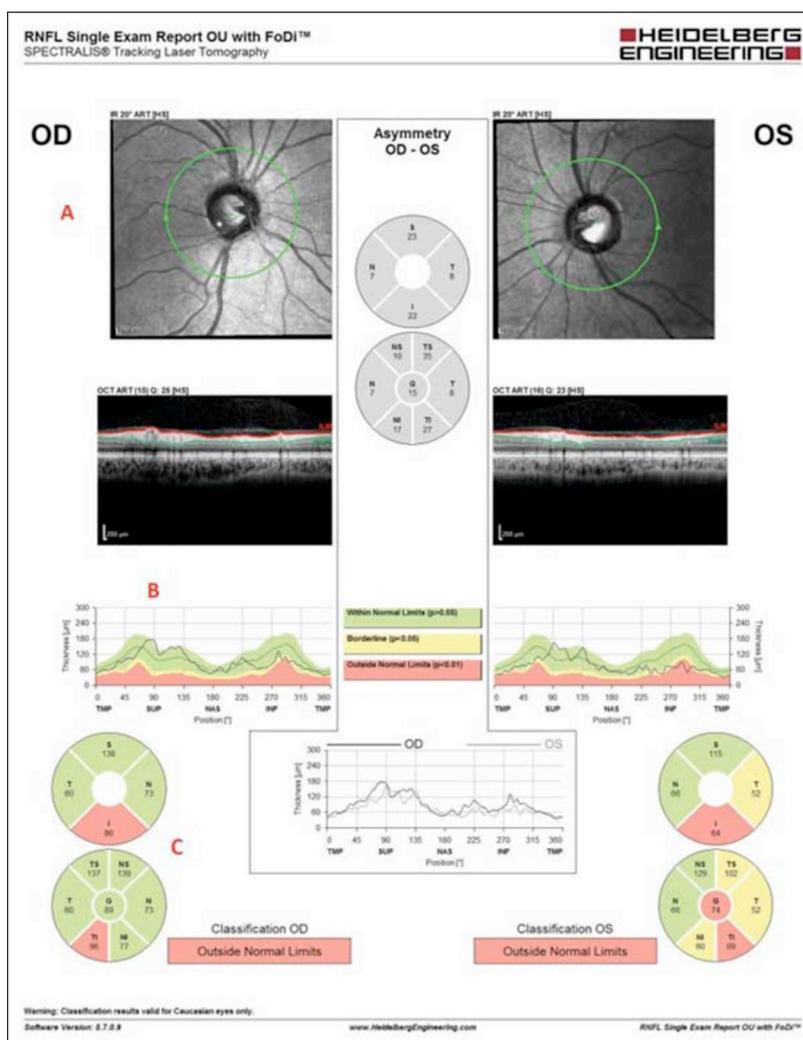


Imagen 20: Tomografía de Spectralis con la aplicación Glaucoma para la medida de espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina. Representación del mapa de espesores en cuatro tipos de gráfico diferentes.

2. Aplicación Axonal (RNFL-N): En las enfermedades neurológicas que dañan la capa de fibras nerviosas de la retina, los cambios se detectan de forma más precoz en el sector temporal (160), lo que motivó el desarrollo de la aplicación Axonal. Al igual que la aplicación Glaucoma, realiza un corte circular de 3,4 mm de diámetro centrado en la papila, pero al contrario que en esta, con el protocolo Axonal el barrido para la adquisición de imágenes parte y acaba en el cuadrante nasal, por lo que las medidas del espesor del sector temporal son más fiables y reproducibles (imagen 21).



Imagen 21: La aplicación Glaucoma del tomógrafo Spectralis realiza el escaneo desde el sector temporal (izquierda, ojo derecho, cabeza de flecha), al contrario que la aplicación Axonal, que lo hace desde el sector nasal (derecha, ojo izquierdo, cabeza de flecha). PMB, haz papilo macular.

Además, utiliza un análisis desde la fovea al disco para orientar la anatomía correctamente y así minimizar la variabilidad según la orientación de la cabeza. También ofrece dos mediciones adicionales. Una de ellas es el espesor del haz papilomacular (PMB), que corresponde al conjunto de fibras que van del nervio óptico a la mácula, y que son las primeras en que se detecta afectación en enfermedades neurodegenerativas. Se localizan en la sección del cuadrante temporal entre -22° y $+8^\circ$. La otra es el índice nasal/temporal (índice N/T), que indica la relación entre ambos sectores y también resulta útil en la patología neurooftalmológica. Así pues, el protocolo RNFL-N de la aplicación Axonal aporta los mismos parámetros que Glaucoma (espesor medio y mapa de 4 cuadrantes y 6 sectores), más el espesor medio del haz papilomacular (PMB) y el índice N/T. El código de colores de normalidad es el mismo, pero incorpora además el lila, que representa un grosor de la CFNR muy patológicamente elevado, lo cual resulta de utilidad en casos de edema de papila (imagen 22).

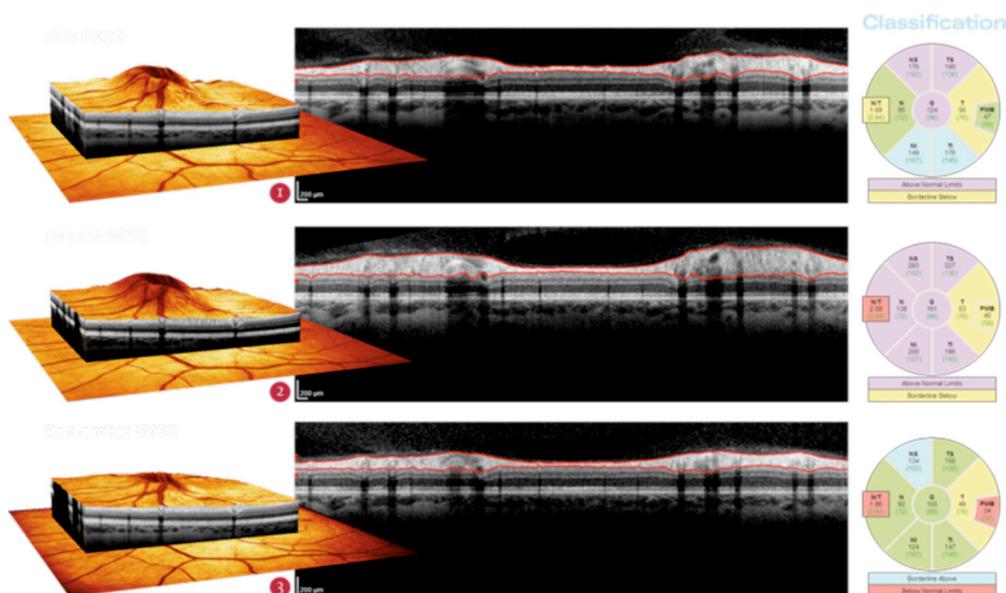


Imagen 22: Imágenes de correspondencia entre retina, imágenes del escáner de esa retina y la interpretación del protocolo Axonal.

El OCT Spectralis genera además una base de datos con todas las mediciones de los espesores de la CFNR para los 768 puntos registrados durante el escáner circular alrededor del nervio óptico.

3. Protocolo Fast Macula para la medida de espesores maculares. Estos son representados como un mapa de colores dividido en los nueve sectores de la mácula descritos en el *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (116). Este estudio divide la mácula en 9 áreas definidas por tres círculos ubicados a 1, 3, y 6 mm del punto central (que corresponde a la fovea), estos dos últimos a su vez están divididos en cuatro cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal. El área 1, central, representa la fovea. Las áreas 2, 3, 4 y 5 forman el anillo interno y las áreas 6, 7, 8 y 9 forman el anillo externo (imagen 23). Los parámetros recogidos en nuestro estudio fueron el espesor medio, por sectores y el volumen macular total calculado en el anillo de 6 mm de diámetro.

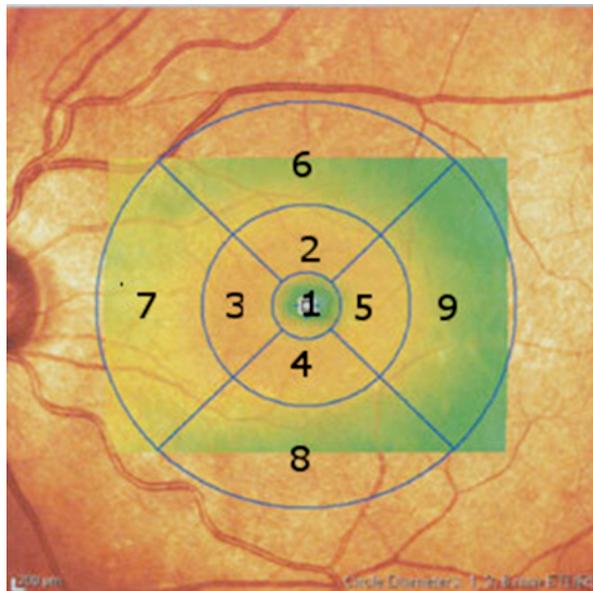


Imagen 23: Representación de las 9 áreas maculares del ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) (116). Ojo izquierdo. 1, área central; 2, área superior interna; 3, área nasal interna; 4, área inferior interna; 5, área temporal interna; 6, superior externa; 7, nasal externa; 8, inferior externa; 9, temporal externa.

El OCT Spectralis procesa la información de las exploraciones realizadas mediante un *software* de segmentación automatizada que le permite separar y medir individualmente el espesor de las capas de la retina utilizando las diferentes refringencias de las mismas, y definir los espesores de las 10 capas de la retina (imagen 24).

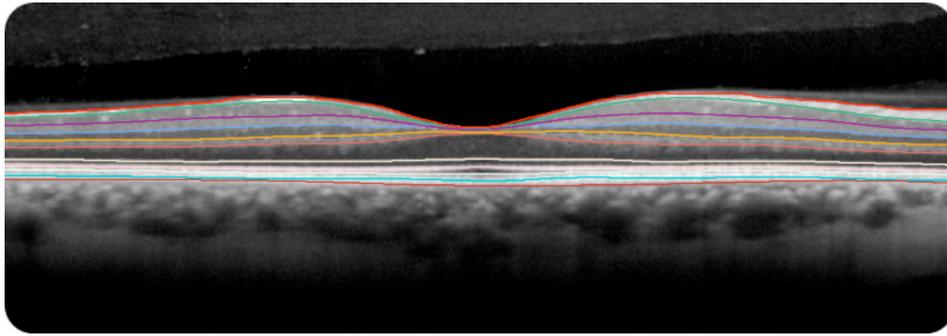


Imagen 24: Segmentación de las capas de la retina por el tomógrafo Spectralis.

Finalmente, los resultados de los protocolos RNFL y RNFL-N fueron exportados a una base de datos Excel de forma automática mediante un *software* que incorpora el propio dispositivo.

Los resultados del protocolo Fast Macula fueron exportados manualmente a la base de datos.

4.2.2.2. Tomografía Óptica Computarizada con el sistema *Swept Source* DRI Triton OCT

A pesar del gran avance que supusieron los sistemas OCT de dominio espectral, con las longitudes de onda que emplean no son capaces de penetrar bien más allá de la retina, debido a la elevada dispersión óptica que genera el epitelio pigmentario de la retina y la vascularización coroidea. Por ello, durante mucho tiempo se pensaba que era imposible obtener imágenes OCT de las regiones oculares externas a la retina. Spaide (161) fue el primero en describir un modo de obtener imágenes de la coroides, desarrollando la tecnología *Enhanced depth-imaging* (EDI) para los sistemas *Spectral Domain*. Esta tecnología era capaz de visualizar las capas profundas del ojo, y supuso un avance en este sentido, permitiendo visualizar la coroides y medirla en varios puntos, pero no alcanzaba la superficie corioescleral de forma tan uniforme como para generar mapas tridimensionales de la coroides (157,162).

Los nuevos sistemas *Swept Source* OCT, como el DRI Triton SS-OCT (*Topcon Eye Care Company*, Tokio, Japón), usado en este estudio, utilizan un láser que proporciona una longitud de onda de 1050 nm (en contraste con 840 nm en los sistemas de dominio espectral). Con ello logran mejorar la penetración tisular, minimizando las interferencias creadas por la gran reflectividad del epitelio pigmentario de la retina y la vascularización coroidea (157), y alcanzando así las capas más profundas del globo ocular.

Así mismo, permiten una mejor visualización del vítreo cortical, a pesar de ser este un medio fluido y casi transparente que motiva interferencias en otros sistemas de OCT. Esto puede facilitar la detección de adhesiones vítreo-maculares y otras patologías que afectan a la superficie vítreo-retiniana (157).

El dispositivo DRI Triton SS-OCT, logra un incremento en la resolución y en la velocidad de exploración, realizando el escaneo a una velocidad de 100.000 A-scans por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas *Fourier Domain*, con una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente. Su gran penetración tisular, que he demostrado ser superior a la de los sistemas OCT de dominio espectral (163), le permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde el vítreo hasta la retina y las capas más profundas, coroides y esclera. Posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas,

obteniendo mapas tridimensionales del espesor retiniano y coroideo. Permite, por vez primera con un sistema OCT, observar con un dispositivo digital la membrana de Bruch, la estructura de la coroides, e incluso la lámina supracoroidea (157,158).

En las últimas décadas, el espesor de la retina ha sido evaluado para muchas enfermedades, entre ellas la DM (39–41,109,112), pero ha sido más recientemente cuando el papel de la vascularización coroidea ha captado una mayor atención en el campo de la investigación (164). El DRI Triton SS-OCT puede ser una herramienta útil en este sentido. Son escasos los estudios que han evaluado el espesor coroideo en pacientes con DM2, y los resultados son contradictorios (165–167).

En este estudio, se realizaron medidas del espesor retiniano y coroideo utilizando la nueva tecnología de OCT de barrido *Swept Source – Deep Range Imaging* en pacientes diabéticos sin RD.

Se realizaron tomas de imágenes con tres protocolos diferentes en cada sujeto, y de cada protocolo se realizaron tres repeticiones.

Los tres protocolos que se usaron fueron los siguientes (imagen 25):

- Protocolo mixto para mácula y nervio óptico: 3D (H) + 5 *Line Cross*
- Protocolo macular: 3D Macula (H)
- Protocolo del nervio óptico: 3D *Disc* (6x6 mm)



Imagen 25: Protocolos usados con el tomógrafo Triton.

1. **Protocolo mixto para mácula y nervio óptico (Wide):** El protocolo 3D (H) + 5 *Line Cross* es un protocolo mixto o *Wide*. Realiza un escaneo de amplio rango, abarcando tanto la mácula como el área peripapilar, y situando el punto de fijación en un área intermedia: 12,0 x 9,0 mm + 9,0 mm (overlap 8).

Para la mácula, los parámetros que recoge son el espesor macular en cada una de las 9 áreas ETDRS (de forma análoga al OCT Spectralis, con el anillo central de 1 mm de diámetro que representa la fovea, y los anillos perifoveales interno y externo de 3 y 6 mm de diámetro respectivamente); y además calcula el espesor en el punto central de la fovea; el espesor medio y el volumen macular total, calculados ambos en el anillo de 6 mm de diámetro.

Para el área peripapilar, el OCT Triton genera imágenes, en un cubo de 3x3 mm alrededor del nervio óptico. Los parámetros analizados en nuestro estudio fueron el espesor medio total del cubo, y el

espesor en cada uno de los cuadrantes de la CFNR (temporal, superior, nasal e inferior) (abreviado TSNIT); en cada uno de los 6 sectores (superonasal, superotemporal, nasal, temporal, inferonasal e inferotemporal); y en 12 sectores horarios, tal y como muestra la imagen 26. De cada uno de estos sectores se realizó un análisis de segmentación por capas (explicado más adelante).

2. **Protocolo macular:** para la segmentación en capas del área macular se usó la aplicación Super Pixel Grid-600, que realiza las mediciones sobre una rejilla de 100 celdas situada en la mácula. Cada celda tiene 600x600 μm . Después se tomaron los espesores del total de la superficie de la rejilla (espesor total), de la mitad superior y de la mitad inferior para cada una de las capas de la retina.
3. **Protocolo del nervio óptico:** cuyos datos no han sido utilizados para este estudio.

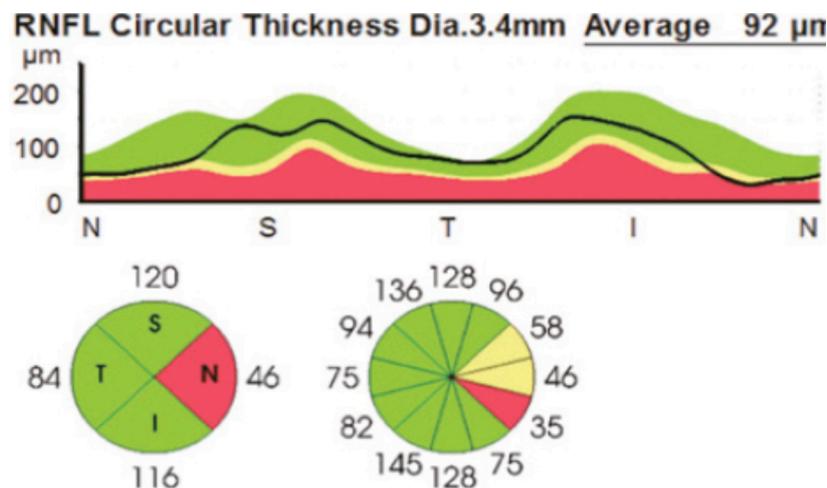


Imagen 26: Cuadrantes y sectores horarios en los que divide el sistema Triton las mediciones de espesores retinianos en el área peripapilar.

Segmentación de capas de la retina con Triton

Tanto en el área peripapilar como en área macular, se determinó el espesor de varias capas diferenciadas de la retina, lo que se denomina un estudio de segmentación. El sistema de OCT Triton lleva integrado el *Topcon Advanced Boundary Software*[®], que es capaz de determinar la distancia entre las líneas que definen los límites de la retina y el plexo coroideo, y de definir siete líneas en el espesor de la retina, utilizando las diferentes refringencias, para así realizar una segmentación de las capas. Las siete líneas, tal y como vienen definidas por el programa, se enumeran a continuación (imagen 27):

1. ILM: Membrana limitante interna.
2. RNFL/GCL: Límite entre la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina.
3. IPL/INL: Límite entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna.
4. IS/OS: Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.

5. RPE: Límite del epitelio pigmentario de la retina.
6. BM: Membrana de Bruch.
7. Límite externo de la coroides.

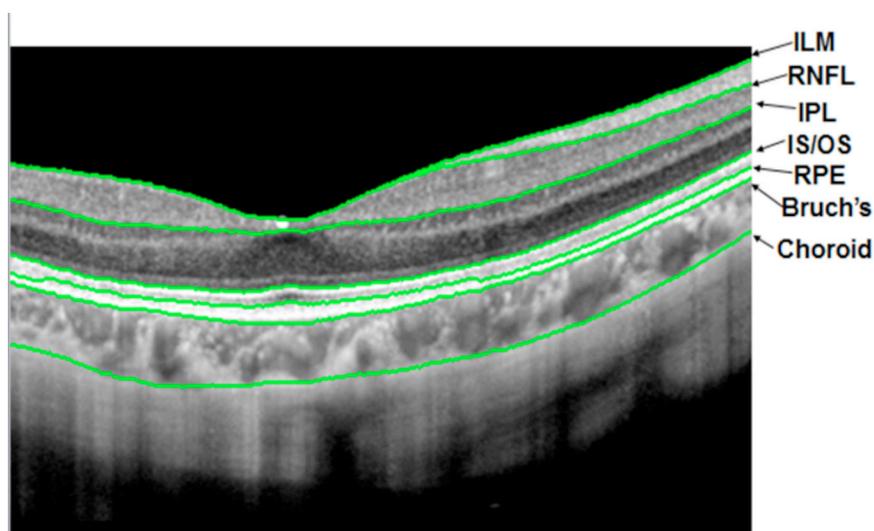
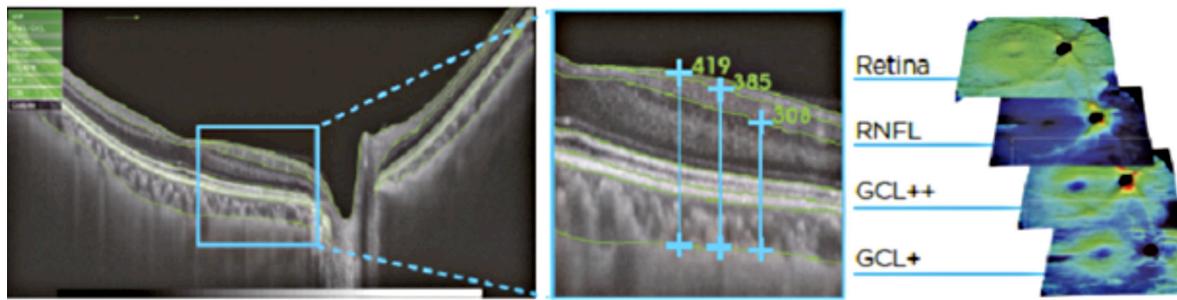


Imagen 27: Segmentación de la retina realizada por el tomógrafo Triton. ILM, membrana limitante interna; RNFL, capa de fibras nerviosas de la retina; IPL, capa plexiforme interna; IS/OS, límite entre segmentos internos y externos de los fotorreceptores; RPE, epitelio pigmentario de la retina; *Bruchs*, membrana de Bruch; *Choroid*, coroides.

A partir de las siete líneas definidas, el *software* delimita las capas de las cuales extrae el espesor.

En nuestro estudio, se tomaron medidas de las siguientes capas (imagen 28) tanto para la rejilla del área macular con el protocolo Super Pixel Grid-600, como para los sectores del área peripapilar:

1. Espesor de la retina: desde ILM hasta el límite entre el epitelio pigmentario y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE).
2. Espesor de la CFNR: desde la ILM hasta el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL).
3. Espesor GCL+: Desde el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL) hasta el límite externo de la IPL (la línea IPL/INL). Por lo tanto, esta capa abarca tanto la de células ganglionares como la IPL.
4. Espesor GCL++: Desde la ILM hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la capa de células ganglionares.



Retina	between the ILM-OS/RPE boundaries
RNFL	between the ILM-RNFL/GCL boundaries
GCL+	between the RNFL/GCL-IPL/INL boundaries
GCL++	between the ILM-IPL/INL boundaries

Imagen 28: Capas que se delimitan mediante el *software* de segmentación del dispositivo Triton. RNFL, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL, capa de células ganglionares; ILM, membrana limitante interna; OS/RPE, límite entre epitelio pigmentario y capa de fotorreceptores; IPL/INL, capa plexiforme interna/capa nuclear interna.

También se recogieron medidas del espesor coroideo (desde la membrana de Bruch hasta la superficie escleral de la coroides), tanto de la zona macular como de la zona peripapilar. Para la rejilla macular se aporta además la medida *Full Layers*, que equivale al espesor de la retina junto con la coroides.

El DRI Triton SS-OCT incluye una escala de calidad en la imagen que indica la fuerza de la señal. La escala de calidad va de 0 (poca calidad) a 100 (excelente calidad). Para este estudio, se descartaron las imágenes de calidad inferior a 55.

Los datos analizados son comparados con datos pertenecientes a una base de datos normalizada, de forma análoga a como lo hace el OCT Spectralis, y se representan según un código cromático.

Una vez recogidos, los resultados fueron exportados con el *software OCT Data Collector*, que genera archivos CSV a partir de cada corte de OCT, y estos fueron transformados para ser incluidos en una base de datos Excel.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016. Posteriormente la información se importó al programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para la realización del análisis estadístico.

En los resultados, los datos se expresan en forma de media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en número de casos y porcentaje para las variables cualitativas.

Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos se utilizó el test de Chi Cuadrado.

Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que todas las variables a estudio presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test paramétricos para el análisis de las mismas.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas, características clínicas y endocrinológicas.

Posteriormente se analizaron las diferencias entre el grupo DM2 y el grupo control en cuanto al resultado de las pruebas funcionales y estructurales oftalmológicas del protocolo exploratorio. Para determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo DM2 con relación a dichas variables, se empleó el análisis T de Student para muestras independientes.

A continuación, se realizó un análisis bivariante para establecer correlaciones entre los parámetros visuales y los parámetros endocrinológicos en el grupo DM2 (años con DM, edad al diagnóstico, HbA1C, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, cociente microalbuminuria/creatinina, PAS, PAD, peso e IMC) mediante el test de correlación de Pearson.

Por último, se subdividió al grupo de pacientes con DM2 en función de varias características: recibir o no tratamiento con insulina; la presencia o no de microalbuminuria; la presencia o no de antecedentes de complicaciones micro o macrovasculares; la presencia o no de HTA; el tabaquismo; el resultado de HbA1C mayor de 7 o no; la presencia de sobrepeso u obesidad; y la duración de la DM mayor o menor de 10 años. Para cada una de ellas se dividió al grupo DM2 en dos subgrupos, y se realizó una comparación entre ambos de los resultados de la evaluación visual (funcional y estructural). Este análisis se realizó mediante el test de la T de Student.

Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Dado el elevado número de variables, se utilizó la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones, que baja el nivel de significación, para asegurar que las diferencias halladas no fueran debidas al azar.

6. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

En conjunto, las variables recogidas para el análisis de datos fueron las que se recogen en la tabla 4, tabla 5, tabla 6 y tabla 7:

Presencia de diabetes mellitus tipo 2 (sí/no)	
Fecha de nacimiento	
Edad en el momento de la exploración	
Duración de la diabetes mellitus tipo 2	
Edad en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2	
Tratamiento de la diabetes mellitus en la actualidad	Un único fármaco oral
	Varios fármacos orales
	Análogo de GLP-1
	Insulina basal
	Dosis múltiples de insulina
Presencia de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus	Cardiopatía isquémica
	Enfermedad cerebrovascular
	Arteriopatía periférica
	Nefropatía diabética
	Neuropatía diabética
Tabaquismo	
HbA1C	
Colesterol total	
Colesterol LDL	
Colesterol HDL	
Cociente microalbuminuria/creatinina	
Presión arterial sistólica	
Presión arterial diastólica	
Diagnóstico previo de hipertensión arterial (sí/no)	
Peso (kg)	
Índice de masa corporal	
Tratamiento para la hipertensión arterial (sí/no)	
Tratamiento para la dislipemia (sí/no)	
Operado de cataratas (sí/no)	
Presencia de cataratas (sí/no)	

Tabla 4: Variables clínicas y endocrinológicas recogidas. Abreviaturas: GLP-1, Péptido similar a glucagón tipo 1; , hemoglobina glicosilada; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Presión intraocular		
Mejor agudeza visual con el optotipo ETDRS	100% contraste	
	2,5% contraste	
	1,25% contraste	
Evaluación de la visión cromática por ordenación	Tiempo	
	Método Bowman	Índice de confusión de color (CCI)
		Índice de confusión de color corregido por edad (AC-CCI)
	Método de Vingrys and King- Smith	Índice de confusión (C-index)
		Índice de selectividad (S-index)
Ángulo de confusión		
Sensibilidad al contraste con Test de Pelli Robson		
Sensibilidad al contraste con test CSV 1000	Frecuencia A	
	Frecuencia B	
	Frecuencia C	
	Frecuencia D	
Campimetría con la estrategia Spark Quick en dispositivo Oculus Easyfield	Tiempo de duración del examen	
	Sensibilidad media (MS)	
	Defecto medio (MD)	
	Desviación sobre patrón (PSD)	
	Factor de fiabilidad (RF)	
Estudio estructural de la retina con OCT Spectralis		
Estudio estructural de la retina y la coroides con OCT Triton		

Tabla 5: Variables oftalmológicas recogidas en el estudio. Abreviaturas: ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (116); CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad; MS, sensibilidad media; MD, defecto medio; PSD, desviación sobre patrón; RF, factor de fiabilidad; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; OCT, tomografía de coherencia óptica.

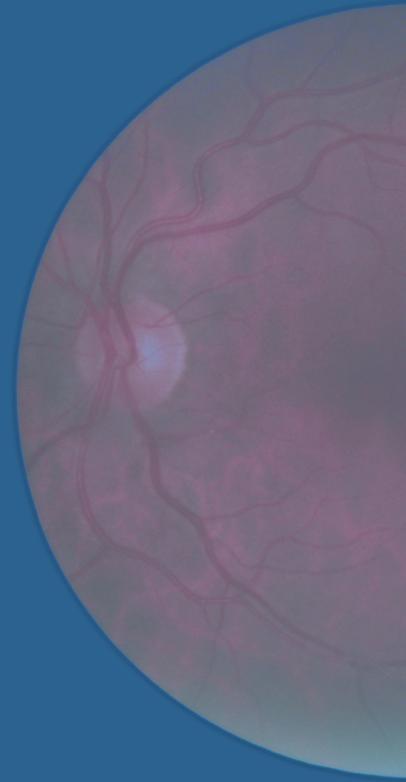
Espesor macular (Protocolo Fast Macula) en las 9 áreas ETDRS (en μm)	Área central
	Área interna superior
	Área interna nasal
	Área interna inferior
	Área interna temporal
	Área externa superior
	Área externa nasal
	Área externa inferior
	Área externa temporal
Espesor de la CFNR (en μm) (Protocolo Glaucoma)	Espesor medio
	Cuadrante temporal
	Cuadrante superior
	Cuadrante nasal
	Cuadrante inferior
	Sector temporal superior
	Sector temporal inferior
	Sector nasal superior
	Sector nasal inferior
Espesor de la CFNR (en μm) (Protocolo Axonal)	Espesor medio
	Cuadrante temporal
	Cuadrante superior
	Cuadrante nasal
	Cuadrante inferior
	Sector temporal superior
	Sector temporal inferior
	Sector nasal superior
	Sector nasal inferior
	Haz papilomacular
	Índice nasal/temporal

Tabla 6: Variables estructurales recogidas en el estudio con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica Spectralis. μm , micrómetros; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (116); CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

Protocolo Triton Wide	Variables morfométricas		Área del disco óptico
			Área de la excavación del NO
			Área del anillo neuroretiniano
			Volumen de la excavación del NO
			Volumen del anillo neuroretiniano
			Índice área excavación/área del disco óptico
			Índice lineal excavación/disco
			Índice vertical excavación/disco
			Diámetro horizontal del disco
		Diámetro vertical del disco	
	Espesores por capas del área peripapilar	Retina	Medio, 4 cuadrantes*, 6 sectores**, 12 sectores horarios***
		CFNR	Medio, 4 cuadrantes*, 6 sectores**, 12 sectores horarios***
		GCL+	Medio, 4 cuadrantes*, 6 sectores**, 12 sectores horarios***
		GCL++	Medio, 4 cuadrantes*, 6 sectores**, 12 sectores horarios***
		Coroides	Medio, 4 cuadrantes*, 6 sectores**, 12 sectores horarios***
	Espesores del área macular con escaneo ETDRS	Retina	9 áreas ETDRS****
			Espesor medio
			Espesor punto central
Coroides		Volumen	
		9 áreas ETDRS****	
		Espesor medio	
		Espesor punto central	
		Volumen	
<p>*4 cuadrantes: temporal, superior, nasal, inferior.</p> <p>**6 sectores: sector temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior, nasal inferior.</p> <p>***12 sectores horarios: 1 (superonasal), 2 (nasosuperior), 3 (nasal), 4 (nasoinferior), 5 (inferonasal), 6 (inferior), 7 (inferotemporal), 8 (temporoinferior); 9 (temporal); 10 (temporosuperior); 11 (superotemporal); 12 (superior).</p> <p>****9 áreas ETDRS: central (fóvea), área interna superior, interna nasal, interna inferior, interna temporal, externa superior, externa nasal, externa inferior, externa temporal.</p>			
Super Pixel Grid-600	Full layers	Espesor total, Superior, Inferior	
	Retina	Espesor total, Superior, Inferior	
	CFNR	Espesor total, Superior, Inferior	
	GCL+	Espesor total, Superior, Inferior	
	GCL++	Espesor total, Superior, Inferior	
	Coroides	Espesor total, Superior, Inferior	

Tabla 7: Variables estructurales recogidas en el estudio con el dispositivo de tomografía de coherencia óptica DRI Triton SS-OCT. NO: nervio óptico; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (116); Super Pixel Grid- 600, protocolo de segmentación del área macular.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS



RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN

En este estudio evaluamos a un total de 60 ojos de pacientes con DM2 y 60 ojos de controles sanos, en adelante indicados como grupo DM2 y grupo control, respectivamente.

Se comprobó que no existían diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a distribución por sexos, edad, presión intraocular y valores morfométricos del disco óptico, que fueron las variables consideradas de confusión en este estudio.

La distribución por sexos se representa en la figura 1. La media de edad fue de $60,15 \pm 7,05$ en el grupo control y de $61,60 \pm 9,40$ en el grupo DM2 ($p=0,341$). La presión intraocular estaba dentro de los niveles considerados como normales en los dos grupos de estudio. La media de valores de la presión intraocular fue $15,98 \pm 3,19$ mm de Hg en el grupo control, y de $16,75 \pm 2,27$ mm de Hg en el grupo DM2 ($p=0,132$).

Los resultados de los valores morfométricos de la papila del nervio óptico, determinados con OCT Triton, se muestran en la tabla 8.

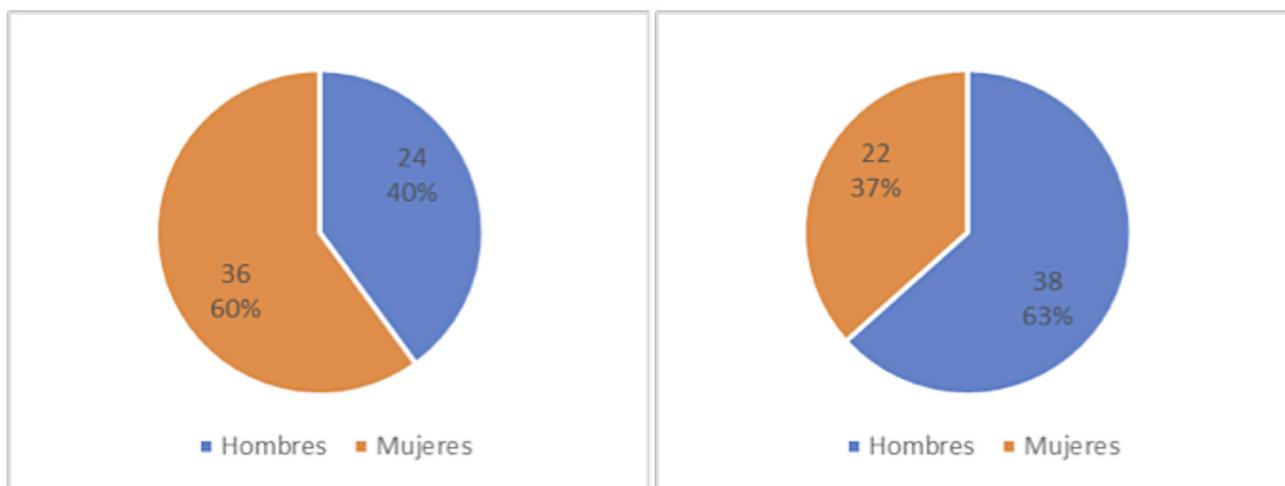


Figura 1. Distribución por sexos (número y porcentaje) en el grupo control (izquierda) y de diabetes tipo 2 (derecha). No existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,220$).

	Grupo control		Grupo DM2		p
	Media	DS	Media	DS	
Área del disco óptico	1,90	0,42	2,03	0,74	0,249
Área de la excavación	0,66	0,42	0,73	0,63	0,505
Área del anillo neuroretiniano	1,26	0,51	1,28	0,53	0,821
Volumen de la excavación	0,14	0,13	0,13	0,14	0,908
Volumen del anillo neuroretiniano	0,22	0,13	0,22	0,14	0,911
Índice área excavación/área disco	0,33	0,19	0,34	0,21	0,991
Índice lineal excavación/disco	0,53	0,23	0,53	0,24	0,913
Índice vertical excavación/disco	0,54	0,29	0,52	0,23	0,691
Diámetro vertical del disco	1,62	0,12	1,63	0,18	0,636
Diámetro horizontal del disco	1,56	0,29	1,64	0,39	0,188

Tabla 8: Valores de las variables morfométricas del disco óptico en ambos grupos de comparación. Significación estadística de comparación entre los dos grupos (p), mayor de 0,05 en todos los casos. DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar.

2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Todas las variables cuantitativas del estudio presentaban una distribución que se ajustaba a la normalidad y que fue comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov.

2.1. Presencia de patología microvascular o macrovascular asociada

En el grupo control, únicamente existían 2 casos con antecedentes de cardiopatía isquémica, sin registrarse ningún caso de enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, nefropatía ni neuropatía de origen vascular.

En el grupo DM2, la presencia de patología vascular, en concreto de complicaciones macrovasculares o microvasculares derivadas de la diabetes se muestra en la tabla 9.

	Distribución (número y porcentaje)
Cardiopatía isquémica	8 (13,30%)
Enfermedad cerebrovascular	2 (3,30%)
Arteriopatía periférica	0 (0%)
Neuropatía diabética	5 (8,33%)
Nefropatía diabética	8 (13,30%)

Tabla 9: Distribución de la presencia de complicaciones crónicas derivadas de la diabetes en el grupo de diabéticos. Frecuencia y porcentaje (entre paréntesis).

2.2. Variables clínicas: Evaluación de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular

2.2.1. Tabaquismo

El porcentaje de casos con tabaquismo en el grupo control y de diabéticos se muestra en la figura 2, y no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,439$).

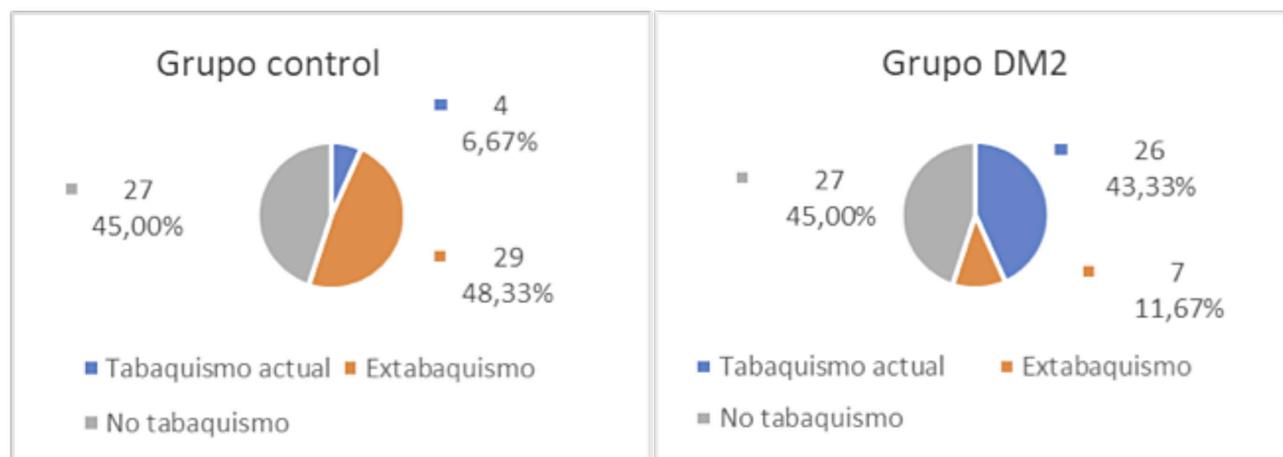


Figura 2: Presencia de tabaquismo (número de casos y porcentaje del total) en el grupo control (izquierda) y en el grupo DM2 (diabetes tipo 2) (derecha).

2.2.2. Hipertensión Arterial

De los 60 sujetos del grupo control, 12 estaban diagnosticados de HTA y seguían algún tipo de tratamiento farmacológico para ello. De los 60 sujetos diabéticos, 49 seguían tratamiento para la HTA. El porcentaje de sujetos de estudio en tratamiento para la HTA en el grupo control y en el grupo DM2 se muestra en la figura 3.

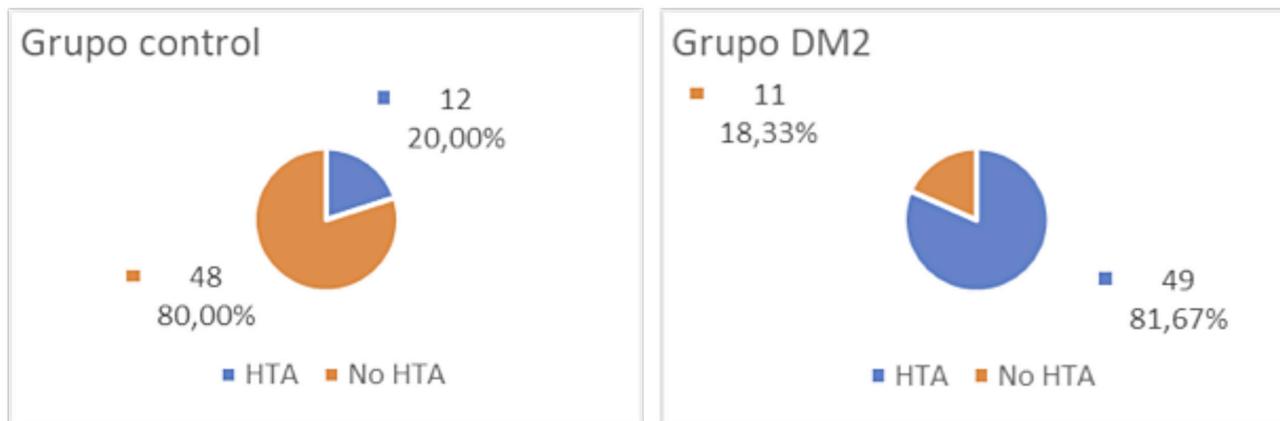


Figura 3: Presencia de hipertensión arterial diagnosticada previamente y en tratamiento (número de casos y porcentaje del total) en el grupo control (izquierda) y en el grupo DM2. HTA, hipertensión arterial; DM2, diabetes tipo 2.

En el grupo DM2, los valores medios de PA obtenidos en la última consulta de endocrinología fueron $133,60 \pm 11,68$ mm de Hg de PAS y $76,17 \pm 9,39$ mm de Hg de PAD.

2.2.3. Dislipemia

Veinte sujetos del grupo control y 57 del grupo DM2 seguían algún tipo de tratamiento farmacológico hipolipemiante. El porcentaje de sujetos en tratamiento hipolipemiante en el grupo control y en el grupo DM2 se muestra en la figura 4.

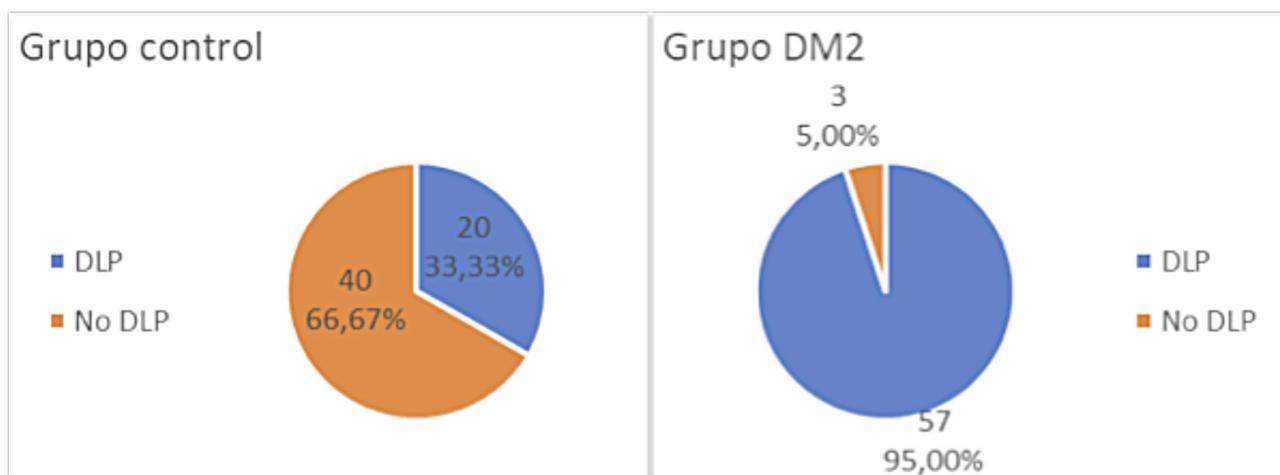


Figura 4: Sujetos en tratamiento con fármacos hipolipemiantes (número de sujetos y porcentaje del total) en el grupo control (izquierda) y en el grupo DM2 (derecha). DLP, dislipemia; DM2, diabetes tipo 2.

En el grupo DM2, los valores de lípidos del último control analítico previo a la realización del estudio se indican en la tabla 10.

	Media	DS
Colesterol total (mg/dl)	166,58	32,23
LDL (mg/dl)	90,64	26,72
HDL (mg/dl)	43,68	10,24

Tabla 10: Valores de lípidos séricos del grupo con diabetes. LDL, *Low Density Lipoproteins*; HDL, *High Density Lipoproteins*; DS, desviación estándar

2.2.4. Obesidad

En los pacientes con DM2, el peso estaba en un rango entre 63 y 120 kg, siendo el peso medio $86,12 \pm 14,36$ kg. El índice de masa corporal se encontraba entre 23 y 46 kg/m^2 , siendo la media de $31,85 \pm 5,15$.

2.2.5. Microalbuminuria

En el último control analítico realizado a los pacientes diabéticos previamente a la inclusión en el estudio, el cociente microalbuminuria/creatinina expresado en mg/g de creatinina fue de $18,23 \pm 21,20$.

Diez sujetos presentaban un cociente por encima de 30, condición conocida como microalbuminuria, y 1 sujeto presentaba proteinuria.

2.3. Variables clínicas: duración de la enfermedad y control metabólico de la muestra de pacientes diabéticos

Las características de duración de la diabetes y de la última determinación de HbA1C se muestran en tabla 11.

	Media	DS
Duración de la diabetes (años)	12,62	7,29
Edad de diagnóstico (años)	50,50	10,57
Hemoglobina Glicosilada	7,33%	0,89

Tabla 11: características de los sujetos diabéticos relativas a la duración y control metabólico de la enfermedad. DS, desviación estándar.

2.4. Tratamiento para la diabetes

Las diferentes combinaciones de fármacos del tratamiento antidiabético en el grupo DM2 se muestran en la tabla 12 y la figura 5.

Régimen de tratamiento	Número y porcentaje de sujetos
Varios ADOs	27 (45,0%)
Varios ADOs + Insulina basal	2 (3,33%)
Varios ADOs + MDI	4 (6,67%)
Varios ADOs + Análogo de GLP-1	9 (15,0%)
Un ADO	2 (3,33%)
Un ADO + Análogo de GLP-1	3 (5,0%)
Un ADO + Insulina basal	2 (3,33%)
Un ADO + MDI	3 (5,0%)
Un ADO + Análogo de GLP-1 + Insulina basal	2 (3,33%)
Un ADO + Análogo de GLP-1 + MDI	4 (6,67%)
Un Análogo de GLP-1	2 (3,33%)

Tabla 12: Tratamientos que estaban recibiendo los pacientes en el momento del estudio. ADO, Antidiabético oral; GLP-1, péptido similar a glucagón tipo 1; MDI, múltiples dosis de insulina.

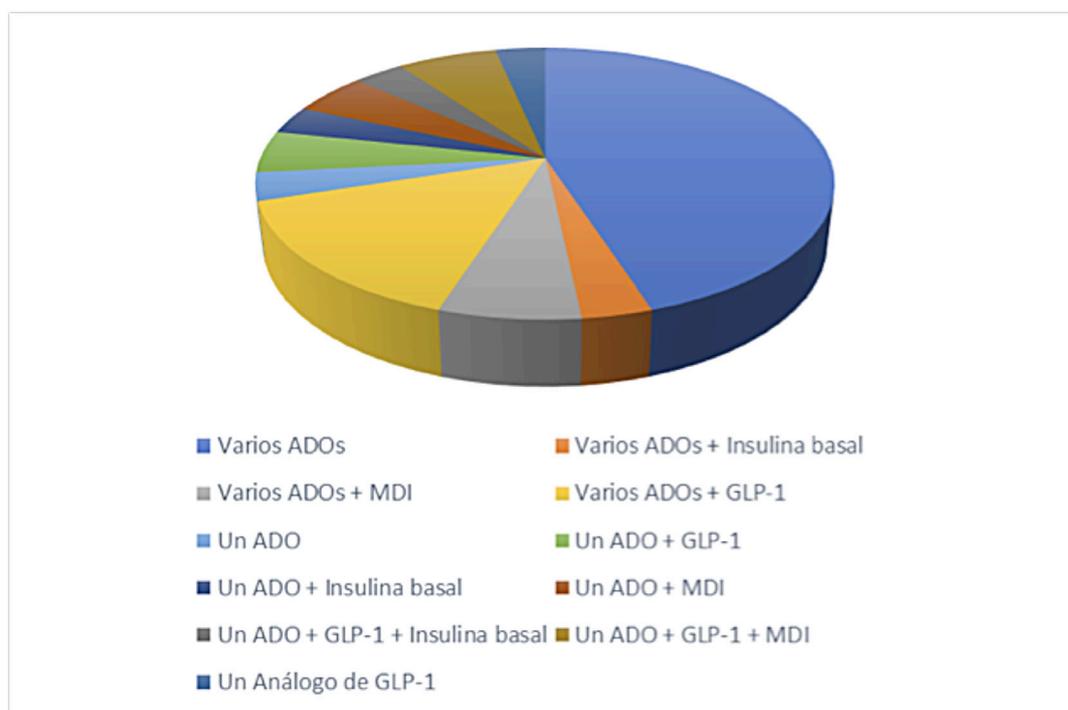


Figura 5: Diagrama que muestra los fármacos que estaban recibiendo los pacientes en el momento del estudio. ADO, Antidiabético oral; GLP-1, péptido similar a glucagón tipo 1, referido aquí a los fármacos análogos del mismo; MDI, múltiples dosis de insulina.

Diecisiete casos en el grupo DM2 (28,40%) recibían tratamiento insulínico (sólo o en combinación) y 43 (71,60%) recibían únicamente ADOs.

Veinte estaban en tratamiento con un fármaco análogo de GLP-1 (33,30% del total del grupo con DM2).

2.5. Antecedentes quirúrgicos de cataratas

Ningún sujeto del grupo control presentaba antecedentes de haber sido intervenido por cataratas. En el grupo DM2, tres casos tenían antecedentes quirúrgicos de cataratas, habiendo cursado el procedimiento sin complicaciones y con al menos seis meses de anterioridad a la inclusión en el estudio.

3. PRUEBAS DE FUNCIÓN VISUAL: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2

Los resultados del estudio de función visual en el grupo control y el grupo DM2 y se muestran en la tabla 13.

Los resultados de la MAVC con el optotipos de contraste 100% fueron similares en controles y diabéticos. Para los contrastes 2,5% y 1,25% el grupo control obtuvo mejores resultados, sin ser estadísticamente significativas las diferencias aplicando la corrección de Bonferroni.

Los resultados de la sensibilidad al contraste fueron peores en el grupo DM2, si bien las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas tras aplicar la corrección de Bonferroni.

En las pruebas de evaluación de la visión cromática, se observaron unos resultados significativamente peores en el grupo DM2, si bien estaban dentro del rango de la normalidad y no reflejaban una visión cromática patológica en este grupo. El estudio del campo visual no mostró diferencias entre el grupo DM2 y el grupo control.

		Grupo control		Grupo DM2		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	-0,04	0,20	0,01	0,09	0,111
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,28	0,14	0,37	0,14	0,002
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,40	0,16	0,48	0,15	0,007
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,66	0,19	1,62	0,23	0,386
	CSV-1000 Frecuencia B	1,89	0,20	1,83	0,23	0,176
	CSV-1000 Frecuencia C	1,56	0,24	1,41	0,30	0,007
	CSV-1000 Frecuencia D	1,12	0,28	0,98	0,28	0,011
	Test de Pelli-Robson	1,81	0,15	1,78	0,20	0,473
Campimetría Spark	Sensibilidad media	28,71	3,69	27,72	3,70	0,194
	Defecto medio	1,13	3,42	0,79	3,45	0,633
	Desviación sobre el patrón	2,38	2,40	2,23	1,67	0,715
	RF	0,97	0,24	0,93	0,09	0,215
Test de evaluación cromática de Farnsworth-Munsell 15D	CCI	1,04	0,09	1,13	0,25	0,006
	AC CCI	0,91	0,26	0,75	0,51	0,032
	C-index	1,07	0,20	1,22	0,38	0,007
	S-index	1,57	0,29	1,69	0,47	0,106
	Ángulo de confusión	62,61	3,77	50,69	34,83	0,011
Test de evaluación cromática de Lanthony D15	CCI	1,28	0,25	1,58	0,46	<0,001*
	AC-CCI	0,96	0,32	0,84	0,59	0,174
	C-index	1,39	0,36	1,79	0,63	<0,001*
	S-index	1,66	0,43	1,87	0,60	0,026
	Ángulo de confusión	57,51	33,32	55,81	30,80	0,775

Tabla 13: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en el grupo control y de diabéticos tipo 2 y su comparación (media y desviación estándar). Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,002$). Abreviaturas usadas en esta tabla: DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; RF, *reliability factor* o factor de fiabilidad; CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA RETINA: ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2

El estudio estructural de la retina se llevó a cabo con dos dispositivos diferentes, OCT Spectralis y OCT Triton.

El estudio macular con OCT Spectralis mostró menor espesor en las 9 áreas ETDRS en el grupo DM2 respecto al grupo control, como se puede observar en la tabla 14 y en la figura 6.

Con la aplicación Glaucoma del tomógrafo Spectralis, el espesor de la CFNR del grupo DM2 mostró menor espesor en los sectores inferior y temporal inferior respecto al grupo control. Con la aplicación Axonal, se obtuvieron los mismos resultados, además de un adelgazamiento significativo del espesor medio de la CFNR ($p < 0,001$) y del haz papilomacular ($p < 0,05$) en el grupo de pacientes. Estos datos se muestran en la tabla 14 y en la figura 7.

		Grupo control	Grupo DM2	p	
		Media (\pm DS)	Media (\pm DS)		
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	282,88 (\pm 18,23)	275,62 (\pm 19,18)	0,035
		Superior interno	350,82 (\pm 11,51)	335,38 (\pm 14,77)	<0,001*
		Nasal interno	355,23 (\pm 11,94)	337,77 (\pm 15,67)	<0,001*
		Inferior interno	347,37 (\pm 10,64)	331,67 (\pm 14,79)	<0,001*
		Temporal interno	338,13 (\pm 9,66)	323,40 (\pm 14,79)	<0,001*
		Superior externo	302,20 (\pm 14,76)	291,90 (\pm 14,73)	<0,001*
		Nasal externo	318,38 (\pm 13,42)	307,33 (\pm 14,29)	<0,001*
		Inferior externo	289,48 (\pm 13,05)	279,32 (\pm 14,25)	<0,001*
		Temporal externo	288,08 (\pm 13,67)	280,13 (\pm 14,03)	0,002
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	102,30 (\pm 9,22)	95,93 (\pm 12,10)	0,002
		Superior	123,42 (\pm 16,58)	118,98 (\pm 19,37)	0,180
		Nasal	75,92 (\pm 15,29)	72,48 (\pm 14,84)	0,214
		Inferior	135,50 (\pm 17,01)	123,85 (\pm 18,91)	0,001*
		Temporal	74,17 (\pm 15,58)	68,22 (\pm 9,73)	0,013
		Temporal superior	137,27 (\pm 16,77)	132,10 (\pm 21,76)	0,148
		Temporal inferior	149,85 (\pm 21,17)	135,10 (\pm 20,44)	<0,001*
		Nasal superior	109,57 (\pm 22,76)	105,85 (\pm 22,89)	0,374
		Nasal inferior	121,15 (\pm 24,61)	112,60 (\pm 23,81)	0,055
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	103,69 (\pm 9,55)	97,12 (\pm 12,29)	0,001*
		Superior	125,63 (\pm 17,02)	120,18 (\pm 18,95)	0,102
		Nasal	77,98 (\pm 14,18)	74,27 (\pm 15,38)	0,173
		Inferior	136,97 (\pm 17,41)	125,50 (\pm 20,14)	0,001*
		Temporal	73,98 (\pm 13,33)	68,42 (\pm 10,96)	0,014
		Nasal superior	112,59 (\pm 22,79)	107,53 (\pm 21,35)	0,214
		Nasal inferior	123,68 (\pm 23,26)	114,65 (\pm 24,80)	0,043
		Temporal superior	138,66 (\pm 18,20)	132,82 (\pm 22,22)	0,120
		Temporal inferior	150,27 (\pm 22,38)	136,35 (\pm 21,08)	0,001*
		Haz papilomacular	58,10 (\pm 10,50)	53,27 (\pm 8,31)	0,006
		Índice nasal/temporal	1,10 (\pm 0,32)	1,11 (\pm 0,29)	0,793

Tabla 14: Media y desviación estándar (entre paréntesis) de los espesores (en micrómetros, μ m) medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en las 9 áreas maculares del ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*), y en la CFNR con los protocolos Glaucoma y Axonal en diabéticos y controles y su comparación. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,002$). Abreviaturas de la tabla: DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

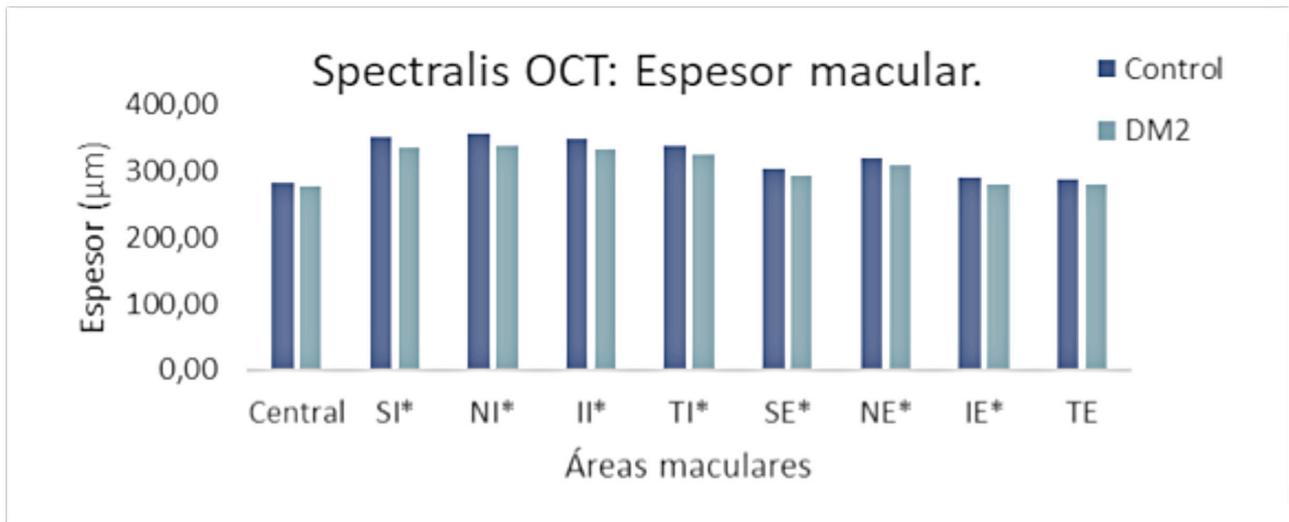


Figura 6: Representación del espesor (en micrómetros) de las áreas maculares en ambos grupos de comparación analizadas con OCT Spectralis. Las diferencias entre pacientes con diabetes y controles fueron estadísticamente significativas en todas las áreas maculares ($p < 0,05$). Para las áreas marcadas con * la p fue menor de 0,001. Abreviaturas: µm, micrómetros; DM2, diabetes tipo 2; SI, superior interna; NI, nasal interna; II, inferior interna; TI, temporal interna; SE, superior externa; NE, nasal externa; IE, inferior externa; TE, temporal externa.

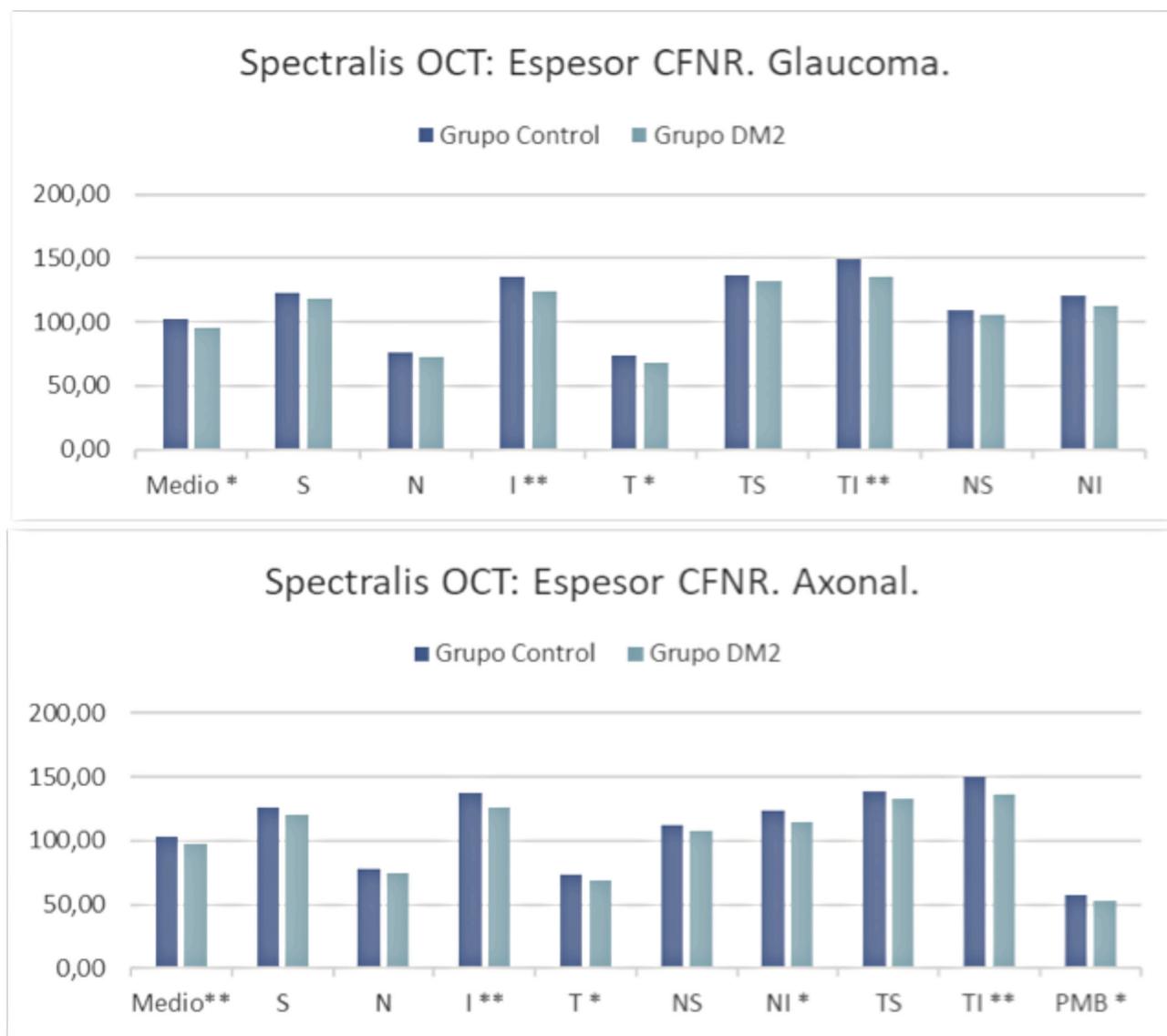


Figura 7: Representación de todos los espesores de la CFNR (en micrómetros) determinados por el OCT Spectralis con el protocolo Glaucoma (arriba) y Axonal (abajo) en los grupos control y DM2. Los sectores marcados con * son aquellos que presentaron diferencias estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$; ** indica un valor de $p < 0,001$. Abreviaturas: CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; DM2, diabetes tipo 2; S, superior; N, nasal; I, inferior; T, temporal; TS, temporal-superior; TI, temporal-inferior; NS, nasal-superior; NI, nasal-inferior; PMB, haz papilomacular.

El estudio estructural de la retina se completó con el dispositivo OCT Triton. En el área macular, el grupo de DM2 presentó menor espesor de la retina que el grupo control, de forma análoga a los resultados obtenidos con OCT Spectralis. En el área macular, el espesor de la coroides presentó menores espesores en varios sectores, así como menor volumen, en los pacientes diabéticos respecto a los controles sanos. Estos resultados se muestran en la tabla 15.

		Controles	DM2	p	
		Media (± DS)	Media (± DS)		
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	247,61 (±20,33)	236,92(±32,07)	0,032
		Temporal interno	303,00 (±14,58)	286,92(±28,85)	<0,001*
		Superior interno	317,00 (±11,52)	299,95(±29,35)	<0,001*
		Nasal interno	319,59 (±10,68)	303,34(±22,63)	<0,001*
		Inferior interno	314,08 (±11,79)	298,92(±18,39)	<0,001*
		Temporal externo	253,54 (±27,81)	247,70(±21,13)	0,200
		Superior externo	273,01 (±12,01)	265,58(±14,30)	0,003
		Nasal externo	288,89 (±12,22)	279,83(±13,87)	<0,001*
		Inferior externo	261,68 (±12,58)	253,36(±15,18)	0,001*
		Espesor medio macular	277,58 (±13,98)	268,87(±15,55)	0,002
		Espesor del punto central	196,37 (±34,29)	197,47(±34,24)	0,861
		Volumen total	11,18 (±25,62)	7,60(±0,44)	0,286
		Coroides	Central (fóvea)	270,94 (±99,64)	229,69(±90,96)
	Temporal interno		261,04 (±93,85)	226,02(±89,98)	0,040
	Superior interno		276,79 (±97,51)	239,21 (±91,84)	0,033
	Nasal interno		259,47 (±99,04)	225,28(±86,99)	0,048
	Inferior interno		257,54 (±105,59)	231,02(±89,67)	0,143
	Temporal externo		241,24 (±88,30)	212,14(±84,44)	0,069
	Superior externo		276,43 (±100,72)	236,27(±77,94)	0,017
	Nasal externo		209,92 (±97,91)	184,45(±79,63)	0,123
	Inferior externo		247,21 (±107,33)	208,19(±78,22)	0,025
	Espesor medio		249,18 (±94,33)	215,27(±76,59)	0,034
	Espesor del punto central		271,73 (±113,67)	230,19 (±104,06)	0,040
	Volumen total	7,06 (±2,69)	6,09 (±2,17)	0,032	

Tabla 15: Media y desviación estándar (entre paréntesis) de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en pacientes con diabetes tipo 2 y en controles sanos y su comparación. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,002$). Abreviaturas de la tabla: DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar.

Respecto al estudio del área peripapilar de la retina con OCT Triton, los resultados se muestran en la tabla 16 y en la figura 8.

En los diabéticos, la retina mostró un adelgazamiento significativo respecto al grupo control en todas las áreas peripapilares ($p < 0,05$), pero únicamente en algunos sectores las diferencias superaban la corrección estadística de Bonferroni. La CFNR se encontraba adelgazada en los diabéticos, presentando un valor medio y de varios sectores significativamente menor.

La capa GCL+ no mostró apenas diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, en la capa GCL++ sí que se evidenció un adelgazamiento significativo en diabéticos respecto a sanos.

La coroides del área peripapilar mostró diferencias entre ambos grupos de comparación en varios sectores superiores, donde presentó un menor espesor en el grupo de diabéticos.

			Controles		DM2		P
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con tomógrafo de coherencia óptica Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	105,14	10,37	97,00	13,32	<0,001*
		Cuadrante T	76,85	13,95	70,27	12,56	0,008
		Cuadrante S	125,90	17,78	119,07	20,97	0,058
		Cuadrante N	80,57	15,51	75,48	14,88	0,070
		Cuadrante I	138,30	17,97	123,20	21,30	<0,001*
		Sector T	76,89	14,10	70,27	12,56	0,008
		Sector TS	138,34	16,76	128,13	25,21	0,010
		Sector NS	117,30	24,76	112,20	25,44	0,270
		Sector N	86,99	16,47	80,94	15,65	0,042
		Sector NI	139,44	24,23	125,93	28,70	0,006
		Sector TI	144,66	23,95	126,34	24,70	<0,001*
	Refina	Medio	291,10	14,58	274,31	39,64	0,003
		Cuadrante T	281,22	14,07	269,21	21,55	<0,001*
		Cuadrante S	308,96	19,56	298,39	24,04	0,010
		Cuadrante N	263,99	16,25	253,88	19,81	0,003
		Cuadrante I	311,28	19,65	294,32	20,40	<0,001*
		Sector T	281,22	14,06	269,21	21,55	<0,001*
		Sector TS	320,87	16,42	308,81	25,03	0,002
		Sector NS	301,38	26,14	286,74	46,94	0,037
		Sector N	269,13	17,32	258,17	20,26	0,002
		Sector NI	309,49	23,42	292,49	25,81	<0,001*
		Sector TI	320,04	22,69	302,17	21,24	<0,001*
	GCL+	Medio	43,45	4,48	42,26	3,64	0,115
		Cuadrante T	52,79	7,27	50,53	6,31	0,074
		Cuadrante S	41,00	5,18	40,30	5,65	0,481
		Cuadrante N	40,84	5,02	38,72	5,68	0,033
		Cuadrante I	39,01	5,31	39,45	5,81	0,670
		Sector T	52,74	7,32	50,53	6,31	0,080
		Sector TS	40,69	6,71	40,55	6,66	0,908
		Sector NS	41,66	6,42	40,64	6,99	0,408
		Sector N	40,29	5,28	38,57	5,73	0,091
		Sector NI	37,43	6,25	37,44	7,67	0,992
		Sector TI	40,65	7,16	41,87	7,58	0,369

			Controles		DM2		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con tomógrafo de coherencia óptica Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	148,58	11,96	139,26	14,91	<0,001*
		Cuadrante T	129,64	12,38	120,81	16,04	0,001
		Cuadrante S	166,91	18,28	159,37	21,37	0,041
		Cuadrante N	121,41	15,97	114,21	17,21	0,019
		Cuadrante I	177,32	18,77	162,65	20,99	<0,001*
		Sector T	129,64	12,36	120,81	16,04	0,001
		Sector TS	179,04	16,15	168,68	25,38	0,009
		Sector NS	158,96	25,31	152,84	25,13	0,188
		Sector N	127,29	16,49	119,51	17,89	0,015
		Sector NI	176,88	24,31	163,38	27,28	0,005
		Sector TI	185,31	23,02	168,21	24,85	<0,001*
	Coroides	Medio	164,94	82,60	138,75	71,43	0,067
		Cuadrante T	166,82	87,58	145,42	77,75	0,162
		Cuadrante S	185,18	91,12	147,60	66,60	0,012
		Cuadrante N	164,11	78,62	138,52	64,41	0,055
		Cuadrante I	143,32	88,11	123,41	90,88	0,227
		Sector T	166,70	87,71	145,42	77,75	0,164
		Sector TS	185,34	96,34	150,19	69,86	0,025
		Sector NS	187,51	91,31	146,12	65,69	0,005
		Sector N	163,77	79,06	138,50	65,87	0,061
		Sector NI	140,08	87,14	121,01	94,01	0,253
		Sector TI	144,37	91,77	123,23	90,00	0,207

Tabla 16: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en pacientes con diabetes tipo 2 y en controles sanos y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,001$).

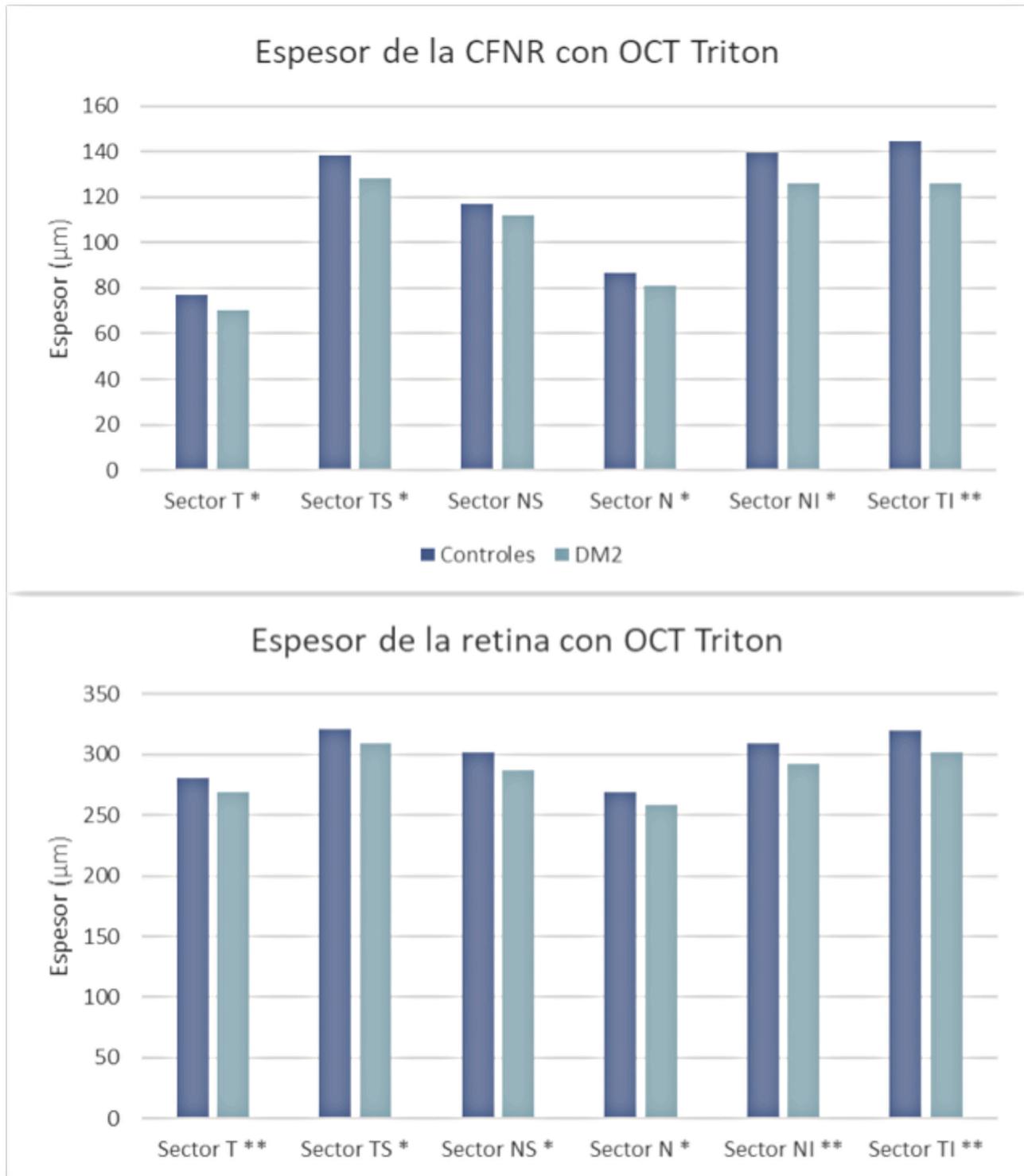


Figura 8: Representación los espesores de la CFNR (arriba) y la retina (abajo) determinados por el OCT Triton en los seis sectores del área peripapilar en los grupos control y DM2. Los sectores marcados con * son los que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, $p < 0,05$. ** indica un valor de $p < 0,001$. Abreviaturas: μm , micrómetros; T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior, DM2, diabetes tipo 2; OCT, tomografía de coherencia óptica; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

5. CORRELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO DM2 Y LA EXPLORACIÓN VISUAL

El índice de confusión de color corregido por edad (AC-CCI) del test de Farnsworth-Munsell 15D presentó una débil correlación negativa ($R=-0,50$, $p<0,001$) con la edad de diagnóstico de la diabetes, y una débil correlación positiva con el colesterol plasmático ($R=0,525$, $p<0,001$).

No se encontraron más correlaciones entre las pruebas de función visual y las características clínicas (la duración de la diabetes, el control metabólico medido por la HbA1C, la presión arterial, el colesterol HDL o LDL, la microalbuminuria, el peso o el índice de masa corporal).

Respecto al estudio estructural de la retina, no se halló ninguna correlación entre los espesores de la retina, sus capas, ni la coroides con la duración de la diabetes, la edad al diagnóstico, la HbA1C, el colesterol total, LDL, HDL, la microalbuminuria, el peso o el IMC.

6. ESTUDIO DE SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL ÁREA MACULAR (OCT TRITON): ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DM2

Se realizó una segmentación de las capas de la retina en el área macular usando el protocolo Super Pixel Grid-600 del OCT Triton, que realiza las mediciones sobre una rejilla situada sobre la mácula. Después se tomaron los espesores de cada capa del total de la superficie de la rejilla (espesor total), de la mitad superior y de la mitad inferior. Este análisis demostró un espesor de todas las capas del área macular significativamente menor en el grupo DM2 comparado con el grupo control, como se muestra en la tabla 17 y en la figura 9.

		Grupo control		Grupo DM2		P
		Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Full layers	T	524,01	72,59	485,89	63,85	<0,001*
	S	534,41	72,26	495,50	67,09	<0,001*
	I	513,78	79,18	476,73	68,89	<0,001*
GCL+	T	66,27	4,24	63,45	6,17	<0,001*
	S	66,72	4,52	63,54	6,26	<0,001*
	I	65,84	4,23	63,30	7,16	<0,001*
GCL++	T	105,82	6,87	100,80	10,81	<0,001*
	S	104,69	6,69	99,92	10,21	<0,001*
	I	106,97	7,78	101,81	13,07	<0,001*
Retina	T	273,38	10,02	264,44	13,62	<0,001*
	S	275,30	10,03	266,16	12,68	<0,001*
	I	271,51	10,88	262,72	15,82	<0,001*
CFNR	T	39,55	4,12	37,33	5,86	<0,001*
	S	37,96	3,89	36,37	6,79	<0,001*
	I	41,14	5,08	38,49	7,10	<0,001*
Coroides	T	226,82	69,68	197,09	59,20	<0,001*
	S	234,87	69,34	204,38	64,82	<0,001*
	I	218,84	76,16	190,16	61,17	<0,001*

Tabla 17: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de las diferentes capas de la retina medidas mediante estudio de segmentación del área macular con el sistema Super Pixel Grid-600 de Triton en pacientes con diabetes tipo 2 y en controles sanos y su comparación. De cada capa se dan mediciones del total de área macular (T), la mitad superior (S), y la mitad inferior (I). Full Layers, suma del espesor de la retina y la coroides; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DM2, diabetes tipo 2; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,003$).

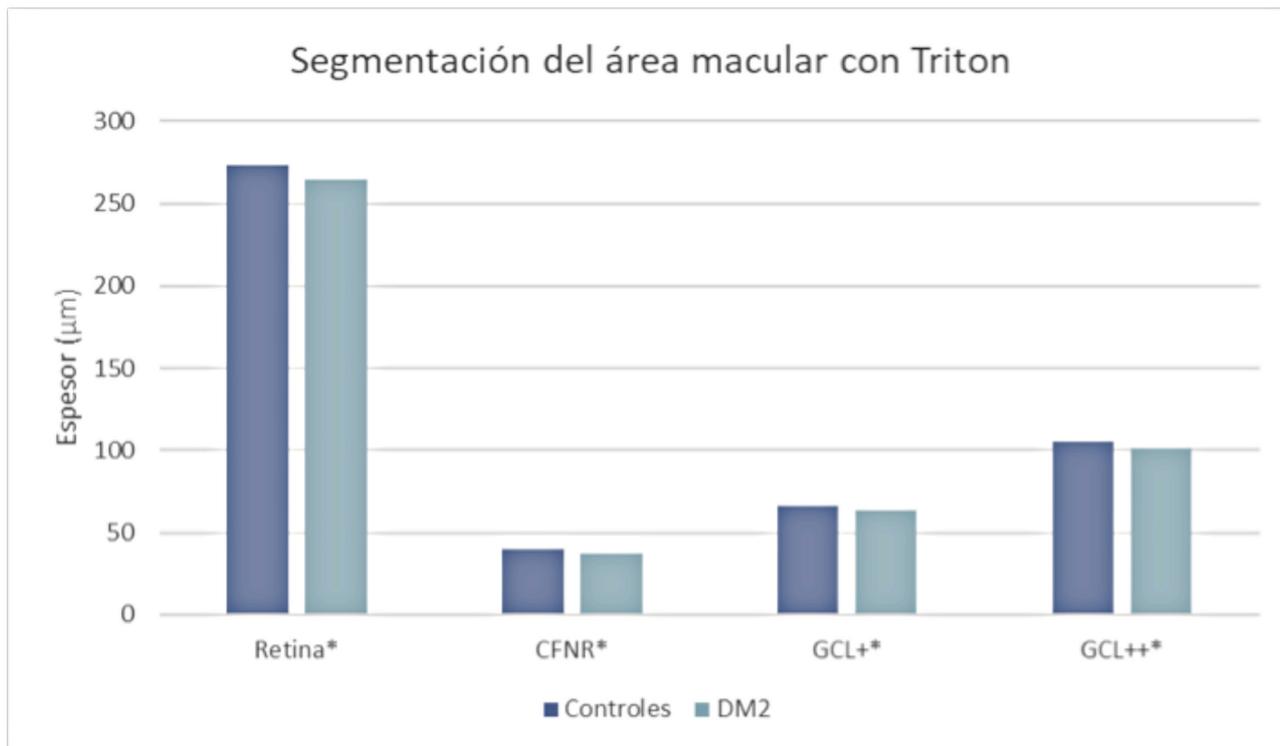


Figura 9: Diagrama que muestra la comparación del espesor total de las diferentes capas de la retina en el área macular entre controles y diabéticos tipo 2 con el protocolo Super Pixel Grid-600 de Triton. Las capas marcadas con * presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación ($p < 0,001$). Abreviaturas: μm , micrómetros; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DM2, diabetes tipo 2.

7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE SUBGRUPOS DENTRO DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

7.1. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el tratamiento con insulina en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos que recibían tratamiento con insulina (no combinada con GLP-1) ($n=11$) y aquellos que no recibían insulina ($n=43$). El tratamiento con insulina no se asoció a resultados significativamente diferentes en las pruebas de función visual ni en el análisis estructural (tabla 18, tabla 19 y tabla 20), salvo en la coroides del área macular, que mostró volumen y espesores significativamente menores en el subgrupo de pacientes en tratamiento con insulina.

			Sin insulina		Con insulina		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	275,67	20,21	274,27	19,15	0,837
		Superior interno	336,26	14,88	331,91	17,42	0,407
		Nasal interno	337,91	15,87	336,27	19,12	0,771
		Inferior interno	331,35	14,66	332,64	17,63	0,804
		Temporal interno	324,14	15,50	320,91	15,04	0,538
		Superior externo	292,65	14,46	288,64	14,42	0,415
		Nasal externo	308,14	14,51	304,82	13,91	0,498
		Inferior externo	280,77	13,69	276,73	12,77	0,381
		Temporal externo	281,95	13,20	276,73	12,86	0,244
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	95,72	13,55	94,82	6,42	0,832
		Superior	118,95	21,58	116,55	8,82	0,72
		Nasal	71,63	15,61	75,55	15,28	0,459
		Inferior	123,56	19,95	121,86	17,12	0,797
		Temporal	68,47	9,91	65,18	10,19	0,334
		Temporal superior	132,26	22,02	125,73	15,04	0,359
		Temporal inferior	136,47	21,70	127,36	16,27	0,200
		Nasal superior	105,65	25,25	107,36	16,98	0,833
		Nasal inferior	110,65	25,59	116,36	20,63	0,497
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	96,98	13,86	96,18	6,78	0,855
		Superior	120,20	20,87	117,09	9,37	0,634
		Nasal	73,30	16,02	77,45	15,94	0,446
		Inferior	125,48	21,53	124,45	19,58	0,887
		Temporal	68,70	11,47	65,73	10,86	0,442
		Nasal superior	106,49	24,06	110,18	12,37	0,626
		Nasal inferior	113,58	26,87	117,73	23,18	0,641
		Temporal superior	133,91	22,94	124,00	11,73	0,174
		Temporal inferior	137,37	22,55	131,18	19,04	0,407
		Haz papilomacular	53,42	8,98	51,55	7,51	0,528
		Índice nasal/temporal	1,09	0,30	1,20	0,30	0,293

Tabla 18: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin insulina y su comparación. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

VALORACIÓN DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

			Sin insulina		Con insulina		p
			Media	DS	Media	DS	
	CFNR	Medio	96,17	15,07	97,57	7,95	0,770
		Cuadrante T	69,42	12,40	67,65	9,72	0,664
		Cuadrante S	118,19	23,42	117,96	10,45	0,976
		Cuadrante N	74,50	15,17	79,96	14,08	0,286
		Cuadrante I	122,61	22,94	124,73	19,43	0,780
		Sector T	69,42	12,40	67,65	9,72	0,664
		Sector TS	127,56	26,39	122,86	12,00	0,570
		Sector NS	110,66	27,58	114,42	22,23	0,679
		Sector N	80,04	16,42	85,59	12,90	0,305
		Sector NI	123,89	30,29	135,35	28,13	0,263
		Sector TI	127,46	26,74	118,13	17,30	0,279
	Retina	Medio	271,43	45,80	282,86	10,85	0,418
		Cuadrante T	268,85	24,22	269,48	13,39	0,935
		Cuadrante S	297,12	25,35	299,87	11,96	0,729
		Cuadrante N	252,39	20,20	262,18	13,33	0,136
		Cuadrante I	293,16	21,43	299,95	17,21	0,337
		Sector T	268,85	24,22	269,48	13,39	0,935
		Sector TS	307,82	24,77	306,97	14,05	0,913
		Sector NS	282,95	53,15	296,13	19,05	0,425
		Sector N	256,85	20,98	266,21	12,90	0,166
		Sector NI	290,02	27,04	303,45	22,63	0,137
		Sector TI	302,41	22,72	301,06	15,81	0,853
	GCL+	Medio	42,13	3,87	42,93	2,23	0,514
		Cuadrante T	50,61	7,35	50,28	2,84	0,886
		Cuadrante S	40,22	5,60	40,27	5,78	0,980
		Cuadrante N	38,39	5,80	40,81	5,14	0,215
		Cuadrante I	39,24	6,28	40,35	3,76	0,577
		Sector T	50,61	7,35	50,28	2,84	0,886
		Sector TS	40,36	7,11	41,09	5,13	0,751
		Sector NS	40,71	6,93	40,15	7,82	0,817
		Sector N	38,30	6,04	40,20	4,48	0,335
		Sector NI	37,47	8,14	36,94	6,57	0,844
		Sector TI	41,29	8,37	44,50	4,18	0,226

			Sin insulina		Con insulina		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	138,30	16,81	140,49	8,01	0,678
		Cuadrante T	120,03	17,01	117,94	10,39	0,700
		Cuadrante S	158,41	23,63	158,24	8,33	0,982
		Cuadrante N	112,89	18,28	120,78	11,23	0,180
		Cuadrante I	161,86	22,51	165,09	17,83	0,661
		Sector T	120,03	17,01	117,94	10,39	0,700
		Sector TS	167,92	26,22	163,96	10,15	0,627
		Sector NS	151,38	27,56	154,57	18,56	0,719
		Sector N	118,34	19,35	125,80	10,49	0,226
		Sector NI	161,36	28,96	172,29	24,66	0,257
		Sector TI	168,76	27,24	162,63	15,68	0,479
	Coroides	Medio	150,65	80,07	109,61	30,85	0,103
		Cuadrante T	157,60	87,59	120,71	35,97	0,180
		Cuadrante S	160,09	72,38	118,13	38,96	0,071
		Cuadrante N	149,45	71,27	110,35	31,78	0,084
		Cuadrante I	135,41	104,31	89,28	25,78	0,154
		Sector T	157,60	87,59	120,71	35,97	0,180
		Sector TS	164,64	75,79	120,42	36,80	0,067
		Sector NS	156,98	71,10	116,76	41,66	0,079
		Sector N	149,54	72,98	109,81	31,73	0,086
		Sector NI	132,45	108,04	87,83	27,14	0,183
		Sector TI	135,78	103,19	87,95	26,15	0,136

Tabla 19: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin tratamiento insulínico y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar.

			Sin insulina		Con insulina		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	235,28	36,60	239,47	18,23	0,716
		Temporal interno	285,83	33,21	288,95	15,12	0,763
		Superior interno	298,88	33,66	300,15	16,16	0,904
		Nasal interno	302,46	25,02	304,02	19,05	0,849
		Inferior interno	297,89	19,40	301,39	17,75	0,591
		Temporal externo	247,27	23,17	250,09	12,30	0,700
		Superior externo	266,20	14,79	262,52	12,58	0,453
		Nasal externo	280,83	13,96	277,01	13,98	0,422
		Inferior externo	253,67	15,00	253,61	12,70	0,992
		Espesor medio macular	268,88	16,50	268,64	12,65	0,964
		Espesor del punto central	196,57	39,38	199,36	18,11	0,821
		Volumen total	7,60	0,47	7,60	0,36	0,961
		Coroides	Central (fóvea)	247,98	97,00	185,97	54,09
	Temporal interno		247,17	93,17	177,05	53,98	0,021
	Superior interno		257,33	100,92	189,25	32,45	0,033
	Nasal interno		240,32	95,42	184,11	42,74	0,064
	Inferior interno		249,81	96,45	186,59	44,85	0,040
	Temporal externo		232,34	88,18	167,49	42,20	0,022
	Superior externo		251,86	85,11	188,45	34,33	0,020
	Nasal externo		198,00	87,79	145,92	38,43	0,062
	Inferior externo		224,13	85,40	169,87	35,20	0,045
	Espesor medio		232,08	83,09	172,05	27,29	0,023
	Espesor del punto central	250,95	110,07	181,00	57,66	0,048	
Volumen total	6,56	2,35	4,87	0,77	0,023		

Tabla 20: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin tratamiento con insulina y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas de la tabla: DS, desviación estándar.

7.2. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el control metabólico en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos con buen control metabólico ($\text{HbA1C} \leq 7$) ($n=32$) y aquellos con mal control metabólico ($\text{HbA1C} > 7$) ($n=28$).

El control metabólico no se asoció a resultados significativamente diferentes en las pruebas de función visual.

Tanto con OCT Spectralis como con OCT Triton, los diabéticos peor controlados presentaron menor espesor de las áreas nasales maculares (tabla 21 y tabla 22).

En algunos sectores del área nasal superior peripapilar, el peor control metabólico (HbA1C>7) se asoció con un menor espesor de la retina y de sus capas (tabla 21 y tabla 23), tanto en el análisis con Spectralis como con Triton.

La coroides peripapilar presentó menor espesor en los sectores inferiores temporal y nasal del grupo DM2 (tabla 23).

			HbA1C ≤ 7		HbA1C > 7		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	279,03	14,53	271,71	23,06	0,142
		Superior interno	338,66	14,24	331,64	14,73	0,066
		Nasal interno	342,06	13,73	332,86	16,52	0,022
		Inferior interno	334,03	13,83	328,96	15,63	0,188
		Temporal interno	325,78	13,39	320,68	16,06	0,185
		Superior externo	294,63	13,73	288,79	15,45	0,127
		Nasal externo	311,56	12,84	302,50	14,55	0,013
		Inferior externo	281,31	12,96	277,04	15,51	0,249
		Temporal externo	282,81	13,66	277,07	14,05	0,115
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	98,19	9,15	93,36	14,53	0,124
		Superior	123,91	16,59	113,34	21,03	0,034
		Nasal	75,44	11,89	69,11	17,22	0,100
		Inferior	125,58	14,87	121,88	22,80	0,454
		Temporal	67,44	10,52	69,11	8,85	0,512
		Temporal superior	134,00	17,98	129,93	25,58	0,474
		Temporal inferior	136,84	15,54	133,11	25,05	0,485
		Nasal superior	113,81	22,11	96,75	20,57	0,003
		Nasal inferior	114,31	22,63	110,64	25,36	0,556
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	99,69	9,23	94,18	14,67	0,083
		Superior	124,39	15,78	115,36	21,29	0,065
		Nasal	77,19	12,85	70,93	17,48	0,117
		Inferior	128,47	16,06	122,11	23,83	0,225
		Temporal	68,44	11,41	68,39	10,62	0,988
		Nasal superior	113,50	20,12	100,71	20,99	0,019
		Nasal inferior	117,38	24,35	111,54	25,38	0,367
		Temporal superior	135,28	19,50	130,00	25,05	0,363
		Temporal inferior	139,56	15,96	132,68	25,54	0,210
		Haz papilomacular	52,25	8,48	54,43	8,11	0,315
		Índice nasal/temporal	1,16	0,28	1,05	0,30	0,147

Tabla 21: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con mejor y peor control metabólico y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina, HbA1C, hemoglobina glicosilada.

			HbA1C ≤ 7		HbA1C > 7		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	238,55	36,85	235,12	26,34	0,685
		Temporal interno	287,02	35,56	286,80	19,58	0,977
		Superior interno	299,43	37,98	300,53	15,69	0,888
		Nasal interno	304,38	26,71	302,19	17,45	0,714
		Inferior interno	300,72	16,09	296,93	20,75	0,434
		Temporal externo	248,21	22,10	247,13	20,39	0,846
		Superior externo	267,20	13,66	263,79	15,02	0,364
		Nasal externo	283,69	12,55	275,57	14,22	0,023
		Inferior externo	255,51	12,28	250,98	17,79	0,256
		Espesor medio macular	270,58	15,61	266,98	15,55	0,379
		Espesor del punto central	198,48	40,32	196,36	26,64	0,814
		Volumen total	7,65	0,44	7,55	0,44	0,378
	Coroides	Central (fóvea)	247,88	112,70	209,55	53,47	0,107
		Temporal interno	246,43	109,35	203,43	55,66	0,066
		Superior interno	259,75	115,95	216,46	46,48	0,070
		Nasal interno	242,70	109,37	206,00	47,24	0,106
		Inferior interno	249,09	110,24	211,02	54,60	0,104
		Temporal externo	228,35	102,71	194,20	54,40	0,122
		Superior externo	252,32	98,41	218,49	40,81	0,096
		Nasal externo	199,88	100,77	167,37	41,98	0,118
		Inferior externo	216,66	86,52	198,80	68,19	0,386
		Espesor medio	230,55	95,14	198,35	44,48	0,107
		Espesor del punto central	247,81	130,26	210,68	60,49	0,173
		Volumen total	6,52	2,69	5,61	1,26	0,108

Tabla 22: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 clasificados según el control metabólico y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas de la tabla: DS, desviación estándar; HbA1C, hemoglobina glicosilada.

			HbA1C ≤ 7		HbA1C > 7		P
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	98,59	10,71	95,25	15,73	0,341
		Cuadrante T	68,34	13,07	72,41	11,83	0,217
		Cuadrante S	123,64	17,51	114,00	23,53	0,078
		Cuadrante N	78,58	10,79	72,04	17,97	0,092
		Cuadrante I	123,78	17,96	122,57	24,80	0,830
		Sector T	68,34	13,07	72,41	11,83	0,217
		Sector TS	128,38	21,98	127,84	28,78	0,936
		Sector NS	120,41	24,83	103,10	23,28	0,008
		Sector N	84,55	11,60	76,94	18,57	0,062
		Sector NI	123,53	26,01	128,60	31,68	0,502
		Sector TI	128,99	24,00	123,40	25,55	0,391
	Retina	Medio	273,84	51,36	274,86	20,12	0,922
		Cuadrante T	270,04	26,89	268,30	13,87	0,759
		Cuadrante S	304,62	18,20	291,49	27,92	0,035
		Cuadrante N	258,91	15,23	248,31	22,89	0,039
		Cuadrante I	297,03	13,35	291,32	26,05	0,288
		Sector T	270,04	26,89	268,30	13,87	0,759
		Sector TS	311,52	18,44	305,80	30,82	0,385
		Sector NS	291,41	58,63	281,41	28,49	0,415
		Sector N	263,55	15,62	252,22	23,26	0,031
		Sector NI	294,38	20,38	290,40	31,00	0,559
		Sector TI	305,08	16,81	298,95	25,19	0,273
	GCL+	Medio	42,65	3,49	41,83	3,82	0,393
		Cuadrante T	51,05	8,02	49,96	3,66	0,510
		Cuadrante S	40,24	5,64	40,36	5,77	0,935
		Cuadrante N	39,37	5,47	38,01	5,91	0,363
		Cuadrante I	39,88	6,24	38,97	5,35	0,551
		Sector T	51,05	8,02	49,96	3,66	0,510
		Sector TS	40,75	6,74	40,33	6,68	0,810
		Sector NS	40,18	7,17	41,14	6,89	0,60
		Sector N	39,16	5,81	37,91	5,68	0,410
		Sector NI	39,50	8,30	35,15	6,30	0,028
		Sector TI	40,75	7,57	43,11	7,54	0,236

			HbA1C ≤ 7		HbA1C > 7		P
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	141,24	12,11	137,08	17,48	0,289
		Cuadrante T	119,40	18,78	122,37	12,50	0,482
		Cuadrante S	163,89	17,51	154,37	24,31	0,088
		Cuadrante N	117,95	12,67	110,06	20,59	0,078
		Cuadrante I	163,66	16,22	161,54	25,53	0,702
		Sector T	119,40	18,78	122,37	12,50	0,482
		Sector TS	169,14	23,19	168,18	28,02	0,886
		Sector NS	160,59	23,35	144,25	24,60	0,011
		Sector N	123,71	13,21	114,85	21,23	0,057
		Sector NI	163,03	23,57	163,76	31,33	0,920
		Sector TI	169,74	24,21	166,52	25,89	0,623
	Coroides	Medio	153,36	92,92	122,57	29,16	0,099
		Cuadrante T	159,44	102,02	129,91	30,78	0,147
		Cuadrante S	153,69	84,71	140,86	38,28	0,465
		Cuadrante N	152,61	80,88	122,92	34,12	0,077
		Cuadrante I	147,58	119,08	96,65	23,93	0,030
		Sector T	159,44	102,02	129,91	30,78	0,147
		Sector TS	156,72	89,22	142,95	39,20	0,455
		Sector NS	151,22	82,78	140,48	39,92	0,535
		Sector N	152,86	83,19	122,59	33,63	0,078
		Sector NI	144,52	123,42	94,98	26,84	0,042
		Sector TI	148,35	117,50	95,42	23,08	0,023

Tabla 23: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en dos subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 clasificados según su control metabólico y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar, HbA1C, hemoglobina glicosilada. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.3. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de microalbuminuria en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos casos con microalbuminuria (n=10) y aquellos sin microalbuminuria (n=45).

Las pruebas de función visual se muestran en la tabla 24. Los sujetos con microalbuminuria presentaban peor agudeza visual en el test ETDRS con los tres contrastes respecto a los sujetos sin esta condición, así como peor resultado en el test de sensibilidad al contraste CSV-1000 (diferencias estadísticamente significativas para la frecuencia de 18 cpg, $p<0,05$). En la campimetría, el defecto medio obtuvo resultados patológicos y significativamente peores en el subgrupo con microalbuminuria respecto a aquellos sin microalbuminuria ($p<0,05$). Las pruebas de evaluación cromática mostraron peores resultados en la mayor parte de los parámetros (CCI y C-index) en los sujetos con microalbuminuria, siendo significativas las diferencias en el CCI del test de Lanthony 15D y en el ángulo de confusión de Farnsworth-Munsell 15D (más tendente a la protanomalia en el subgrupo con microalbuminuria) ($p<0,05$).

La evaluación estructural mostraba una tendencia (no estadísticamente significativa) a presentar menor espesor de todas las capas, incluida la coroides, en el subgrupo con microalbuminuria (tabla 25, tabla 26 y tabla 27).

		Sin microalbuminuria		Con microalbuminuria		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	-0,01	0,09	0,08	0,07	0,008
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,34	0,13	0,49	0,17	0,003
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,46	0,15	0,61	0,16	0,006
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,61	0,23	1,63	0,22	0,769
	CSV-1000 Frecuencia B	1,83	0,25	1,78	0,10	0,532
	CSV-1000 Frecuencia C	1,45	0,31	1,25	0,24	0,083
	CSV-1000 Frecuencia D	1,03	0,28	0,76	0,24	0,011
	Test de Pelli-Robson	1,78	0,21	1,78	0,18	0,954
Campimetría Spark	Sensibilidad media	28,08	2,75	25,50	6,32	0,054
	Defecto medio	1,43	2,10	-1,96	6,35	0,006
	Desviación sobre el patrón	2,23	1,68	2,57	1,95	0,579
	RF	0,94	0,08	0,91	0,11	0,499
Test de evaluación cromática de Farnsworth-Munsell 15D	CCI	1,10	0,26	1,22	0,21	0,205
	AC CCI	0,74	0,51	0,61	0,53	0,484
	C-index	1,18	0,39	1,32	0,30	0,272
	S-index	1,65	0,49	1,66	0,33	0,959
	Ángulo de confusión	55,64	26,05	24,28	60,18	0,012
Test de evaluación cromática de Lanthony D15	CCI	1,49	0,43	1,88	0,50	0,014
	AC-CCI	0,79	0,56	0,79	0,72	0,991
	C-index	1,68	0,64	2,09	0,54	0,063
	S-index	1,87	0,63	1,79	0,58	0,704
	Ángulo de confusión	57,88	29,15	40,02	40,45	0,111

Tabla 24: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en los subgrupos de diabéticos tipo 2 con y sin microalbuminuria y su comparación (media y desviación estándar). Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas usadas en esta tabla: DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; RF, *reliability factor* o factor de fiabilidad; CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

			Sin microalbuminuria		Con microalbuminuria		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	275,89	16,25	270,70	29,52	0,442
		Superior interno	335,82	14,86	326,90	11,85	0,082
		Nasal interno	337,62	15,79	331,00	14,10	0,228
		Inferior interno	331,78	15,10	323,10	9,04	0,087
		Temporal interno	323,44	15,23	317,10	12,02	0,224
		Superior externo	291,93	15,14	286,00	13,07	0,257
		Nasal externo	306,36	15,54	305,50	5,46	0,865
		Inferior externo	278,78	15,39	277,40	10,45	0,789
		Temporal externo	279,87	15,06	277,90	11,25	0,699
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	96,04	13,34	92,70	6,91	0,447
		Superior	120,46	21,30	114,85	13,98	0,432
		Nasal	71,98	15,41	67,50	8,66	0,381
		Inferior	122,81	20,92	122,90	8,60	0,990
		Temporal	68,62	10,55	65,50	7,63	0,381
		Temporal superior	134,40	23,14	128,00	17,34	0,414
		Temporal inferior	134,24	23,25	138,50	7,82	0,572
		Nasal superior	106,51	24,95	101,70	18,17	0,568
		Nasal inferior	111,38	24,49	107,30	18,26	0,622
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	97,16	13,61	94,10	6,30	0,493
		Superior	121,82	21,09	116,55	10,81	0,448
		Nasal	73,51	16,18	70,40	9,03	0,561
		Inferior	124,04	21,82	125,45	11,71	0,845
		Temporal	68,89	11,23	64,80	11,26	0,303
		Nasal superior	108,20	23,67	105,30	12,80	0,710
		Nasal inferior	112,87	25,81	113,40	20,39	0,952
		Temporal superior	135,44	23,73	127,80	16,45	0,339
		Temporal inferior	135,22	23,55	137,50	9,36	0,766
		Haz papilomacular	52,98	7,92	52,80	10,94	0,953
		Índice nasal/temporal	1,10	0,31	1,12	0,24	0,851

Tabla 25: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin microalbuminuria y su comparación. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

			Sin microalbuminuria		Con microalbuminuria		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	236,59	32,07	231,74	37,04	0,676
		Temporal interno	286,89	31,20	278,24	20,32	0,408
		Superior interno	299,03	32,97	294,52	9,21	0,672
		Nasal interno	302,88	24,64	296,41	11,98	0,425
		Inferior interno	298,65	18,73	290,70	14,59	0,215
		Temporal externo	246,15	23,13	247,02	11,39	0,909
		Superior externo	264,99	14,45	262,38	14,46	0,608
		Nasal externo	279,29	15,13	276,83	6,50	0,619
		Inferior externo	252,83	16,33	248,92	7,96	0,467
		Espesor medio macular	268,17	16,80	264,97	7,34	0,560
		Espesor del punto central	196,77	33,11	198,50	45,94	0,891
		Volumen total	7,58	0,48	7,49	0,21	0,561
	Coroides	Central (fóvea)	243,37	92,27	208,84	86,85	0,286
		Temporal interno	240,40	90,31	198,59	91,82	0,193
		Superior interno	250,48	94,00	217,83	92,90	0,325
		Nasal interno	235,93	92,64	201,32	71,64	0,274
		Inferior interno	245,43	95,12	187,03	64,13	0,071
		Temporal externo	228,33	85,67	172,02	74,94	0,061
		Superior externo	248,56	79,29	201,08	75,43	0,091
		Nasal externo	195,48	86,69	155,16	48,91	0,163
		Inferior externo	221,79	81,66	155,58	57,89	0,019
		Espesor medio	228,42	80,03	178,74	61,70	0,072
		Espesor del punto central	245,82	105,11	211,60	91,32	0,347
		Volumen total	6,46	2,26	5,05	1,74	0,072

Tabla 26: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin microalbuminuria y su comparación. Los números en negrita indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas de la tabla: DS, desviación estándar.

			Sin microalbuminuria		Con microalbuminuria		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	97,37	14,16	91,31	9,74	0,206
		Cuadrante T	70,36	13,69	67,50	9,21	0,534
		Cuadrante S	121,64	22,42	108,56	16,50	0,089
		Cuadrante N	75,31	15,57	69,36	10,44	0,256
		Cuadrante I	122,14	22,41	119,88	16,47	0,765
		Sector T	70,36	13,69	67,50	9,21	0,534
		Sector TS	131,75	26,87	117,11	17,11	0,107
		Sector NS	113,67	26,62	104,48	24,40	0,323
		Sector N	80,94	16,09	73,60	12,16	0,182
		Sector NI	124,33	28,58	119,67	25,22	0,637
		Sector TI	125,85	27,45	126,70	17,61	0,926
	Retina	Medio	272,92	45,24	272,77	11,50	0,992
		Cuadrante T	268,48	24,51	268,28	5,53	0,979
		Cuadrante S	300,69	26,26	285,91	13,84	0,092
		Cuadrante N	253,76	20,21	247,04	19,42	0,344
		Cuadrante I	293,50	21,41	289,93	16,28	0,622
		Sector T	268,48	24,51	268,28	5,53	0,979
		Sector TS	312,10	26,55	297,32	19,18	0,103
		Sector NS	286,35	53,33	279,85	13,92	0,706
		Sector N	258,25	20,90	250,16	18,47	0,265
		Sector NI	292,42	25,53	281,23	24,09	0,212
		Sector TI	300,52	23,52	305,47	13,34	0,525
	GCL+	Medio	42,44	3,89	40,85	2,81	0,230
		Cuadrante T	50,72	7,15	49,36	2,91	0,559
		Cuadrante S	39,89	5,57	40,09	6,43	0,924
		Cuadrante N	39,25	5,86	36,55	5,55	0,191
		Cuadrante I	39,86	5,68	37,37	7,25	0,241
		Sector T	50,72	7,15	49,36	2,91	0,559
		Sector TS	39,81	6,51	42,29	8,09	0,302
		Sector NS	40,46	7,00	38,65	6,90	0,462
		Sector N	39,15	5,93	36,16	5,58	0,152
		Sector NI	38,64	7,89	32,73	6,22	0,031
		Sector TI	41,18	6,64	43,44	12,01	0,414

			Sin microalbuminuria		Con microalbuminuria		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	139,81	15,93	132,16	9,40	0,152
		Cuadrante T	121,09	17,87	116,87	8,60	0,473
		Cuadrante S	161,54	23,47	148,65	11,82	0,099
		Cuadrante N	114,57	17,78	105,92	13,71	0,156
		Cuadrante I	162,00	22,28	157,26	13,44	0,523
		Sector T	121,09	17,87	116,87	8,60	0,473
		Sector TS	171,56	27,77	159,41	14,38	0,187
		Sector NS	154,14	26,86	143,14	18,95	0,227
		Sector N	120,09	18,30	109,76	14,54	0,102
		Sector NI	162,97	27,13	152,41	22,88	0,259
	Sector TI	167,03	28,12	170,14	12,20	0,735	
	Coroides	Medio	145,85	80,66	118,93	25,42	0,305
		Cuadrante T	155,48	86,11	119,56	37,42	0,205
		Cuadrante S	155,82	73,25	123,54	38,81	0,185
		Cuadrante N	142,46	72,34	129,21	32,11	0,576
		Cuadrante I	129,60	102,55	103,46	44,46	0,436
		Sector T	155,48	86,11	119,56	37,42	0,205
		Sector TS	160,89	75,77	121,39	40,48	0,118
		Sector NS	152,47	72,29	125,12	42,14	0,256
		Sector N	142,68	74,27	127,82	29,67	0,539
Sector NI		127,20	105,98	98,81	47,24	0,414	
Sector TI	129,71	101,13	104,63	47,40	0,450		

Tabla 27: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin microalbuminuria y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.4. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de HTA en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos casos con HTA (n=54) y aquellos sin HTA (n=6).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre aquellos con y sin HTA, ni en las pruebas de función visual ni en el análisis estructural de las capas de la retina y la coroides mediante OCT.

7.5. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la duración de la enfermedad en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos casos con duración de la enfermedad de 10 años o más (n=38) y aquellos con una duración menor (n=22).

Dentro de los pacientes diabéticos, aquellos con DM2 de mayor duración mostraron peor agudeza visual en el test ETDRS, y peores resultados en la sensibilidad al contraste evaluada con el test CSV-1000 ($p < 0,05$), tal y como se muestra en la tabla 28. Para la sensibilidad al contraste con la frecuencia de 12 cp/g, las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,005$). En el resto de pruebas de función visual no hubo diferencias entre ambos grupos.

En el estudio estructural de la retina con el dispositivo Spectralis OCT, en el grupo con DM2 de mayor duración se objetivó un menor espesor macular en las áreas temporal y superior externas; y de varios sectores de la CFNR tanto con el protocolo Glaucoma como con el Axonal ($p < 0,05$ en todos los casos). Estos datos se ven reflejados en la tabla 29.

Con Triton (tabla 30 y tabla 31) el estudio por capas del área peripapilar mostró un espesor de la capa retina y de la capa GCL+ significativamente menor en algunos sectores ($p < 0,05$) en el grupo de mayor duración de la diabetes. No hubo diferencias en el espesor de la CFNR ni de la capa GCL++ entre ambos subgrupos, ni tampoco en el espesor macular.

La coroides presentó menor espesor en el grupo de mayor duración de la diabetes. En el área macular se encontró menor volumen y espesor medio, así como de las áreas nasal e inferior internas coroides. En el área peripapilar, tanto el espesor medio como el de prácticamente todos los sectores y cuadrantes eran menores en el subgrupo de diabetes de mayor tiempo de evolución (tabla 30 y tabla 31). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para una $p < 0,05$.

		Diabetes de duración < 10 años		Diabetes de duración ≥ 10 años		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	-0,03	0,06	0,03	0,10	0,013
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,30	0,10	0,40	0,15	0,008
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,42	0,11	0,52	0,16	0,015
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,70	0,12	1,57	0,26	0,049
	CSV-1000 Frecuencia B	1,89	0,19	1,79	0,25	0,166
	CSV-1000 Frecuencia C	1,56	0,24	1,32	0,30	0,005*
	CSV-1000 Frecuencia D	1,07	0,28	0,92	0,27	0,060
	Test de Pelli-Robson	1,85	0,14	1,75	0,21	0,052

Tabla 28: Resultados de la mejor agudeza visual corregida evaluada con los optotipos ETDRS y de los test de sensibilidad al contraste obtenidos en los subgrupos de diabéticos tipo 2 de mayor y menor tiempo de evolución y su comparación (media y desviación estándar). Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,006$). Abreviaturas usadas en esta tabla: DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*.

			Diabetes de duración < 10 años		Diabetes de duración ≥ 10 años		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	274,77	16,12	276,11	20,94	0,798
		Superior interno	338,91	13,57	333,34	15,22	0,161
		Nasal interno	339,64	15,13	336,68	16,07	0,487
		Inferior interno	334,27	13,22	330,16	15,60	0,303
		Temporal interno	327,09	10,51	321,26	16,54	0,143
		Superior externo	298,45	12,53	288,11	14,71	0,008
		Nasal externo	309,45	13,23	306,11	14,91	0,386
		Inferior externo	282,95	12,05	277,21	15,12	0,133
		Temporal externo	286,82	11,24	276,26	14,15	0,004
	Espesor de la CFNR Protocolo Glaucoma	Medio	98,91	9,77	94,21	13,08	0,149
		Superior	123,36	15,85	116,43	20,92	0,184
		Nasal	73,36	12,53	71,97	16,16	0,730
		Inferior	130,52	16,29	119,99	19,43	0,036
		Temporal	68,18	11,18	68,24	8,95	0,983
		Temporal superior	140,09	19,21	127,47	22,03	0,029
		Temporal inferior	143,73	15,05	130,11	21,63	0,012
		Nasal superior	106,64	20,03	105,39	24,65	0,842
		Nasal inferior	117,32	27,17	109,87	21,54	0,246
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	100,23	10,07	95,32	13,20	0,137
		Superior	127,66	17,14	115,84	18,79	0,019
		Nasal	76,27	13,61	73,11	16,38	0,447
		Inferior	130,16	16,33	122,80	21,80	0,175
		Temporal	66,95	10,62	69,26	11,20	0,436
		Nasal superior	112,68	21,97	104,55	20,68	0,157
		Nasal inferior	118,82	27,70	112,24	23,00	0,326
		Temporal superior	142,64	21,07	127,13	21,10	0,008
		Temporal inferior	141,50	14,36	133,37	23,80	0,151
		Haz papilomacular	51,05	8,39	54,55	8,10	0,116
		Índice nasal/temporal	1,16	0,26	1,08	0,31	0,301

Tabla 29: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con diabetes de mayor o menor tiempo de evolución y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

			Diabetes de duración < 10 años		Diabetes de duración ≥ 10 años		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	228,60	45,09	241,52	21,27	0,140
		Temporal interno	283,56	43,60	288,77	16,35	0,511
		Superior interno	297,53	45,17	301,29	15,55	0,642
		Nasal interno	300,15	31,62	305,10	15,92	0,426
		Inferior interno	299,86	16,43	298,40	19,57	0,773
		Temporal externo	251,37	21,39	245,67	20,99	0,325
		Superior externo	268,68	12,72	263,87	14,98	0,219
		Nasal externo	279,08	13,60	280,25	14,18	0,759
		Inferior externo	257,14	11,44	251,27	16,67	0,157
		Espesor medio macular	270,03	17,32	268,23	14,69	0,673
		Espesor del punto central	186,81	42,28	203,37	27,77	0,075
		Volumen total	7,64	0,49	7,58	0,42	0,668
		Coroides	Central (fóvea)	258,16	114,41	213,96	71,97
	Temporal interno		254,46	111,76	210,31	72,29	0,071
	Superior interno		267,75	121,29	223,44	67,47	0,076
	Nasal interno		256,39	114,87	208,09	62,26	0,040
	Inferior interno		265,04	117,83	212,23	63,87	0,029
	Temporal externo		235,79	110,95	199,08	63,48	0,111
	Superior externo		261,71	94,30	222,21	64,39	0,062
	Nasal externo		216,30	110,92	166,85	48,94	0,021
	Inferior externo		231,11	89,05	195,52	69,57	0,094
	Espesor medio		242,31	101,72	200,32	54,39	0,043
	Espesor del punto central	260,95	138,34	213,18	76,13	0,092	
Volumen total	6,85	2,88	5,66	1,54	0,043		

Tabla 30: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 de mayor y menor tiempo de evolución y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas de la tabla: DS, desviación estándar.

			Diabetes de duración < 10 años		Diabetes de duración ≥ 10 años		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	97,76	13,55	96,59	13,35	0,749
		Cuadrante T	68,98	16,85	70,98	9,61	0,563
		Cuadrante S	123,94	21,06	116,38	20,71	0,188
		Cuadrante N	75,09	14,10	75,69	15,47	0,884
		Cuadrante I	122,94	22,43	123,34	20,95	0,946
		Sector T	68,98	16,85	70,98	9,61	0,563
		Sector TS	134,32	27,72	124,70	23,40	0,163
		Sector NS	115,29	26,89	110,49	24,80	0,493
		Sector N	81,31	15,88	80,73	15,73	0,892
		Sector NI	126,69	32,12	125,52	27,07	0,882
		Sector TI	124,69	26,69	127,25	23,84	0,707
	Retina	Medio	270,31	61,56	276,63	18,44	0,556
		Cuadrante T	266,55	31,20	270,68	13,98	0,486
		Cuadrante S	309,64	18,78	292,17	24,57	0,006
		Cuadrante N	258,29	16,50	251,44	21,23	0,207
		Cuadrante I	298,10	14,82	292,23	22,83	0,295
		Sector T	266,55	31,20	270,68	13,98	0,486
		Sector TS	320,67	22,53	302,25	24,15	0,006
		Sector NS	288,10	69,11	285,95	28,29	0,866
		Sector N	263,50	17,27	255,23	21,38	0,135
		Sector NI	297,27	22,41	289,85	27,43	0,294
		Sector TI	304,32	19,18	300,98	22,45	0,568
	GCL+	Medio	43,42	3,94	41,62	3,35	0,068
		Cuadrante T	50,17	9,36	50,73	3,87	0,750
		Cuadrante S	42,60	6,28	39,03	4,91	0,019
		Cuadrante N	39,65	5,72	38,21	5,67	0,356
		Cuadrante I	41,22	5,76	38,47	5,67	0,082
		Sector T	50,17	9,36	50,73	3,87	0,750
		Sector TS	42,31	8,19	39,58	5,52	0,133
		Sector NS	43,45	6,64	39,08	6,77	0,020
		Sector N	39,77	6,35	37,90	5,34	0,236
		Sector NI	39,34	8,18	36,39	7,28	0,159
		Sector TI	43,34	8,19	41,06	7,21	0,272

			Diabetes de duración < 10 años		Diabetes de duración ≥ 10 años		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	141,18	14,90	138,21	15,01	0,468
		Cuadrante T	119,16	23,29	121,72	10,39	0,563
		Cuadrante S	166,54	21,27	155,41	20,65	0,055
		Cuadrante N	114,75	17,45	113,91	17,30	0,859
		Cuadrante I	164,16	20,64	161,82	21,41	0,685
		Sector T	119,16	23,29	121,72	10,39	0,563
		Sector TS	176,63	29,93	164,29	21,67	0,073
		Sector NS	158,74	26,16	149,57	24,27	0,182
		Sector N	121,08	19,04	118,64	17,42	0,619
		Sector NI	166,04	29,25	161,91	26,43	0,582
		Sector TI	168,04	28,71	168,31	22,86	0,969
	Coroides	Medio	167,07	109,36	123,09	28,73	0,022
		Cuadrante T	174,29	118,87	129,47	33,23	0,033
		Cuadrante S	170,63	95,97	134,88	38,83	0,047
		Cuadrante N	165,74	94,43	123,48	32,10	0,014
		Cuadrante I	157,57	138,31	104,53	39,72	0,031
		Sector T	174,29	118,87	129,47	33,23	0,033
		Sector TS	168,77	100,66	139,91	43,23	0,130
		Sector NS	172,78	92,79	131,39	38,54	0,019
		Sector N	166,25	97,48	123,16	31,39	0,015
		Sector NI	156,55	143,70	101,36	39,72	0,030
		Sector TI	156,04	136,41	105,09	41,11	0,036

Tabla 31: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 de mayor y menor tiempo de evolución y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.6. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo DM2 entre aquellos casos con antecedentes de complicaciones crónicas micro o macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, nefropatía o neuropatía diabéticas) (n=21) y aquellos que no presentaban tal antecedente (n=39).

La tabla 32 muestra los resultados de las pruebas de función visual en los subgrupos de pacientes diabéticos sin y con antecedentes de complicaciones crónicas. En el test de Lanthony D15 para la evaluación de la percepción cromática, los índices CCI y C-index y el ángulo de confusión resultaron más patológicos en el subgrupo de diabéticos con antecedentes de complicaciones, que también presentó menor sensibilidad al contraste en el test CSV-1000 (diferencias significativas para la frecuencia de 18 cpg) respecto a los que no tenían antecedentes. La sensibilidad al contraste para las otras frecuencias y con el test de Pelli Robson, así como el resto de pruebas de función visual y la MAVC mostraron resultados similares en ambos subgrupos.

La tabla 33 muestra los resultados del estudio estructural de la retina con OCT Spectralis en los subgrupos de pacientes diabéticos sin antecedentes y con antecedentes de complicaciones crónicas de la diabetes. La tabla 34 y la tabla 35 muestran los resultados del estudio macular y peripapilar respectivamente con OCT Triton en los mismos subgrupos. La CFNR del subgrupo con complicaciones presentó un espesor significativamente menor en el sector temporal medido con los dos protocolos de Spectralis, y también en los cuadrantes temporal, superior, y en los sectores temporal y temporal superior de las determinaciones realizadas con OCT Triton. En el resto de sectores de la CFNR peripapilar se observaba una tendencia similar, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. El haz papilomacular también mostró un espesor significativamente menor en aquellos sujetos con antecedentes de complicaciones. Las capas retina y GCL+ presentaron medidas similares, pero la capa GCL++ mostró una tendencia al adelgazamiento en el subgrupo con complicaciones, siendo significativa esta diferencia también en el área temporal.

El espesor macular no mostró diferencias estadísticamente significativas entre subgrupos con ninguno de los dos dispositivos de OCT, ni tampoco lo hizo la coroides en las determinaciones de OCT Triton.

		Sin complicaciones		Con complicaciones		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	0,00	0,10	0,02	0,09	0,611
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,35	0,14	0,39	0,15	0,341
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,46	0,15	0,53	0,16	0,098
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,62	0,24	1,62	0,21	0,948
	CSV-1000 Frecuencia B	1,83	0,24	1,84	0,22	0,828
	CSV-1000 Frecuencia C	1,42	0,31	1,39	0,27	0,727
	CSV-1000 Frecuencia D	1,05	0,26	0,86	0,29	0,024
	Test de Pelli-Robson	1,79	0,21	1,78	0,16	0,832
Campimetría Spark	Sensibilidad media	28,40	2,31	26,58	5,16	0,081
	Defecto medio	1,32	1,63	-0,10	5,21	0,145
	Desviación sobre el patrón	2,04	1,25	2,55	2,22	0,283
	RF	0,93	0,09	0,92	0,09	0,684
Test de evaluación cromática de Farnsworth-Munsell 15D	CCI	1,11	0,27	1,18	0,20	0,322
	AC CCI	0,82	0,47	0,61	0,56	0,123
	C-index	1,19	0,41	1,28	0,30	0,371
	S-index	1,70	0,54	1,67	0,28	0,850
	Ángulo de confusión	55,20	27,70	41,89	45,23	0,167
Test de evaluación cromática de Lanthony D15	CCI	1,48	0,44	1,79	0,43	0,014
	AC-CCI	0,87	0,50	0,79	0,74	0,610
	C-index	1,67	0,64	2,02	0,53	0,041
	S-index	1,93	0,60	1,78	0,61	0,361
	Ángulo de confusión	62,30	20,81	43,17	42,12	0,023

Tabla 32: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en los subgrupos de diabéticos tipo 2 con y sin antecedentes de complicaciones y su comparación (media y desviación estándar). Los números en negrita indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas usadas en esta tabla: DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; RF, *reliability factor* o factor de fiabilidad; CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

			Sin complicaciones		Con complicaciones		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	278,23	15,19	270,76	24,68	0,152
		Superior interno	336,41	13,48	333,48	17,11	0,468
		Nasal interno	338,87	15,04	335,71	16,95	0,461
		Inferior interno	332,49	15,11	330,14	14,41	0,563
		Temporal interno	323,90	14,89	322,48	14,93	0,726
		Superior externo	291,49	14,86	292,67	14,82	0,770
		Nasal externo	306,74	14,65	308,43	13,90	0,667
		Inferior externo	280,00	15,68	278,05	11,36	0,617
		Temporal externo	278,85	14,11	282,52	13,89	0,337
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	97,36	14,27	93,29	5,80	0,217
		Superior	121,78	22,13	113,76	11,53	0,127
		Nasal	72,79	16,01	71,90	12,71	0,827
		Inferior	124,49	22,29	122,67	10,40	0,725
		Temporal	70,18	9,95	64,57	8,36	0,032
		Temporal superior	135,15	24,58	126,43	14,02	0,140
		Temporal inferior	135,54	23,83	134,29	12,34	0,823
		Nasal superior	108,41	24,43	101,10	19,39	0,241
		Nasal inferior	113,44	26,71	111,05	17,68	0,714
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	98,59	14,51	94,38	5,78	0,208
		Superior	122,86	21,36	115,19	12,35	0,136
		Nasal	74,54	16,64	73,76	13,08	0,854
		Inferior	125,86	23,62	124,83	11,65	0,853
		Temporal	70,82	11,14	63,95	9,28	0,019
		Nasal superior	109,85	23,38	103,24	16,60	0,256
		Nasal inferior	114,85	27,77	114,29	18,68	0,934
		Temporal superior	135,87	24,28	127,14	16,87	0,148
		Temporal inferior	136,87	24,91	135,38	11,41	0,796
		Haz papilomacular	55,23	8,19	49,62	7,40	0,011
		Índice nasal/temporal	1,08	0,32	1,17	0,23	0,236

Tabla 33: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin antecedentes de complicaciones micro o macrovasculares y su comparación. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

			Sin complicaciones		Con complicaciones		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	242,84	16,05	226,21	48,15	0,056
		Temporal interno	290,85	15,28	279,80	43,58	0,161
		Superior interno	304,00	13,92	292,63	45,29	0,156
		Nasal interno	307,36	14,45	296,06	31,82	0,066
		Inferior interno	300,66	18,66	295,77	17,89	0,332
		Temporal externo	247,08	21,36	248,81	21,17	0,766
		Superior externo	265,67	13,75	265,41	15,58	0,948
		Nasal externo	279,95	14,19	279,62	13,60	0,931
		Inferior externo	253,16	16,71	253,72	12,33	0,895
		Espesor medio macular	269,68	14,57	267,40	17,46	0,593
		Espesor del punto central	201,92	22,08	189,43	48,91	0,182
		Volumen total	7,63	0,41	7,56	0,49	0,593
	Coroides	Central (fóvea)	235,54	64,36	219,10	127,07	0,511
		Temporal interno	232,69	62,30	213,97	126,73	0,449
		Superior interno	241,51	52,95	235,04	138,73	0,798
		Nasal interno	229,08	60,48	218,42	122,89	0,656
		Inferior interno	238,92	66,98	216,73	121,19	0,367
		Temporal externo	218,73	55,34	200,23	121,57	0,425
		Superior externo	243,41	50,88	223,34	112,06	0,348
		Nasal externo	184,70	51,00	184,00	116,52	0,975
		Inferior externo	217,00	70,32	192,24	90,43	0,248
		Espesor medio	220,85	50,00	205,17	110,55	0,456
		Espesor del punto central	234,18	67,99	222,95	150,89	0,695
Volumen total	6,25	1,41	5,801	3,1257	0,456		

Tabla 34: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin antecedentes de complicaciones micro o macrovasculares y su comparación. Abreviaturas: DS, desviación estándar.

			Sin complicaciones		Con complicaciones		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	99,37	14,26	92,72	10,40	0,066
		Cuadrante T	73,23	10,85	64,92	13,90	0,014
		Cuadrante S	123,14	22,69	111,71	15,33	0,044
		Cuadrante N	75,74	16,78	75,00	11,00	0,855
		Cuadrante I	125,38	22,62	119,26	18,54	0,295
		Sector T	73,23	10,85	64,92	13,90	0,014
		Sector TS	133,25	26,82	118,86	19,30	0,035
		Sector NS	114,86	25,39	107,37	25,41	0,283
		Sector N	81,73	17,41	79,50	12,08	0,605
		Sector NI	127,28	31,14	123,50	24,18	0,632
		Sector TI	129,70	22,82	120,24	27,28	0,161
	Retina	Medio	272,24	48,35	278,16	13,06	0,585
		Cuadrante T	271,05	13,56	265,89	31,44	0,384
		Cuadrante S	300,09	27,04	295,31	17,54	0,469
		Cuadrante N	252,38	19,22	256,59	21,03	0,439
		Cuadrante I	294,05	23,10	294,80	14,81	0,894
		Sector T	271,05	13,56	265,89	31,44	0,384
		Sector TS	311,67	28,46	303,62	16,57	0,240
		Sector NS	284,54	55,20	290,83	26,11	0,625
		Sector N	257,11	19,83	260,10	21,37	0,592
		Sector NI	292,30	28,39	292,83	20,97	0,941
		Sector TI	301,88	21,78	302,69	20,74	0,890
	GCL+	Medio	42,03	3,34	42,68	4,18	0,513
		Cuadrante T	51,26	3,96	49,21	9,14	0,236
		Cuadrante S	39,65	5,46	41,48	5,94	0,236
		Cuadrante N	38,11	5,29	39,83	6,31	0,270
		Cuadrante I	39,05	4,91	40,16	7,23	0,489
		Sector T	51,26	3,96	49,21	9,14	0,236
		Sector TS	40,20	6,34	41,20	7,31	0,586
		Sector NS	40,00	6,59	41,79	7,70	0,352
		Sector N	37,90	4,94	39,78	6,91	0,232
		Sector NI	37,02	6,79	38,20	9,20	0,575
		Sector TI	41,41	6,26	42,71	9,65	0,534

			Sin complicaciones		Con complicaciones		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	141,40	16,05	135,40	12,00	0,141
		Cuadrante T	124,49	11,35	114,14	20,87	0,016
		Cuadrante S	162,79	23,87	153,19	14,45	0,099
		Cuadrante N	113,86	18,36	114,83	15,33	0,838
		Cuadrante I	164,44	23,38	159,42	15,81	0,384
		Sector T	124,49	11,35	114,14	20,87	0,016
		Sector TS	173,45	26,32	160,06	21,55	0,052
		Sector NS	154,87	26,28	149,16	23,06	0,409
		Sector N	119,63	18,89	119,28	16,37	0,944
		Sector NI	164,30	30,29	161,71	21,39	0,730
		Sector TI	171,12	23,12	162,96	27,52	0,230
	Coroides	Medio	132,65	27,71	149,78	114,79	0,382
		Cuadrante T	141,22	32,56	153,04	124,40	0,581
		Cuadrante S	145,71	35,86	151,02	102,30	0,772
		Cuadrante N	132,21	32,12	149,95	99,55	0,315
		Cuadrante I	111,45	35,77	145,05	144,29	0,176
		Sector T	141,22	32,56	153,04	124,40	0,581
		Sector TS	149,94	39,76	150,62	105,96	0,972
		Sector NS	143,37	36,83	151,11	99,83	0,669
		Sector N	132,11	31,52	150,05	102,59	0,321
		Sector NI	108,79	34,58	143,10	150,40	0,182
		Sector TI	110,59	37,94	146,10	141,33	0,148

Tabla 35: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin antecedentes de complicaciones micro o macrovasculares y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.7. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con el tabaquismo en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo de diabéticos entre aquellos que eran fumadores (n= 26) y aquellos que no (n=27). Se excluyó a los pacientes exfumadores del análisis por subgrupos y del estudio de asociación, para evitar posibles sesgos por el efecto residual del tabaquismo previo.

La tabla 36 muestra la comparación de los resultados de las pruebas de función visual en diabéticos no fumadores y fumadores. En los test de Farnsworth-Munsell 15D y Lanthony D15 para la evaluación de la percepción cromática, el índice AC-CCI mostró mejores resultados en los fumadores respecto a los no fumadores. En la evaluación de la sensibilidad al contraste, aquellos diabéticos con tabaquismo presentaron mejor sensibilidad al contraste en el test de Pelli Robson. Estos resultados, aunque significativos, no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

La tabla 37 muestra los resultados del estudio estructural de la retina con OCT Spectralis en los subgrupos de diabéticos fumadores y no fumadores, sin ninguna diferencia significativa.

La tabla 38 y la tabla 39 muestran los resultados del estudio macular y peripapilar respectivamente con OCT Triton en los mismos subgrupos. La CFNR del subgrupo de fumadores mostró un espesor significativamente menor en el área temporal peripapilar en las determinaciones de OCT Triton. La capa GCL++ mostró un patrón parecido a la CFNR, con un adelgazamiento significativo de la zona temporal.

La coroides del área peripapilar aparecía más adelgazada en el área nasal de los pacientes fumadores.

El espesor macular no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos con ninguno de los dos dispositivos de OCT.

		No fumadores		Fumadores		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	-0,01	0,09	0,01	0,10	0,501
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,37	0,15	0,37	0,15	0,984
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,48	0,16	0,48	0,17	0,892
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,56	0,24	1,67	0,21	0,098
	CSV-1000 Frecuencia B	1,81	0,27	1,83	0,21	0,743
	CSV-1000 Frecuencia C	1,45	0,35	1,37	0,28	0,419
	CSV-1000 Frecuencia D	1,06	0,29	0,91	0,28	0,078
	Test de Pelli-Robson	1,72	0,22	1,86	0,15	0,015
Campimetría Spark	Sensibilidad media	28,16	2,60	27,02	4,87	0,316
	Defecto medio	1,46	1,86	0,25	4,80	0,254
	Desviación sobre el patrón	2,21	1,45	2,41	2,04	0,692
	RF	0,96	0,07	0,90	0,10	0,025
Test de evaluación cromática de Farnsworth-Munsell 15D	CCI	1,11	0,22	1,14	0,30	0,696
	AC CCI	0,87	0,38	0,53	0,59	0,015
	C-index	1,22	0,36	1,19	0,42	0,757
	S-index	1,72	0,49	1,62	0,50	0,454
	Ángulo de confusión	56,64	29,24	47,19	36,55	0,307
Test de evaluación cromática de Lanthony D15	CCI	1,50	0,48	1,59	0,44	0,522
	AC-CCI	0,94	0,46	0,57	0,61	0,015
	C-index	1,69	0,69	1,78	0,57	0,625
	S-index	1,89	0,62	1,86	0,63	0,872
	Ángulo de confusión	64,40	18,28	48,30	40,96	0,070

Tabla 36: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en los subgrupos de diabéticos tipo 2 con y sin antecedentes de tabaquismo y su comparación (media y desviación estándar). Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Abreviaturas usadas en esta tabla: DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; RF, *reliability factor* o factor de fiabilidad; CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

			No fumadores		Fumadores		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	272,81	18,80	280,27	17,05	0,137
		Superior interno	334,52	13,94	336,23	15,99	0,679
		Nasal interno	335,78	16,37	340,15	15,19	0,318
		Inferior interno	330,19	14,62	332,27	15,57	0,617
		Temporal interno	321,59	15,42	325,04	14,62	0,408
		Superior externo	290,37	15,42	293,23	14,17	0,486
		Nasal externo	304,93	16,40	308,54	12,17	0,368
		Inferior externo	277,44	15,77	281,19	13,49	0,358
		Temporal externo	276,81	13,93	283,27	14,20	0,101
	Espesor de la CFNR. Protocolo Glaucoma	Medio	96,89	15,77	95,04	8,51	0,599
		Superior	119,59	25,40	118,85	14,25	0,896
		Nasal	71,93	17,39	72,85	11,48	0,822
		Inferior	125,04	23,91	121,35	14,53	0,502
		Temporal	70,81	8,85	66,65	10,82	0,131
		Temporal superior	133,00	27,55	132,35	16,63	0,917
		Temporal inferior	136,07	25,68	133,85	17,12	0,713
		Nasal superior	106,19	28,19	105,35	19,64	0,901
		Nasal inferior	114,00	26,44	108,85	21,89	0,444
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	97,89	16,05	96,31	8,56	0,658
		Superior	120,33	24,51	121,25	14,11	0,869
		Nasal	73,52	17,95	73,92	12,52	0,925
		Inferior	126,28	25,06	122,67	15,97	0,537
		Temporal	71,19	10,68	67,27	11,18	0,198
		Nasal superior	107,48	26,74	107,38	17,26	0,988
		Nasal inferior	115,37	27,08	110,92	23,97	0,530
		Temporal superior	133,19	26,56	135,12	18,69	0,762
		Temporal inferior	137,19	27,14	134,42	15,99	0,655
		Haz papilomacular	55,15	7,12	52,12	9,51	0,193
		Índice nasal/temporal	1,06	0,34	1,13	0,25	0,417

Tabla 37: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes o no de tabaquismo y su comparación. Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

			No fumadores		Fumadores		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	238,05	19,10	235,46	43,56	0,780
		Temporal interno	289,95	15,22	281,92	40,67	0,343
		Superior interno	303,02	14,66	295,05	41,63	0,355
		Nasal interno	305,33	15,82	300,45	29,69	0,458
		Inferior interno	298,11	19,33	298,01	18,72	0,985
		Temporal externo	246,88	19,56	246,34	24,12	0,930
		Superior externo	265,11	15,30	265,71	13,37	0,881
		Nasal externo	278,77	15,82	279,80	12,47	0,797
		Inferior externo	251,48	17,86	253,71	12,77	0,610
		Espesor medio macular	268,51	15,35	267,91	16,69	0,893
		Espesor del punto central	197,30	22,50	198,32	46,67	0,919
		Volumen total	7,59	0,43	7,58	0,47	0,895
	Coroides	Central (fóvea)	222,26	57,85	244,65	118,28	0,385
		Temporal interno	223,96	59,24	235,38	115,86	0,653
		Superior interno	237,82	50,59	245,67	122,88	0,761
		Nasal interno	213,32	53,25	242,92	118,32	0,244
		Inferior interno	225,25	67,13	246,17	116,47	0,427
		Temporal externo	219,82	55,79	215,12	109,53	0,844
		Superior externo	253,09	52,35	225,43	98,05	0,206
		Nasal externo	175,16	48,94	202,55	109,15	0,243
		Inferior externo	212,55	77,48	215,76	85,27	0,888
		Espesor medio macular	217,55	51,39	221,73	102,01	0,851
		Espesor central	220,67	63,22	250,08	134,44	0,312
		Volumen total	6,15	1,45	6,27	2,88	0,852

Tabla 38: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin antecedentes de tabaquismo y su comparación. Abreviaturas: DS, desviación estándar.

			No fumadores		Fumadores		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	100,12	15,85	93,15	10,80	0,072
		Cuadrante T	74,63	11,48	66,55	13,31	0,023
		Cuadrante S	122,28	25,77	116,00	17,23	0,311
		Cuadrante N	75,68	17,96	74,07	12,05	0,708
		Cuadrante I	127,89	24,84	116,01	17,53	0,054
		Sector T	74,63	11,48	66,55	13,31	0,023
		Sector TS	133,34	29,65	123,52	21,70	0,182
		Sector NS	113,63	27,80	110,27	24,67	0,648
		Sector N	81,35	18,76	79,24	13,15	0,643
		Sector NI	130,65	32,04	117,55	23,49	0,101
		Sector TI	132,11	25,90	119,62	24,91	0,083
	Retina	Medio	278,71	21,43	267,06	55,49	0,315
		Cuadrante T	271,04	15,39	265,64	28,56	0,395
		Cuadrante S	298,31	31,61	298,21	16,86	0,989
		Cuadrante N	250,91	22,12	255,08	15,40	0,437
		Cuadrante I	294,54	25,88	291,99	12,54	0,658
		Sector T	271,04	15,39	265,64	28,56	0,395
		Sector TS	310,78	32,45	306,93	17,27	0,60
		Sector NS	289,91	34,67	281,16	61,86	0,526
		Sector N	255,40	22,97	259,34	16,29	0,482
		Sector NI	293,38	29,25	289,45	20,45	0,580
		Sector TI	302,26	25,95	300,11	16,71	0,727
	GCL+	Medio	41,95	3,89	42,61	3,44	0,523
		Cuadrante T	51,11	4,47	49,42	8,46	0,367
		Cuadrante S	40,29	5,71	40,17	5,74	0,941
		Cuadrante N	37,96	5,93	39,63	5,52	0,299
		Cuadrante I	38,42	5,58	41,17	5,56	0,081
		Sector T	51,11	4,47	49,42	8,46	0,367
		Sector TS	40,32	6,87	40,57	6,96	0,896
		Sector NS	40,84	6,62	40,19	7,54	0,739
		Sector N	37,96	5,61	39,45	5,93	0,357
		Sector NI	36,62	7,79	39,27	7,34	0,213
		Sector TI	40,32	5,68	43,72	9,02	0,107

			No fumadores		Fumadores		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	142,08	18,19	135,77	11,56	0,145
		Cuadrante T	125,75	12,35	115,97	19,51	0,034
		Cuadrante S	162,57	27,73	156,18	15,38	0,315
		Cuadrante N	113,64	20,31	113,71	14,74	0,990
		Cuadrante I	166,32	25,92	157,19	15,09	0,131
		Sector T	125,75	12,35	115,97	19,51	0,034
		Sector TS	173,66	29,70	164,10	21,95	0,196
		Sector NS	154,48	30,08	150,46	21,85	0,587
		Sector N	119,31	20,96	118,69	15,94	0,905
		Sector NI	167,27	30,97	156,83	21,86	0,169
		Sector TI	172,44	26,87	163,35	25,17	0,215
	Coroides	Medio	123,16	28,38	162,26	101,85	0,061
		Cuadrante T	131,95	30,42	168,50	111,77	0,108
		Cuadrante S	136,95	38,08	166,69	91,48	0,127
		Cuadrante N	118,44	30,57	165,38	86,90	0,011
		Cuadrante I	105,32	37,68	148,34	130,98	0,108
		Sector T	131,95	30,42	168,50	111,77	0,108
		Sector TS	142,57	39,87	168,18	95,98	0,209
		Sector NS	133,41	38,90	165,66	89,23	0,093
		Sector N	119,07	30,75	164,81	89,67	0,016
		Sector NI	101,66	35,68	147,96	135,71	0,093
		Sector TI	106,49	39,21	145,77	129,96	0,140

Tabla 39: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin antecedentes de tabaquismo y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican diferencias significativas ($p < 0,05$), aunque estas no superaban la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

7.8. Estudio de asociación de las variables oftalmológicas con la presencia o no de sobrepeso u obesidad en el grupo DM2

Se realizó una subdivisión del grupo de diabéticos entre aquellos que presentaban sobrepeso u obesidad (n= 56) y aquellos que no (n=4).

La tabla 40 muestra los resultados comparativos de las pruebas de función visual entre ambos subgrupos, cuyos resultados fueron similares.

La tabla 41 muestra los resultados comparativos del estudio estructural de la retina con OCT Spectralis en pacientes diabéticos en normopeso y diabéticos con sobrepeso u obesidad. La tabla 42 y la tabla 43 muestran los resultados del estudio macular y peripapilar respectivamente con OCT Triton en los mismos subgrupos.

La función visual y el análisis estructural con Spectralis no mostraron diferencias significativas tras la corrección para múltiples comparaciones, salvo el espesor macular temporal externo que estaba significativamente adelgazado en los pacientes con obesidad (tabla 40 y tabla 41).

Los espesores de las capas de la retina medidos con Triton en el área peripapilar mostraban en general menor espesor en el subgrupo de sobrepeso u obesidad en comparación con el subgrupo en normopeso, con excepción de las áreas temporales de algunas de las capas, que eran significativamente más gruesas en el subgrupo de obesidad o sobrepeso (tabla 43).

La capa GCL+ de Triton presentaba un adelgazamiento en el grupo de diabéticos con IMC>25, que era generalizado y significativo en toda el área peripapilar con excepción de la zona temporal.

La coroides mostró un espesor y volumen significativamente reducidos en el grupo con sobrepeso u obesidad respecto al grupo de sujetos con normopeso, tanto en la zona macular como peripapilar (tabla 42 y tabla 43).

		Normopeso		Sobrepeso u obesidad		p
		Media	DS	Media	DS	
Mejor agudeza visual corregida	Optotipo ETDRS contraste 100%	-0,02	0,04	0,01	0,10	0,565
	Optotipo ETDRS contraste 2,5%	0,35	0,04	0,37	0,14	0,869
	Optotipo ETDRS contraste 1,25%	0,47	0,06	0,48	0,16	0,883
Sensibilidad al contraste	CSV-1000 Frecuencia A	1,68	0,17	1,62	0,23	0,632
	CSV-1000 Frecuencia B	1,84	0,15	1,83	0,24	0,921
	CSV-1000 Frecuencia C	1,54	0,30	1,40	0,30	0,425
	CSV-1000 Frecuencia D	0,89	0,39	0,98	0,28	0,590
	Test de Pelli-Robson	1,65	0,00	1,79	0,20	0,328
Campimetría Spark	Sensibilidad media	28,55	0,84	27,66	3,83	0,645
	Defecto medio	0,74	0,38	0,80	3,58	0,976
	Desviación sobre el patrón	1,70	0,30	2,28	1,73	0,508
	RF	0,96	0,09	0,93	0,09	0,535
Test de evaluación cromática de Farnsworth-Munsell 15D	CCI	1,00	0,00	1,14	0,25	0,348
	AC CCI	0,70	0,47	0,75	0,51	0,849
	C-index	1,00	0,00	1,23	0,38	0,297
	S-index	1,48	0,00	1,70	0,48	0,435
	Ángulo de confusión	61,50	0,00	50,11	35,68	0,585
Test de evaluación cromática de Lanthony D15	CCI	1,74	0,42	1,57	0,46	0,554
	AC-CCI	0,99	0,72	0,83	0,59	0,604
	C-index	2,11	0,83	1,77	0,62	0,363
	S-index	1,60	1,09	1,89	0,57	0,355
	Ángulo de confusión	69,13	7,78	55,10	31,43	0,447

Tabla 40: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en los subgrupos de diabéticos tipo 2 con y sin sobrepeso u obesidad y su comparación (media y desviación estándar). Abreviaturas usadas en esta tabla: DS, desviación estándar; ETDRS, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*; RF, *reliability factor* o factor de fiabilidad; CCI, índice de confusión de color; AC-CCI, índice de confusión de color corregido por edad; C-index, índice de confusión; S-index, índice de selectividad.

			Normopeso		Sobrepeso u obesidad		p
			Media	DS	Media	DS	
Tomógrafo de coherencia óptica Spectralis	Espesores maculares	Central	278,50	7,00	275,41	19,78	0,759
		Superior interno	349,50	20,29	334,38	14,01	0,047
		Nasal interno	350,00	20,28	336,89	15,14	0,107
		Inferior interno	344,00	16,25	330,79	14,44	0,084
		Temporal interno	337,00	9,27	322,43	14,68	0,056
		Superior externo	308,25	12,01	290,73	14,29	0,020
		Nasal externo	319,75	16,82	306,45	13,85	0,072
		Inferior externo	291,00	12,73	278,48	14,08	0,090
		Temporal externo	301,50	8,27	278,61	13,11	0,001*
	Espesor de la CFN. Protocolo Glaucoma	Medio	96,00	2,16	95,93	12,52	0,991
		Superior	125,75	1,85	118,49	19,97	0,474
		Nasal	77,75	8,18	72,11	15,17	0,467
		Inferior	122,75	5,87	123,93	19,53	0,905
		Temporal	57,75	4,11	68,96	9,60	0,025
		Temporal superior	138,75	15,00	131,63	22,18	0,531
		Temporal inferior	139,00	11,11	134,82	20,98	0,696
		Nasal superior	112,75	14,50	105,36	23,39	0,537
		Nasal inferior	106,50	3,00	113,04	24,59	0,60
	Espesor de la CFNR. Protocolo Axonal	Espesor medio	96,75	2,99	97,14	12,71	0,951
		Superior	131,13	6,13	119,39	19,33	0,235
		Nasal	75,00	16,27	74,21	15,47	0,922
		Inferior	123,00	5,43	125,68	20,81	0,80
		Temporal	57,50	4,65	69,20	10,88	0,038
		Nasal superior	118,00	12,52	106,79	21,72	0,314
		Nasal inferior	108,50	9,11	115,09	25,54	0,612
		Temporal superior	144,25	23,34	132,00	22,13	0,291
		Temporal inferior	137,50	10,60	136,27	21,69	0,911
		Haz papilomacular	41,75	7,68	54,09	7,78	0,003
		Índice nasal/temporal	1,30	0,19	1,10	0,29	0,182

Tabla 41: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la mácula y la CFNR, medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Spectralis en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin sobrepeso u obesidad y su comparación. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,002$). Abreviaturas: DS, desviación estándar; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina.

			Normopeso		Sobrepeso u obesidad		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área macular	Retina	Central (fóvea)	195,37	90,93	239,94	22,54	0,006
		Temporal interno	259,93	99,20	288,88	17,02	0,052
		Superior interno	269,13	107,87	302,19	14,25	0,028
		Nasal interno	282,44	72,53	304,86	14,93	0,055
		Inferior interno	300,66	29,56	298,80	17,73	0,847
		Temporal externo	246,54	46,22	247,78	18,99	0,911
		Superior externo	272,91	21,66	265,05	13,76	0,292
		Nasal externo	284,83	24,52	279,47	13,08	0,461
		Inferior externo	264,88	12,00	252,52	15,13	0,117
		Espesor medio macular	267,70	37,36	268,96	13,50	0,878
		Espesor del punto central	155,75	83,32	200,51	27,11	0,010
		Volumen total	7,57	1,06	7,60	0,38	0,881
	Coroides	Central (fóvea)	395,51	156,98	217,63	73,02	<0,001*
		Temporal interno	376,84	180,25	215,05	71,30	<0,001*
		Superior interno	413,72	207,76	226,52	65,13	<0,001*
		Nasal interno	406,68	149,15	212,09	65,40	<0,001*
		Inferior interno	397,52	160,10	218,91	70,78	<0,001*
		Temporal externo	347,74	201,17	202,28	62,84	0,001*
		Superior externo	367,60	163,14	226,72	60,63	<0,001*
		Nasal externo	370,48	155,87	170,92	52,07	<0,001*
		Inferior externo	318,34	115,37	200,17	69,77	0,003
		Espesor medio macular	362,85	159,54	204,54	56,18	<0,001*
		Espesor del punto central	428,00	202,15	215,80	79,07	<0,001*
		Volumen total	10,26	4,51	5,78	1,59	<0,001*

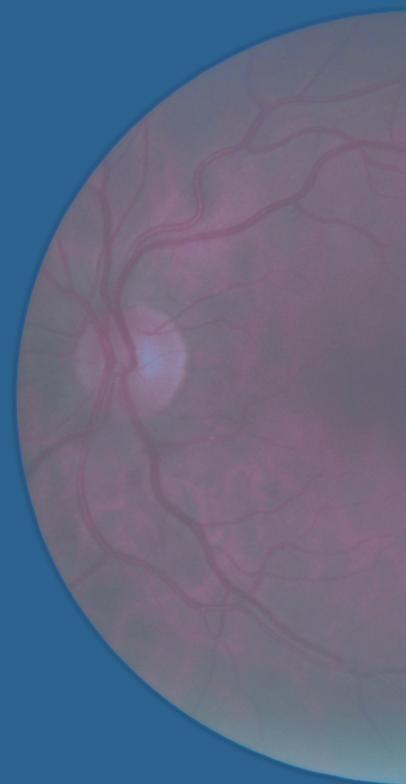
Tabla 42: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la retina y la coroides medidos en el área macular mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin sobrepeso u obesidad y su comparación. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,002$). Abreviaturas de la tabla: DS, desviación estándar.

			Normopeso		Sobrepeso u obesidad		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	CFNR	Medio	87,46	15,39	97,70	13,04	0,139
		Cuadrante T	49,57	23,15	71,78	10,28	<0,001*
		Cuadrante S	115,59	17,11	119,32	21,34	0,734
		Cuadrante N	79,58	8,11	75,18	15,26	0,573
		Cuadrante I	105,09	23,02	124,52	20,78	0,078
		Sector T	49,57	23,15	71,78	10,28	<0,001*
		Sector TS	114,49	34,01	129,12	24,57	0,266
		Sector NS	117,14	22,88	111,84	25,77	0,691
		Sector N	85,12	9,33	80,63	16,02	0,585
		Sector NI	108,16	14,94	127,23	29,11	0,202
		Sector TI	101,87	49,82	128,12	21,67	0,039
	Retina	Medio	283,18	17,02	273,68	40,79	0,647
		Cuadrante T	245,59	73,40	270,93	12,45	0,022
		Cuadrante S	316,24	6,23	297,09	24,36	0,125
		Cuadrante N	274,59	20,74	252,37	19,06	0,029
		Cuadrante I	296,02	14,43	294,20	20,86	0,865
		Sector T	245,59	73,40	270,93	12,45	0,022
		Sector TS	315,19	18,11	308,34	25,52	0,602
		Sector NS	317,50	25,89	284,55	47,47	0,177
		Sector N	280,62	21,60	256,54	19,36	0,020
		Sector NI	295,45	18,99	292,27	26,36	0,815
		Sector TI	295,77	40,37	302,64	19,77	0,537
	GCL+	Medio	47,65	5,70	41,87	3,18	0,002
		Cuadrante T	47,54	22,20	50,75	3,83	0,331
		Cuadrante S	47,73	5,25	39,76	5,33	0,005
		Cuadrante N	47,89	3,12	38,06	5,24	0,001*
		Cuadrante I	47,33	5,19	38,87	5,46	0,004
		Sector T	47,54	22,20	50,75	3,83	0,331
		Sector TS	42,64	11,51	40,40	6,32	0,521
		Sector NS	50,35	5,36	39,93	6,59	0,003
		Sector N	49,70	4,36	37,76	4,94	<0,001*
		Sector NI	49,77	9,59	36,54	6,79	0,001
		Sector TI	42,19	11,46	41,85	7,38	0,931

			Normopeso		Sobrepeso u obesidad		p
			Media	DS	Media	DS	
Determinaciones con Triton. Espesores área peripapilar	GCL++	Medio	135,11	21,04	139,57	14,59	0,568
		Cuadrante T	97,12	45,34	122,53	10,85	0,002
		Cuadrante S	163,32	18,94	159,09	21,67	0,706
		Cuadrante N	127,47	10,85	113,24	17,25	0,111
		Cuadrante I	152,42	22,44	163,40	20,90	0,317
		Sector T	97,12	45,34	122,53	10,85	0,002
		Sector TS	157,13	45,01	169,52	23,84	0,350
		Sector NS	167,51	20,73	151,77	25,24	0,230
		Sector N	134,82	12,15	118,39	17,80	0,076
		Sector NI	157,93	14,40	163,77	28,03	0,683
		Sector TI	144,06	58,49	169,97	20,67	0,043
	Coroides	Medio	324,05	183,65	125,27	29,63	<0,001*
		Cuadrante T	340,05	197,77	131,27	36,20	<0,001*
		Cuadrante S	307,66	151,69	135,96	38,08	<0,001*
		Cuadrante N	303,62	142,51	126,51	34,09	<0,001*
		Cuadrante I	344,68	254,10	107,31	37,32	<0,001*
		Sector T	340,05	197,77	131,27	36,20	<0,001*
		Sector TS	310,75	157,97	138,51	42,51	<0,001*
		Sector NS	303,27	145,28	134,69	38,73	<0,001*
		Sector N	307,25	152,75	126,22	33,18	<0,001*
		Sector NI	348,75	267,50	104,44	37,35	<0,001*
		Sector TI	342,91	245,53	107,25	38,93	<0,001*

Tabla 43: Media y desviación estándar de los espesores (en micrómetros, μm) de la CFNR, de la retina, de la capa GCL+, la capa GCL++ y la coroides medidos mediante tomógrafo de coherencia óptica Triton en los subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2 con y sin sobrepeso u obesidad y su comparación. Las medidas corresponden al área peripapilar, dividida geográficamente en cuatro cuadrantes (abreviados T, temporal; S, superior; N, nasal; I, inferior), y seis sectores (abreviados T, temporal; TS, temporal superior; NS, nasal superior; N, nasal; NI, nasal inferior; TI, temporal inferior). CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; GCL+, capa de células ganglionares que va desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna; GCL++, capa de células ganglionares que va desde la membrana limitante interna hasta el límite de la capa nuclear interna; DS, desviación estándar. Los números en negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$); los valores de p marcados con * indican significación estadística usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p < 0,001$).

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN



DISCUSIÓN

1. CONSIDERACIONES SOBRE EL ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA CFNR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON OCT

Tradicionalmente, las complicaciones oculares de la diabetes han sido consideradas y tratadas como una vasculopatía. Recientemente se ha profundizado en el conocimiento sobre la neurodegeneración retiniana, llegándose a la conclusión de que dos procesos, uno neuropático y otro vasculopático, coexisten en la afectación ocular de la diabetes (80). Esta nueva concepción de la oftalmopatía diabética deja varias cuestiones sin resolver. Por un lado, algunas teorías defienden que la neurodegeneración retiniana no es más que una manifestación de la polineuropatía diabética (168,169), independiente de las alteraciones vasculares. Para otros, los signos de neurodegeneración retiniana son un prelude de las alteraciones microvasculares (170), sin conocerse bien cuáles son los vínculos que se establecen entre ambos procesos. ¿Es la neurodegeneración retiniana la que desencadena la posterior RD o se trata de la consecuencia de alteraciones vasculares microscópicas?

En cualquier caso, la RD sigue siendo la causa más importante de ceguera evitable en la población en edad laboral en muchos países del primer mundo (28). Las lesiones funduscópicas que la definen, como microaneurismas, microhemorragias y exudados, probablemente no sean un reflejo fiel del daño producido por la diabetes en la retina, y estén precedidas por alteraciones vasculares que no son aparentes a simple vista. Así, se han observado cambios en el calibre de los microvasos en sujetos sin lesiones clínicas de RD (171,172) y alteraciones precoces en los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo (173). Actualmente, se asume que se trata de un proceso continuo y, aunque los microaneurismas son considerados el primer signo clínico de RD (174), de acuerdo con Cogan la pérdida de pericitos es la primera lesión microscópica vascular (31) que, junto con otras como los capilares acelulares, definen la llamada RD *preclínica* (32,175).

Más allá de las alteraciones vasculares, a través de estudios experimentales se ha llegado a una evidencia sólida de los múltiples cambios que ocurren en la neurorretina en fases precoces de la DM, como son el aumento de la apoptosis de células nerviosas de la retina (especialmente ganglionares), y la activación de la microglía y la respuesta inflamatoria (33,36,42,48,176–178).

Así pues, mientras los estudios histológicos han identificado cambios muy sugestivos de neurodegeneración retiniana (pérdida de fibras axonales, de células ganglionares, y aumento de células gliales) en modelos animales o en estudios postmortem de donantes diabéticos (33,177), las nuevas técnicas de

imagen tratan de identificar estos cambios estructurales en humanos *in vivo* antes de que las lesiones vasculares sean evidentes. La OCT proporciona imágenes de la retina tan fiables, precisas y reproducibles que ha sido comúnmente llamada “biopsia óptica” (169).

Se han realizado varios estudios con OCT para examinar la neurorretina, pero no se han obtenido resultados claramente consistentes que demuestren una reducción en la CFNR y en las estructuras nerviosas en la retina previa al desarrollo de las lesiones visibles de RD, aunque un reciente meta-análisis apunta a esta tendencia (179).

En los estudios de Van Dijk et al (39–41,180), realizados en pacientes con DM1 y DM2, la pérdida tanto de la capa de células ganglionares como de la CFNR sólo se demostraba mediante OCT en diabéticos con lesiones microvasculares visibles, pero no en aquellos sin RD. Mientras algunos estudios sí que encuentran una disminución de la capa de células ganglionares y de la CFNR medida por OCT en fases previas a la RD en pacientes con DM2 (79,169,181), otros tienen resultados diferentes en las áreas peripapilar y macular o en las diferentes capas (50,182) o encuentran discrepancias entre los dos tipos de DM (80,183). En la dirección opuesta, algún estudio también detecta un aumento del espesor de las capas neurosensoriales en la DM (111).

Las técnicas de OCT han evolucionado mucho desde su aparición, consiguiendo un aumento de la resolución y una disminución del tiempo de adquisición de las imágenes. Los dos sistemas utilizados en este estudio constituyen la tecnología OCT más moderna y desarrollada del mercado, con resoluciones muy superiores a la mayoría de los estudios comentados con anterioridad. Por este motivo, se puede considerar que los resultados presentados en esta tesis doctoral tienen mayor validez interna y externa y son más fiables que los realizados con tecnologías previas. Además, los hallazgos del presente estudio son altamente congruentes entre los dos dispositivos y protocolos utilizados, lo que da aún más consistencia a los resultados.

Por otro lado, ambas técnicas de OCT de última resolución son absolutamente inocuas, rápidas y sencillas de manejar, y permiten una segmentación de las capas de la retina muy fiable y reproducible (159,184). La segmentación retiniana permite aislar las capas que constituyen los axones de las células ganglionares y así incrementar notablemente la sensibilidad de las mediciones realizadas, ya que se elimina la información de otras capas complementarias que pueden influir en los resultados de forma aleatoria (185,186).

El modelo Spectralis OCT (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Alemania), perteneciente a la generación *Spectral Domain*, realiza unos 40000 cortes por segundo, siendo unas 100 veces más rápido que los dispositivos previos *On Time Domain*, y logra una resolución de entre 6 y 12 μm .

El sistema DRI Triton SS-OCT (*Topcon Eye Care Company*, Tokio, Japón), pertenece a la nueva generación de sistemas *Swept Source* o de barrido que utilizan fuentes de luz de mayor longitud de onda. Su velocidad es aproximadamente el doble que la de Spectralis, y gracias a una mayor resolución y penetración tisular, es capaz de definir claramente las capas de la retina desde el vítreo hasta la esclerótica.

El principal objetivo del presente estudio es evaluar la capacidad de estos instrumentos para detectar cambios en la neurorretina de pacientes sin RD clínica.

2. CONSIDERACIONES SOBRE LA FUNCIÓN VISUAL EN DIABETES TIPO 2 SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA

Las alteraciones en las pruebas de función visual en diabéticos tipo 2 sin RD podrían ser una manifestación de la afectación neuroretiniana.

Así, la teoría de una neurodegeneración retiniana en fases precoces de la diabetes es apoyada por las alteraciones electrofisiológicas y de función visual detectadas en diabéticos sin RD o con RD mínima, en pruebas tales como el estudio del campo visual (40,106,187,188), el electro-retinograma multifocal (78,79), la evaluación de la sensibilidad al contraste (86–88,182) y el estudio de la visión cromática (89,123,126,189).

No se ha establecido una correlación precisa entre las alteraciones estructurales determinadas mediante OCT y las alteraciones funcionales, pero ambas señalan la presencia de neurodegeneración a nivel retiniano.

3. CONSIDERACIONES SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

3.1. Acerca de la selección de la muestra

Los pacientes fueron reclutados en las consultas de endocrinología y nutrición del área sanitaria 2 de Zaragoza, dependiente del Hospital Universitario Miguel Servet. Se les propuso la participación a aquellos sujetos que cumplieran los criterios de inclusión, y que durante el año previo habían sido sometidos al cribado de RD con un resultado negativo para la misma. La mayoría de las veces, dicho cribado había sido realizado por un oftalmólogo, con dilatación de la pupila y exploración del fondo de ojo con oftalmoscopio estereoscópico de 7 campos o por oftalmoscopia indirecta. En algunos casos, sin embargo, el cribado había sido realizado sin dilatación de la pupila mediante cámara de fondo de ojo o retinógrafo, cuyas imágenes son analizadas por un optometrista experimentado. Se decidió aceptar ambos métodos en concordancia con las directrices actuales para el cribado de la RD en pacientes con DM2 (8), pero dado que la retinografía no es un método gold standard para la detección de lesiones de RD, podría existir cierto sesgo por este motivo. No obstante, los pacientes fueron evaluados durante el protocolo exploratorio por un oftalmólogo, por lo que cualquier signo de RD clínica se detectaría durante la exploración y supondría la exclusión del paciente del estudio.

Por otro lado, se decidió seleccionar pacientes con DM2 de cualquier tiempo de evolución, siempre y cuando hubieran sido diagnosticados al menos un año antes, y con cualquier control metabólico, porque se consideró que de este modo la muestra sería más representativa de la población con diabetes. Como inconveniente, el grupo de pacientes resultante fue heterogéneo, pudiendo existir factores de confusión que no se hayan controlado.

El grupo control se constituyó por voluntarios sanos pertenecientes al personal del hospital, amigos y familiares de los investigadores. Este tipo de selección de la muestra puede suponer un sesgo de membresía (o de pertenencia), que es aquel que se produce cuando un subgrupo de sujetos comparte algún rasgo

en particular que puede influir en alguna variable estudiada. Por ejemplo, el perfil de hábitos y costumbres de un grupo de personas cercanas al personal sanitario puede ser sensiblemente diferente al de la población general, de tal manera que incorporar un gran volumen de sujetos de estas características podría condicionar de alguna manera los resultados del estudio.

La elección de la cifra de 20 mm de Hg como la presión intraocular máxima para la inclusión en el estudio se basa en que es el punto a partir del cual aumenta de forma importante el riesgo de padecer glaucoma, y por tanto de que haya una pérdida de fibras nerviosas de la retina cuya causa sería ajena a la diabetes.

El resto de criterios de inclusión van dirigidos a optimizar la fiabilidad de las diferentes pruebas y minimizar los factores que pudieran distorsionar los resultados.

3.2. Acerca del protocolo exploratorio

Respecto a la evaluación endocrinológica, hay que señalar que todos los parámetros se extrajeron de la historia clínica y de la entrevista con el paciente.

Respecto a los parámetros analíticos, se incluyó el último estudio realizado en la consulta de endocrinología durante los últimos seis meses. Esto tiene el inconveniente de no ser simultáneo en el tiempo a la realización de la evaluación oftalmológica. Así mismo, por motivos prácticos, se decidió incluir una única determinación de los parámetros clínicos y endocrinológicos, como la PA, la HbA1C, el perfil lipídico y la microalbuminuria. Estos parámetros son reflejo del buen o mal control general de la enfermedad y se pueden modificar a lo largo del tiempo en función del tratamiento y otros factores, por lo que extraer conclusiones de una única determinación requiere cierta cautela.

En el caso de la microalbuminuria, la ADA establece que hacen falta dos o tres determinaciones patológicas (≥ 30 mg de microalbúmina por gramo de creatinina en orina) dentro del plazo de 6 meses para considerar que un paciente tiene albuminuria (29). Sin embargo, por motivos organizativos, el análisis se realizó con una única determinación analítica al igual que en otros estudios similares (90,190). Así mismo, las variables antropométricas fueron también recogidas de la historia clínica y no eran, por tanto, simultáneas en el tiempo a la exploración oftalmológica, por lo que podrían haber sufrido variaciones entre su determinación y la realización del estudio.

El hecho de que la presencia o no de complicaciones vasculares crónicas de la diabetes como cardiopatía isquémica, nefropatía y neuropatía diabéticas fuera recogida de la historia clínica pudo conducir así mismo a una infravaloración de las mismas. Especialmente la neuropatía diabética se encuentra muy infradiagnosticada (18), ya que su sintomatología a menudo es insidiosa y su estudio requiere de una exhaustiva exploración y/o pruebas diagnósticas invasivas, que pocas veces son realizadas en la práctica clínica habitual.

Respecto a la campimetría, se tuvieron en cuenta únicamente aquellas pruebas que fueron realizadas correctamente, desechándose aquellas con más de un 50% de pérdidas de los estímulos detectados. En caso de no ser válida una prueba, se repetía una vez más. Si esta segunda vez tampoco era válida, se desechaba el resultado.

Las pruebas de imagen (OCT Spectralis y Triton) fueron repetidas tantas veces como fue necesario para obtener imágenes de calidad suficiente para su análisis.

4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS

4.1. Acerca de la descripción de la muestra

En este estudio se realizó un análisis de la función visual y de las características estructurales de la retina de un total de 60 ojos de personas sanas y 60 ojos de personas con DM2 sin RD.

Al inicio del estudio se comprobó que ambos grupos eran similares en cuanto a variables que podrían haber modificado el resultado, tomando como tales el sexo y la edad, así como la presión intraocular y las características morfológicas del disco óptico (que pueden ser indicativas de un glaucoma asintomático). Esto permite excluir la posibilidad de que las características basales de alguno de los grupos, como una mayor edad o una tendencia al glaucoma crónico, provoquen diferencias entre los grupos en las variables a estudio que no sean debidas a la diabetes.

Los pacientes de nuestra muestra presentaban una DM2 de 12,62 años de evolución media, con un control metabólico próximo a los objetivos (media de 7,33% en la HbA1C) y un 28,40% recibían tratamiento con insulina.

4.2. Estimaciones sobre el estudio de la función visual en diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética en comparación con el grupo control

4.2.1. Consideraciones sobre el estudio de la mejor agudeza visual corregida (MAVC)

La MAVC entre ambos grupos fue similar. Aunque los resultados eran algo mejores en el grupo control, la diferencia sólo era significativa para los optotipos de bajo contraste y se perdía al aplicar la corrección de Bonferroni. La MAVC en nuestro grupo DM2 sin RD era buena ($0,01 \pm 0,09$ en la escala LogMar), mejor que en el estudio de Zhu y col ($0,10 \pm 0,19$ en la misma escala), en el que tampoco encontraron diferencias significativas con el grupo control (182). En otro estudio con un cuantioso número de pacientes diabéticos, la MAVC era de $-0,03 \pm 0,16$ (LogMar) pero empeoraba hasta $0,03 \pm 0,20$ a los 10 años de seguimiento. Este estudio no es del todo comparable con el nuestro, ya que se trataba de una muestra más joven, y de DM1 (191).

4.2.2. Consideraciones sobre el estudio de la sensibilidad al contraste

La evaluación de la sensibilidad al contraste con diferentes frecuencias espaciales es importante, tal y como se realizó en nuestro estudio mediante los test CSV-1000 (con frecuencias 3, 6, 12 y 18 CPG) y Pelli-Robson, porque en el procesamiento de la información visual existen diferentes vías de conducción para las diferentes frecuencias, y no se sabe exactamente qué vías están más afectadas en la DM2 (132).

Parece demostrado que, en presencia de RD clínica, existe una disminución de la sensibilidad al contraste (87,88,132), que puede ser independiente de la afectación de la agudeza visual (88,182), pero no existe acuerdo sobre si esta afectación se inicia antes que la RD. De demostrarse, este hecho apoyaría una degeneración precoz de las células nerviosas de la retina.

Varios estudios hallaron una disminución de la sensibilidad al contraste en DM2 sin RD para todas las frecuencias espaciales, evaluadas por diferentes sistemas (86,182,192).

Nuestros resultados muestran una menor sensibilidad al contraste en el grupo DM2 en los dos test realizados, pero únicamente para las frecuencias más altas (12 y 18 CPG) las diferencias eran significativas ($p=0,007$ y $p=0,011$ respectivamente). Esta significación estadística no permaneció al aplicar la corrección de Bonferroni. Estos datos son concordantes con otros estudios que apenas encuentran pérdida de la sensibilidad al contraste en los diabéticos tipo 2 que no presentan RD (88,132) y que, al igual que nosotros, detectaron alguna alteración significativa en las frecuencias espaciales más altas. En la misma línea, en otro estudio los diabéticos tipo 2 presentaban disminuida la sensibilidad al contraste únicamente para las frecuencias de 6, 12 y 18 CPG, y no en las frecuencias bajas (de 2 y 4 CPG) (189).

Se ha sugerido que la pérdida selectiva de la sensibilidad al contraste para las frecuencias más altas sea una señal de disfunción de la vía parvocelular (193), lo cual resulta interesante teniendo en cuenta que el 80% de las células ganglionares de la retina son parvocelulares (194).

Se puede concluir, por tanto, que en nuestro estudio existía una tendencia a presentar menor sensibilidad al contraste en el grupo con diabetes, especialmente para las frecuencias altas. Esta tendencia no alcanzó una significación estadística contundente, hecho que pudo estar condicionado por la escasez de la muestra.

4.2.3. Consideraciones sobre el estudio de la visión cromática

Numerosos estudios han demostrado la presencia de defectos en la visión cromática de pacientes diabéticos con RD, sobre todo alteraciones en los ejes azul-amarillo (tritanopia) (123,127,129–131,195). También se han reportado defectos en la visión del color en pacientes sin RD (90,123–126,193), sugiriendo que pueda tratarse de una manifestación temprana de las alteraciones neurológicas de la DM. La visión cromática es dependiente sobre todo de los conos, por lo que estos hallazgos van en sintonía con estudios que muestran una disminución de la capa de fotorreceptores en la retina en ausencia de cambios microvasculares visibles (196,197).

En este trabajo, se realizaron dos test de percepción cromática (Farnsworth-Munsell 15D y Lanthony 15D). El grupo con DM2 presentó peores resultados que el grupo de controles sanos (CCI y C-index de ambos test significativamente más altos, con una $p<0,05$ para el test de Farnsworth, y $p<0,001$ para el de Lanthony).

El test de Lanthony, por realizarse con una menor saturación de color, resulta más sensible para alteraciones leves en la visión cromática, lo que puede justificar que mostrara mayor sensibilidad de detectar diferencias.

El ángulo de confusión fue algo más bajo en el grupo DM2 (aunque con un resultado normal). Esta diferencia no fue significativa tras aplicar la corrección de Bonferroni, por lo que no se puede afirmar que existieran diferencias entre ambos grupos en el eje cromático.

La mayoría de estudios realizados para evaluar la visión cromática en la diabetes no están realizados específicamente en DM2, sino en pacientes con DM1, o mezclando ambos tipos (123,127,129,131,134). En los estudios revisados centrados específicamente en DM2 se encuentra de forma generalizada un aumento de la prevalencia de defectos cromáticos adquiridos en los diabéticos tipo 2 sin RD en comparación con los controles sanos, si bien utilizan preferentemente test con 100 tonalidades como el test de Farnsworth Munsell 100, cuyos resultados no son comparables con los nuestros (126,132,198).

Feitosa utilizó los test Lanthony D15 y *Cambridge Colour Test* para comparar pacientes con DM2 y controles sanos. De forma análoga a nuestro estudio y a la mayoría, los resultados en el grupo DM2 fueron más patológicos. No obstante, el parámetro en que los expresa no fue medido por el *software* utilizado en nuestro trabajo, por lo que no es posible una comparación directa de los datos. En este mismo estudio encontraban una desviación del eje hacia la tritanopia, es decir en el eje amarillo – azul, en los pacientes con DM2 (124). Esta desviación se ha descrito repetidamente en los mencionados estudios de corte heterogéneo (127,129–131). En nuestro trabajo, el ángulo de confusión no mostró diferencias en su valor promedio entre los grupos, no encontrando desviaciones en el eje cromático. Otros estudios obtuvieron resultados similares aunque a través de diferentes instrumentos metodológicos (132,134). Cabe mencionar que en los estudios en que se describen desviaciones del eje, a menudo se evalúa individualmente el tipo de defecto que presentan los casos más patológicos.

4.2.4. Consideraciones sobre el estudio de la campimetría

Nuestros resultados revelan una campimetría similar con el perímetro Oculus Easyfield y la estrategia Spark entre diabéticos tipo 2 y controles sanos.

Hay estudios que han demostrado que puede existir una afectación difusa del campo visual en pacientes con DM 2, incluso sin RD, y que dicha afectación aumenta significativamente con la aparición y la gravedad de la RD (199). Al igual que nosotros, otros encontraron resultados similares en sanos y diabéticos tipo 2 sin RD con una campimetría blanco-blanco y otra azul-amarillo (200), pero los resultados dentro de los diabéticos eran peores en aquellos de mayor tiempo de evolución y peor control metabólico. En otro estudio, un grupo de diabéticos tipo 1 sin RD que tenía resultados más desfavorables al realizar una campimetría azul-amarillo, obtenía resultados similares al grupo control en la campimetría blanco-blanco. Otros estudios en DM1 muestran una alteración del campo visual en fases previas a la RD (40,106).

Los dispositivos usados en estos estudios para la medida del campo visual son diferentes al nuestro, principalmente modelos de Octopus y Humphrey, y las muestras de pacientes son heterogéneas, mezclando en algunos casos pacientes con y sin RD, y ambos tipos de DM. Es posible que en nuestro estudio no se hayan evidenciado diferencias en la evaluación del campo visual entre los grupos debido al pequeño tamaño de la muestra, o por el diferente diseño de los estudios.

4.3. Consideraciones sobre el estudio estructural de la retina en diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética en comparación con el grupo control

4.3.1. Área macular. Estudio con OCT Spectralis y OCT Triton y análisis de segmentación macular con OCT Tritón

Tanto con OCT Spectralis como con OCT Triton, las medidas del espesor de la retina en las áreas maculares se dan en los 9 sectores anatómicos del polo posterior de la retina descritos en el estudio ETDRS (116): un sector central de 1 mm de diámetro que corresponde a la fovea, y dos anillos perifoveales, uno interno y otro externo. Cada uno de los anillos está dividido en sectores o áreas temporal, superior, nasal e inferior. El OCT Triton aporta, además, otras tres medidas: el espesor medio macular, el volumen macular, y el espesor en el punto central (corresponde al punto central de la fovea).

Posteriormente al análisis del espesor macular con ambos dispositivos, se realizó un estudio de segmentación por capas con el sistema OCT Triton, evaluando los espesores de la CFNR y las capas GCL+, GCL++ y coroides. Las consideraciones respecto a la coroides se realizan en otro apartado del texto.

En nuestro estudio, el grupo con DM2 presentó un espesor macular significativamente menor que el grupo control.

En las mediciones con Spectralis estas diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los sectores maculares, salvo en el sector central (correspondiente a la fovea), y en el temporal externo, en que las diferencias no superaban la corrección estadística de Bonferroni.

En las mediciones con Triton, de forma muy semejante, el espesor macular del grupo DM2 fue menor de forma generalizada, pero en los sectores temporal y superior externo, así como en la fovea, las diferencias no eran estadísticamente significativas. El espesor del punto central y el volumen total del círculo de 6 mm eran similares entre grupos. El espesor medio macular era significativamente menor en el grupo DM2, pero la significación estadística no superaba la corrección de Bonferroni.

Todos los espesores eran mayores en las mediciones tomadas con OCT Spectralis que con OCT Triton, lo cual no resulta sorprendente dado que la delimitación de la retina es diferente entre ambos sistemas. Así, con el dispositivo OCT Spectralis la delimitación de la retina llega hasta la membrana de Bruch, mientras que el OCT Triton delimita la retina hasta el límite del epitelio pigmentario de la retina.

Como era de esperar, la fovea registraba el menor espesor con ambos dispositivos. Aparte de la fovea, en la medición con Spectralis el sector más delgado fue el sector inferior externo, y en las mediciones con Triton fue el sector temporal externo. Las diferencias más marcadas entre los diabéticos y los sanos se encontraron en el área nasal interna medida con Spectralis (17,46 μm más grueso en el grupo control).

Al igual que lo reportado en un estudio realizado con OCT Spectralis en una muestra de diabéticos similar, las áreas maculares internas mostraron un espesor mayor que las externas, las nasales mayor que las temporales, y las superiores mayor que las inferiores (201). En dicho estudio, los valores de espesor macular fueron muy parecidos a los obtenidos en este trabajo en todos los sectores.

Las medidas de espesor macular con ambos dispositivos de OCT en el presente trabajo se representan en la imagen 29.

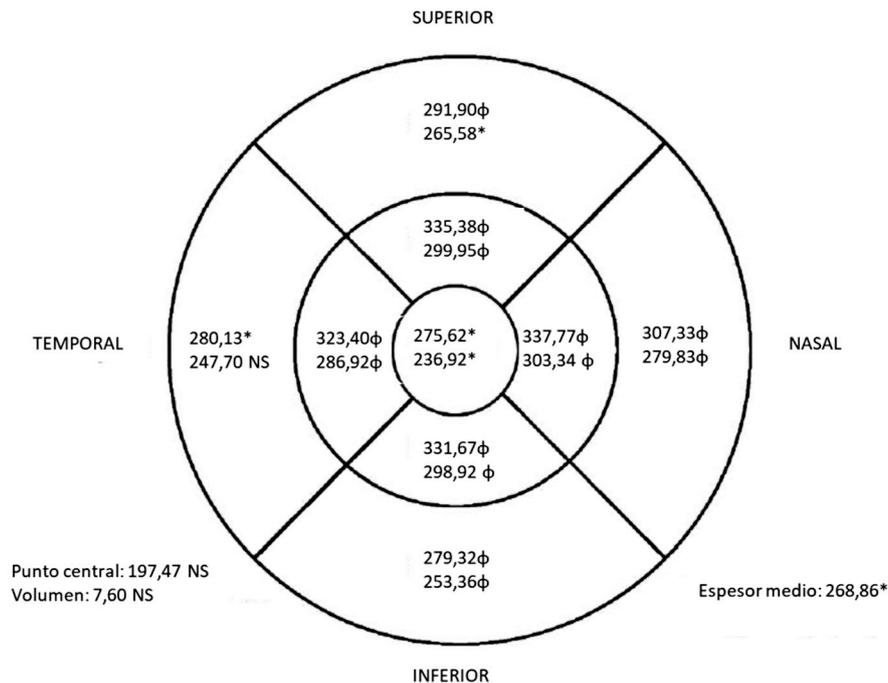


Imagen 29: Diagrama que representa el espesor de la retina (la media, en micrómetros) medido en los 9 sectores maculares en el grupo con diabetes tipo 2. En cada sector, el valor superior corresponde a la medida obtenida con tomógrafo Spectralis, y el inferior a la de Triton. Con Triton se determinó también el espesor en el punto central, el espesor medio macular, y el volumen macular (reflejados fuera del diagrama). Los valores marcados con * fueron significativamente más bajos que su homólogo en el grupo control ($p < 0,05$). Los valores marcados con Φ fueron significativamente más bajos que su homólogo en el grupo control, superando la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones ($p < 0,001$). Abreviaturas: NS, no significativo.

El espesor de la retina es, según la evidencia disponible, el parámetro más sensiblemente relacionado con el edema macular, y la técnica más precisa para su determinación *in vivo* es la OCT (202), por lo que el hallazgo de un adelgazamiento macular en los diabéticos de este estudio demuestra la ausencia de edema macular en este grupo.

La técnica del OCT ha contribuido a entender mejor los cambios que se producen en el edema macular diabético, demostrado ser altamente sensible y específica en su detección comparada con otras técnicas, como la angiografía con fluoresceína (203). Así, los OCT de dominio tiempo han generalizado su uso en las últimas décadas como herramienta diagnóstica de medida del espesor retiniano en la práctica clínica habitual.

Sin embargo, aunque suficientes para medir el espesor retiniano y detectar el edema macular, estos modelos de OCT no eran lo bastante precisos como para aportar información sobre los cambios estructurales y los espesores de las diferentes capas de la retina. La llegada de los OCT de dominio espectral permitió una medida mucho más fiable, precisa y rápida de las diferentes capas de la retina (204).

Los estudios iniciales con OCT parecían indicar que el aumento en el espesor de la retina era una manifestación temprana de los cambios producidos en la retina de pacientes diabéticos sin edema macular clínicamente detectable, presentando espesores cada vez mayores conforme avanza la RD (205–208).

Como ejemplo, Schaudig y cols (año 2000) observaron un aumento en el espesor retiniano de los diabéticos con RD, comparado con pacientes sin RD y controles (208). Pero no toda la evidencia apunta a un aumento progresivo del espesor macular a lo largo de la evolución de la RD. Un estudio realizado con ambos tipos de diabetes y un OCT *on Time Domain* encontró que el espesor macular del área foveal era significativamente mayor en los sujetos diabéticos frente a los controles, pero sin diferencias entre aquellos sin y con RD (exceptuando aquellos con edema macular) (209). También hay estudios que detectan que con la mayor duración de la diabetes, existe una disminución del espesor macular y foveal en sujetos con RD leve o sin RD (110).

Intentando evaluar si el espesor macular está ya alterado en los diabéticos tipo 2 sin signo alguno de RD en comparación con sujetos sanos, muchos son los estudios que no han encontrado diferencias estadísticamente significativas (110,183,210). Hallazgos similares se han obtenido en DM1 (41,190) o en estudios con mezcla de ambos tipos de diabetes (211). Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han encontrado una disminución del espesor macular en personas diabéticas sin RD ni edema macular (102,103,197,212), de forma análoga a nuestros resultados, hipotetizando que se deba a una pérdida de tejido nervioso retiniano.

Una posible explicación para la heterogeneidad de resultados es que el espesor macular varía a lo largo de la evolución y no tiene un comportamiento uniforme. El espesor macular puede disminuir por la pérdida de tejido nervioso, pero también puede aumentar si el incremento de la permeabilidad vascular y el proceso inflamatorio son suficientes, contrarrestando así el efecto de la neurodegeneración sobre el espesor macular (111,204). Sugimoto dirigió un estudio (109) en el que se realizaba un TD-OCT a un grupo de pacientes con DM2 sin RD comparándolo con un grupo control. El hallazgo de un aumento significativo del espesor macular contrastaba con un adelgazamiento de la CFNR en algunas áreas peripapilares. Su explicación, en la misma línea que lo expuesto, es que la mácula tiene una estructura especial que la hace más proclive al edema, por no tener vascularización propia y por su riqueza en células de Müller, muy vulnerables a los cambios isquémicos y tóxicos.

Esta predisposición al edema puede hacer que la pérdida de fibras nerviosas quede enmascarada cuando se mide el espesor de la retina en el área macular (109), en este y otros estudios como el de Oshitari (2009) (212), que al igual que nuestro estudio encontró un adelgazamiento de la mácula en diabéticos tipo 2 sin RD. En aquellos con RD, incluso siendo fases precoces, había sin embargo un aumento del espesor macular acompañado de un adelgazamiento de la CFNR, concluyendo que existían cambios tanto de tipo vascular como de tipo neurodegenerativo relacionados con el proceso retinopático.

Verma y cols encontraron también que el espesor macular y central foveal estaban disminuidos en la franja de edad de 40 a 45 años de pacientes con DM2, pero no en el resto, demostrando que según en qué fase se encuentre el proceso, el valor del espesor macular puede variar (104).

Así, el espesor de la retina, que es reflejo de lo que ocurre en todo el conjunto de las capas de la retina, puede dar unos valores u otros según qué fenómenos predominen (isquémicos, tóxicos, inflamatorios o neurodegenerativos...), por lo que un espesor macular aumentado no descartaría en absoluto la existencia paralela de un proceso neurodegenerativo. Siendo los resultados del espesor macular en la DM tan dispares, en el metaanálisis de De Clerck no encontraron claramente un aumento ni una disminución en la comparación de diabéticos tipo 2 con controles sanos (179).

Así pues, para conocer con mayor profundidad cómo los cambios en la mácula afectan a las diferentes capas de la retina, Bandello dirigió un estudio reciente que evaluaba este aspecto en una larga cohorte de diabéticos tipo 2 a lo largo de un año (213). Se evidenció un adelgazamiento en el complejo de células ganglionares, la IPL y la CFNR en aquellos con RD no proliferativa leve. Sin embargo, este adelgazamiento no aparecía en aquellos sujetos con edema macular clínico o subclínico. En estos se observaba un aumento

del espesor de la mácula mayoritariamente a expensas de un engrosamiento en la INL, si bien las capas vecinas (la plexiforme externa, sobre todo) y prácticamente todas las capas internas estaban algo aumentadas en el edema macular, incluidas la GCL, la IPL y la CFNR.

En la misma línea que lo expuesto previamente y argumentado por autores previos (109,111,204,212), estos cambios sugieren que una alteración de la barrera hematorretiniana conduce a un acúmulo de líquido extracelular. La INL, la capa que registró un mayor aumento de espesor en este estudio, es precisamente donde está situado el plexo vascular profundo y podría ser la más afectada por la extravasación de líquido, ya que además es rica en células de Müller, cuyos mecanismos de respuesta inflamatoria están activados por el proceso de gliosis reactiva. Otros autores han reportado también aumento del espesor de esta capa en casos de RD incipiente (50). Este fenómeno se transmitiría al espacio extracelular de las capas adyacentes, modificando sus espesores en menor medida. La conclusión alcanzada por los autores fue que existe un proceso de neurodegeneración temprano en las capas internas de la retina, que se manifiesta por un adelgazamiento de las capas GCL, IPL y CFNR, siempre y cuando las alteraciones en la permeabilidad microvascular no estén engrosando el espacio extracelular. Las conexiones entre ambos procesos no están claras y deberán ser objeto de investigaciones futuras (213).

En vista de lo expuesto, la medida del espesor macular resulta insuficiente como único parámetro para evaluar los cambios tempranos de la DM en la retina con OCT, pues no revela las posibles alteraciones en la microestructura de las capas intrarretinianas.

Así, en los últimos años se han llevado a cabo varios estudios de segmentación de las capas de la retina, tanto en el área macular como en el área peripapilar.

En nuestro estudio, las capas que se analizaron en la mácula fueron la CFNR, GCL+ (incluye la GCL propiamente dicha y la IPL), y GCL++ (que corresponde a la suma de GCL+ con CFNR). De cada una de ellas se obtuvo el espesor medio, así como en la mitad superior y en la mitad inferior de una rejilla centrada en la mácula, mediante el protocolo Super Pixel Grid-600 de Triton. Todos los valores mostraron un espesor significativamente menor en el grupo de pacientes diabéticos comparados con el grupo control. La diferencia del espesor medio entre ambos grupos fue de 2,22; 2,82; y 5,02 μm en la CFNR, GCL+ y GCL++ respectivamente. Estos resultados son concordantes y corresponden a las mismas capas que estaban adelgazadas en el estudio de Bandello en el grupo de pacientes con RD no proliferativa leve exentos de edema macular (213).

En la revisión y metaanálisis de De Clerck (179), aunque se ha comentado que no lograban concluir un aumento o disminución del espesor de la retina en el área macular, sí que se apunta a una reducción significativa de la CFNR en el área del anillo externo macular, de 2,20 μm (IC 95% 0,24-4,16) en personas con DM2 sin RD en comparación con sanos, una cifra muy similar a la obtenida en el presente estudio. En el resto de capas encontraron resultados contradictorios que no permiten extraer una cifra significativa, sin embargo, esta revisión es del año 2015 y posteriormente han surgido nuevos estudios al respecto.

Inicialmente, los estudios de segmentación macular realizados, mayoritariamente en DM1, encontraron una disminución del espesor de la capa de células ganglionares y de la CFNR en sujetos diabéticos con RD respecto a sanos, pero no lograban demostrarlo en aquellos sujetos sin RD (39,41,214,215).

Trabajos más recientes, como los de Scarinci de 2017 (216) y Gundogan de 2015 (217), han demostrado un adelgazamiento en la GCL del área macular en DM1 sin RD, y aunque no encuentran un adelgazamiento significativo de la CFNR en la misma zona (216), sí que la hallaron en el área peripapilar (217). Probablemente la medida de la CFNR en el área peripapilar, donde alcanza mayor espesor, sea más idónea para detectar cambios que el área macular, como se expone más adelante en este texto.

Hay varios estudios referentes a la segmentación macular que merece la pena mencionar por sus analogías con el presente trabajo.

El reciente estudio de la doctora Dorothy Ng, de 2016 (181), analizó con un OCT Cirrus una muestra de más de 200 ojos de sujetos con DM2, subdividida según la presencia o no de RD (110 sujetos no tenían RD), y otros tantos sin DM. El tiempo de evolución de la DM y la edad se asemejaban a nuestra muestra. Se realizó un estudio de segmentación del área macular, y un análisis comparativo del total de diabéticos y de ambos subgrupos con el grupo control. Todos los diabéticos en conjunto, pero también por separado aquellos con y sin RD presentaron menor espesor de la GCL unida a la IPL (equivalente a GCL+) con respecto a los sanos. La diferencia obtenida entre el grupo diabético sin RD y el grupo control fue de 4,37 μm (95% CI: 2,72-6,02) (en nuestro estudio la diferencia fue menor, de 2,82 μm). De la misma manera, el espesor de la CFNR fue significativamente menor en diabéticos, si bien en esta capa, el grupo sin RD no mostraba las mismas diferencias tras el ajuste por edad (en el total de diabéticos sí que mantenían las diferencias). En este estudio (181), las diferencias entre diabéticos y sanos eran más evidentes para el espesor de la capa GCL+ que para la CFNR. En nuestro trabajo, sin embargo, con grupos DM2 y control de edades comparables entre sí (por lo que no se realizó ajuste posterior), las diferencias fueron significativas para ambas capas.

Apuntan los autores que, para el propósito de cuantificar la pérdida de células ganglionares, la medida de la GCL tiene una ventaja teórica frente a la CFNR, y es que los cuerpos de las células ganglionares tienen un diámetro 10-20 veces mayor que sus axones que forman la CFNR. Por ello, dado su relativo mayor grosor, es lógico pensar que sea más fácil detectar cambios en la GCL (181). Además, las alteraciones sufridas en ambas capas pueden no ser completamente paralelas el tiempo, aun siendo en respuesta a la misma noxa, ya que sus necesidades metabólicas no son iguales. Esto podría explicar que el daño se manifestase en los cuerpos celulares antes que en los axones (181,218,219).

En la misma línea, en el estudio de Chhablani del año 2015 (219) realizado en DM2 con un dispositivo OCT Cirrus, el espesor medio de la CFNR en la mácula no mostró diferencias entre un grupo control y tres grupos de diabéticos (sin RD, con RD no proliferativa y con RD proliferativa), aunque su valor mínimo sí que era menor en los grupos con DM2. El subgrupo sin lesiones vasculares era de únicamente 20 ojos, frente a 56 con diferentes grados de RD, por lo que las comparaciones con nuestro estudio deben ser tomadas con cautela. El complejo GCL-IPL (equiparable a GCL+), en cambio, sí era significativamente más delgado en todos los subgrupos de diabéticos, incluidos aquellos sin RD. En esta capa encontraron un mayor adelgazamiento del área nasal de la mácula, de donde parte el haz de fibras que se dirige hacia la papila, de forma similar a lo que ocurre en las enfermedades neurodegenerativas. En nuestro estudio, las capas de la retina en el área macular no fueron divididas en sectores, pero la mayor diferencia de espesor macular entre diabéticos y controles se encontraba en esa zona también. Otros investigadores reportaron también una mayor afectación del área nasal macular (39).

En contraposición a lo anterior, otro estudio encontró un adelgazamiento significativo en la CFNR macular de los diabéticos tanto con RD no proliferativa leve como sin RD respecto al grupo control, mientras que la reducción de la GCL no lograba la significación estadística. Este estudio no es comparable al nuestro, puesto que además de incluir ambos tipos de diabetes, entre sus resultados también se encontró un aumento en el espesor de las capas INL y OPL. Este hallazgo podría explicarse por la presencia de cierto grado de edema extracelular, que estuviera transmitiéndose al resto de capas, afectando a su grosor (50).

Más comparables con nuestro trabajo son dos estudios muy recientes realizados con amplias muestras de DM2 exclusivamente, que mostraron un espesor significativamente reducido del complejo GCL-IPL del área macular en los pacientes diabéticos, tanto con RD como sin RD, comparado con sujetos sanos (220), o con los datos de referencia de los sistemas de OCT utilizados (Cirrus *High Definition* OCT o Topcon 3D-OCT 2000) (80). En ambos estudios se evaluó simultáneamente la CFNR en el área peripapilar, presentando una

reducción significativa en los diabéticos de forma análoga a los resultados de este estudio. Más adelante en este texto se analiza el segundo de ellos, perteneciente al proyecto Eurocondor.

Salvi y colaboradores (169), analizaron con un OCT de dominio espectral el complejo de células ganglionares en una rejilla perimacular en 100 pacientes con DM2 y los compararon con individuos sanos. Los límites que definían dicha capa para el estudio eran la membrana limitante interna y el borde externo de la capa IPL. Este espesor podría pues equipararse a la capa GCL++ de nuestro estudio, abarcando la CFNR y la GCL. No hallaron diferencias en el grupo completo de DM2 en comparación con los controles; pero sí apareció más delgada en el subgrupo sin RD frente a los controles, de forma análoga a lo investigado en nuestro estudio. Más adelante en este texto se retomarán los resultados de este estudio en lo que se refiere a la CFNR, que fue estudiada en el área peripapilar.

De la misma manera, en otro estudio en diabéticos tipo 2 sin RD se detectó una reducción del complejo GCL++ en el área macular superior (182) con un OCT RTVue-100.

Un estudio con diseño y resultados curiosos, el de Tavares Ferreira, realizó un estudio de segmentación macular en 8 capas a 125 diabéticos tipo 2 sin RD y 50 sujetos sanos, con OCT Spectralis (en nuestro estudio se usó Spectralis para el espesor macular, pero la segmentación se realizó con Triton) (196). Se dividió a los diabéticos según la duración de su DM en grupos 1, 2 y 3 (<5 años, 5-10 años, y >10 años respectivamente). Casi la mitad de los pacientes eran del primer grupo, con poco tiempo de evolución. En la comparación del conjunto de diabéticos con los controles, no se encontraron diferencias en el espesor macular, en la GCL, en las capas plexiformes interna ni externa, en la capa nuclear externa, ni en la coroides. La CFNR, la INL, y el epitelio pigmentario de la retina mostraron mayor espesor en algunos sectores maculares en el grupo de diabéticos, mientras la capa de fotorreceptores presentó un espesor significativamente menor. Los grupos con DM2 de mayor y menor duración tenían menor espesor de la capa de fotorreceptores que los de duración intermedia.

Los autores postulan que la neurodegeneración comienza de forma temprana, pero posteriormente, en fases intermedias de la enfermedad, hay una mayor respuesta inmunitaria al daño que produce la DM en la neurorretina, tanto por las alteraciones metabólicas como por la hipoxia, dando lugar a una inflamación celular y extracelular. Esta inflamación continua, ulteriormente, acaba por contribuir aún más a la atrofia neuronal, dando lugar a un estrechamiento de la capa de fotorreceptores en aquellos diabéticos de más larga evolución. Esto también podría explicar, en parte, los resultados contradictorios entre unos estudios y otros, teniendo en cuenta que el tiempo de evolución varía según las muestras. La afectación de los fotorreceptores es atribuida, en este trabajo, a una posible alteración de la vascularización coroidea como han descrito algunos autores (166), si bien en este estudio no se demostraron diferencias de espesor en esta capa (196).

Varios trabajos, al igual que Tavares Ferreira, analizaron también las capas más externas de la retina en el área macular. Uno de ellos, al igual que el anteriormente comentado, encontró una reducción significativa en la capa de fotorreceptores de pacientes diabéticos en comparación con sujetos sanos (197). Otros no lograron confirmar este hallazgo (50,181), sin embargo sus sistemas de segmentación eran diferentes (tomando la suma del epitelio pigmentario de la retina y la capa de fotorreceptores como una unidad, o con las capas plexiforme externa y nuclear externa unidas también).

Por último, conviene mencionar que en ninguna de las publicaciones que se han revisado, el análisis de segmentación macular ha sido realizado con un sistema de tomografía de coherencia óptica tipo *Swept Source* o de barrido, como el dispositivo DRI Triton SS-OCT utilizado en nuestro trabajo, por lo que las comparaciones deben hacerse con prudencia.

En la tabla 44 se muestran los estudios más recientes realizados para el estudio de la retina en el área macular con OCT.

Autores	Grupos de comparación	N	Comparación entre grupos			Comentarios
			Retina	GCL+IPL	CFNR	
Sugimoto, 2005 (109)	DM2 sin RD	32	DM2> Sanos	DM2<Sanos (P)		
	Controles	82				
Asefzadeh, 2008 (110)	DM2 sin RD	92	Sin DS DM2/ Sanos			A mayor duración de DM2, menor espesor macular
	DM2 con RD leve	24				
	Controles	92				
Chhablani, 2015 (219)	DM2	76	DM2<sanos		Sin DS entre grupos con y sin RD	
	- Sin RD (A)	20	A<sanos	Sin DS DM2/ Sanos (M)		
	- RDNP (B)	43	B<sanos			
	- RDP (C)	13	C<sanos			
Controles	67					
Carpineto, 2016 (220)	DM2	150	DM2<sanos		Sin DS entre grupos con y sin RD	
	- Sin RD (A)	131	A<sanos	DM2<sanos A<sanos B<sanos (P)		
	- Con RD (B)	19	B<sanos			
	Controles	50				
Ng, Dorothy S 2016 (181)	DM2	227	Sin DS DM2/ Sanos	DM2<sanos		Menor espesor GCL a mayor grado de RD CFNR similar en sujetos con y sin RD
	- Sin RD (A)	110		A<sanos	DM2<sanos Sin DS en subgrupo sin RD (M)	
	- RD (B)	117		B<sanos		
	Control	227				
Tavares Ferreira, 2016 (196)	DM2 sin RD	125	Sin DS DM2/ Sanos	Sin DS DM2/ Sanos (*)	DM2>sanos (M)	Capa de fotorreceptores DM2<sanos
	Control	50				
Santos, 2017 (80)	DM2 sin RD (A)	193	A<Referencia B<Referencia		Sin DS DM2 /referencia (P)	GCL de DM2 con RD<GCL de DM2 sin RD
	DM2 con RD (B)	256				
	Datos de referencia	449				

Tabla 44: Revisión de estudios del área macular de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en población con diabetes tipo 2. Los espesores medidos de retina y GCL se refieren al área macular en todos los estudios. La CFNR por el contrario fue medida en área peripapilar o macular, indicado con (P) o (M) respectivamente. (*) Indica que en este estudio se realizó una medida de la capa de células ganglionares sin incluir la capa plexiforme interna, al contrario que en el resto. Abreviaturas: DM2, diabetes tipo 2; N, muestra estudiada; GCL, capa de células ganglionares; IPL, capa plexiforme interna; CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; RD, retinopatía diabética; RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa; DS, diferencias significativas.

4.3.2. Área peripapilar. Estudio del espesor de la retina y de las capas internas de la retina con OCT Spectralis y Triton

Se sabe que la DM afecta a distintos tipos celulares de la retina, incluidas las células vasculares, las neuronas, la glía y la microglía (176). Los mecanismos por los que existe una afectación de las estructuras nerviosas retinianas, objeto constante de estudio, incluyen la isquemia, el aumento de la apoptosis, las alteraciones en el transporte axonal retrógrado, y una alteración de los mecanismos de reparación celular. El aumento de la apoptosis y la pérdida de células neuronales puede afectar a varios tipos celulares, dentro de las cuales se encuentran las células fotorreceptoras, amacrinas, bipolares y ganglionares, siendo estas últimas aquellas cuya pérdida más se ha estudiado (37,38). Es de esperar que la pérdida neuronal se refleje en una reducción de la capa de la retina donde se localizan sus somas celulares (en su caso, la capa GCL), y sobre la CFNR, por donde transcurren sus axones en el trayecto hacia la papila. El estudio de estas estructuras retinianas proporciona una fuente de información importante para la detección del daño neuronal asociado a la DM.

Algunos estudios demostraron una reducción de la capa de células ganglionares en el área macular que no se reflejaba en una disminución del espesor de la CFNR en dicha área (181,219). En la mácula, la CFNR es más fina que en el área peripapilar, donde las fibras confluyen para formar el nervio óptico (221), por lo que esta última localización parece más óptima para su evaluación.

En este estudio se midió el espesor de la CFNR del área peripapilar con dos dispositivos de OCT, Spectralis y Triton. Con el primero, se obtuvieron valores medidos de dos formas diferentes, conforme a los protocolos Axonal y Glaucoma. Con el segundo dispositivo, además de medir la CFNR, se obtuvieron medidas del espesor de la retina, de la GCL unida a la IPL (capa GCL+) y de la unión de GCL, IPL y CFNR (capa GCL++).

De acuerdo con los resultados del dispositivo Triton y del protocolo Axonal de Spectralis, el espesor medio total de la CFNR peripapilar se hallaba reducido de forma estadísticamente significativa en el grupo DM2 respecto al grupo control.

El protocolo Glaucoma, sin embargo, no mostraba una diferencia estadísticamente significativa para este parámetro.

Respecto al análisis del área peripapilar por sectores, con el tomógrafo Spectralis se demostró un menor espesor generalizado de la CFNR de los pacientes diabéticos, que fue significativo en los sectores inferior y temporal inferior con ambos protocolos utilizados.

El haz papilomacular presentaba así mismo un menor espesor en los pacientes diabéticos, no significativo tras aplicar la corrección estadística de Bonferroni, y el índice N/T era similar en ambos grupos.

Con Triton, los sectores más significativamente adelgazados en el grupo DM2 fueron el cuadrante inferior y el sector temporal inferior.

Con el tomógrafo Triton, la retina del área peripapilar del grupo DM2 mostró un adelgazamiento significativo respecto al grupo control, tanto del espesor medio como por sectores, especialmente del área temporal inferior.

La capa GCL+, referida a la unión de la GCL con IPL, no mostró apenas diferencias entre ambos grupos de comparación en este estudio. La capa GCL++, además de la unión de IPL y GCL, incluye la CFNR. Los resultados que se obtuvieron son superponibles a los obtenidos con la CFNR, con un adelgazamiento en diabéticos respecto a sanos estadísticamente significativo, especialmente de los sectores temporales inferiores.

Por lo tanto, en este estudio se puede concluir que existe una pérdida de espesor de la retina peripapilar en el grupo de diabéticos, a expensas de un adelgazamiento de la CFNR, más acusada en la zona temporal inferior.

El espesor medio de la CFNR obtenido en el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 sin RD era de 97,12; 95,93 y 97,0 μm medido con los protocolos de Spectralis Axonal, Glaucoma y con el OCT Triton respectivamente. La diferencia absoluta entre diabéticos y controles fue de 6,58 μm con el protocolo Axonal, 6,37 μm con el protocolo Glaucoma, y 8,14 con el OCT Triton.

El orden de mayor a menor espesor de los cuadrantes era Inferior, Superior, Nasal y Temporal, manteniendo el patrón típico habitual “en doble joroba” tanto en los controles como en los diabéticos.

Aunque la tendencia era general, los únicos sectores de la CFNR que en los diabéticos fueron significativamente menores tras aplicar la corrección de Bonferroni fueron los inferiores y temporales inferiores con ambos dispositivos. La mayor diferencia absoluta de espesor entre controles y sanos se registró en el sector temporal inferior tanto con el protocolo Axonal como Glaucoma del dispositivo Spectralis (13,93 y 14,75 μm respectivamente), así como con el tomógrafo Triton (18,32 μm).

En lo que respecta a la RD, está descrito que las alteraciones microvasculares visibles, como los microaneurismas, aparecen antes en la retina superior (222). En este estudio, el sector superior de la CFNR de los pacientes diabéticos presentaba una discreta reducción, no estadísticamente significativa, con respecto a los controles, de 4,44 μm con el protocolo Axonal, de 5,45 μm con Glaucoma, y de 6,83 μm con Triton.

Más concordante con nuestros resultados es el estudio de Shahidi (168), en que el cuadrante inferior de la CFNR fue el que más se relacionó con la presencia y severidad de neuropatía periférica diabética, sin encontrar correlación con la RD, la edad o la duración de la DM. La disminución de espesor en este segmento era más marcada conforme se aumentaba en una escala de discapacidad neuropática. Los autores de este estudio atribuyen el hecho a ciertas particularidades del sector inferior. En esta zona, la capa de fibras nerviosas es más gruesa que en otras, por lo que sus demandas de oxígeno son mayores que en el resto de sectores (223), y por lo tanto podrían tener peor capacidad de adaptarse a los cambios metabólicos generados por la DM. Por otro lado, se ha reportado que esta es la zona que menor flujo sanguíneo recibe por cada unidad de volumen de fibra nerviosa (224). Así pues, una posible explicación para la mayor afectación de los sectores inferiores de la CFNR sería una secuencia patogénica que comenzara con una microangiopatía subclínica, seguida de una isquemia de las fibras nerviosas. Esta teoría muestra cierta analogía con lo que ocurre en el glaucoma, cuya progresión se asocia a los cambios en el anillo neuroretiniano y la CFNR inferior más que a la superior (225), por la mayor vulnerabilidad a la falta de oxígeno de este cuadrante en comparación con el cuadrante superior (226).

En el estudio de Takahashi (112), realizado en una muestra con 40 pacientes con DM (no especifican de qué tipo) y RD leve o moderada comparados con 45 controles pareados por edad, se analizó el espesor medio de la CFNR y los cuadrantes superior e inferior con un OCT Stratus. En ninguna de las medidas se obtuvieron diferencias con significación estadística, pero encontraron elevada tanto la cifra de espesor medio como la del cuadrante superior en DM frente a sanos, y al contrario en el cuadrante inferior.

Contrariamente, en el estudio de Lopes de Faria (37), realizado en pacientes con DM1, se encontró un adelgazamiento del cuadrante superior de la retina peripapilar medida con polarimetría laser. De igual forma, en el estudio de Sugimoto (109), con OCT y diabéticos tipo 2 sin RD, la reducción del espesor de la CFNR en comparación con sujetos sanos fue significativa en el cuadrante superior únicamente y no en el resto.

Volviendo a nuestro estudio, en el cuadrante nasal es donde se registró la menor diferencia absoluta de espesor de CFNR entre diabéticos y controles (3,72; 3,43 y 5,09 μm con Axonal, Glaucoma y Triton, respectivamente).

El cuadrante nasal de la CFNR fue el que menos cambios experimentó en el OCT en pacientes con RD sometidos a control estricto de la glucemia durante 4 meses, según otro estudio de Sugimoto (227). Este estudio detectó una disminución de la CFNR tras optimizar el control metabólico en diabéticos tipo 2 previamente mal controlados. Esta diferencia de espesor se correlacionó con los valores de la HbA1C en los cuadrantes superior, inferior y temporal, no así en el cuadrante nasal, sugiriendo que el cuadrante nasal sea el menos vulnerable a los cambios metabólicos de la diabetes.

En las enfermedades neurodegenerativas, es habitual una mayor afectación del área temporal peripapilar con respecto al área nasal, lo que suele manifestarse como un aumento del índice nasal/temporal. En nuestro estudio, el espesor de la CFNR del sector temporal estaba así mismo significativamente reducido, de forma similar a lo que ocurre en este grupo de enfermedades. Sin embargo, las diferencias en el espesor del haz papilomacular no eran estadísticamente significativas tras aplicar la corrección de Bonferroni, y el índice nasal/temporal era similar en ambos grupos. Esto sugiere que la afectación de la CFNR en DM2 sin RD está producida por mecanismos diferentes de los que actúan en las enfermedades neurodegenerativas.

Varios estudios más encontraron una disminución del espesor de la CFNR en el área peripapilar en DM1 (39,217) y DM2 comparados con controles sanos (79,104,109,169,179,183,220,228). Como ya se ha explicado, algunas investigaciones encuentran diferencias entre sectores (37,109), pero la mayoría se refieren al espesor medio de la CFNR (79,104), o realizan el análisis por sectores y encuentran una tendencia similar en todos ellos (169,220). En algunos trabajos, la reducción de la CFNR es significativa específicamente en los diabéticos tipo 2 sin RD (79,104,169,183), como en nuestro estudio.

También es cierto que, en otros estudios, no se encontraron diferencias significativas en el espesor de la CFNR del área peripapilar entre los sujetos diabéticos y sanos (50,80,182,212).

Varios estudios relevantes quedan resumidos en la tabla 45.

En el estudio de Vujosevic, se estudió con un OCT de dominio espectral (RS-3000, NIDEK, Gamagori, Japón) a un grupo de diabéticos de ambos tipos, evaluando tanto el área macular (por lo que ha sido mencionado previamente) como el área peripapilar. Se encontró un menor espesor de la CFNR y de la capa de células ganglionares del área macular en el grupo diabético en comparación con el grupo control, siendo significativa la diferencia sólo para la CFNR. En la región peripapilar, tanto el espesor de la retina como la CFNR fueron similares entre grupos, aunque la CFNR presentaba una tendencia a ser más fina en los diabéticos. Los autores alegaron la posibilidad de que, si bien la CFNR estaba probablemente adelgazada en toda la retina, en las áreas peripapilares, donde las fibras se encuentran más adheridas unas a otras, fuera más difícil detectar pequeños cambios (50).

Otro estudio realizado con el OCT Stratus, fue capaz de detectar un menor espesor de la CFNR en pacientes diabéticos tipo 2 con RD, pero no en aquellos sin RD (212), a diferencia de nuestros resultados. Curiosamente, en este estudio, los pacientes con RD tenían mayor espesor macular, pero menor espesor de la CFNR que aquellos sin RD. Otro estudio realizado con un OCT RTVue-100, tampoco logró detectar diferencias en el espesor de la CFNR entre un grupo de diabéticos tipo 2 sin RD y un grupo de controles sanos (182).

El proyecto EUROCONDOR (80) se centra en probar la eficacia de dos agentes neuroprotectores tópicos en fases incipientes de DM2. Es el estudio más numeroso revisado en DM2. Se incluyeron 449 pacientes sin RD visible o con RD incipiente, y se evaluó la degeneración neuroretiniana desde el punto de vista funcional y estructural.

El estudio funcional se realizó con un electro-retinograma multifocal y el estudio estructural, con un OCT de dominio espectral (Cirrus *High Definition OCT* o Topcon 3D-OCT 2000). No existió grupo control, sino que los datos se compararon con datos de normalidad de las bases de datos de los propios equipos de OCT. El espesor de GCL macular presentó una disminución tanto en el grupo con RD mínima como en el grupo sin RD, como ya se ha mencionado. Sin embargo, en el espesor de la CFNR en área peripapilar no se encontraron diferencias entre los diabéticos y los datos de referencia (80).

Del total de diabéticos, el 9,1% tenía valores de GCL-IPL o CFNR por debajo del rango de normalidad. El 61% de los pacientes sin RD presentaron neurodisfunción en el electro-retinograma o neurodegeneración en el OCT. Existía una correspondencia geográfica entre las zonas de adelgazamiento de la retina y las zonas con respuestas más alteradas al electro-retinograma, y dicha correspondencia era mayor en los grados más avanzados de RD. Los autores concluyeron que existía un nexo entre el adelgazamiento de la retina visible en el OCT y las alteraciones en el electro-retinograma, y que esta relación era más fuerte cuando existían alteraciones vasculares (80).

Sin embargo, curiosamente, en este estudio, un porcentaje importante (sobre el 30%) de pacientes con lesiones microvasculares de RD visibles en el fondo de ojo, no mostraban ningún adelgazamiento en el espesor de GCL-IPL ni ninguna alteración en el electro-retinograma. Es decir, no presentaban evidencias de neurodegeneración ni de neurodisfunción. Los autores postulan la hipótesis de que la neurodegeneración retiniana tenga un papel importante en muchos, pero no en todos los pacientes. Y que existan algunos casos en que la RD sea, efectivamente, una alteración vascular primaria, como se ha pensado tradicionalmente. Así pues, plantean la presencia de dos fenotipos, uno más vascular, y otro más neurodegenerativo. Alrededor del 30% de pacientes con alteraciones microvasculares visibles sin evidencia de afectación de la neurorretina pertenecerían al fenotipo microvascular, en que el papel de la neurodegeneración está sin aclarar o tiene un mínimo papel. El 60% de casos sin RD presenta, sin embargo, alteraciones neurodegenerativas (OCT) o neurofuncionales (electro-retinograma), y corresponderían al fenotipo neurodegenerativo o neurodisfuncional (80).

Sin embargo, queda por aclarar si en el fenotipo neurodegenerativo existen pequeñas alteraciones vasculares no visibles, y si en el seguimiento, este tipo de pacientes tiene mayor tendencia a desarrollar alteraciones microvasculares. La identificación de este tipo de pacientes podría tener implicaciones terapéuticas a la hora de usar agentes neuroprotectores y valorar su efectividad.

En este estudio también resulta llamativo que algunos pacientes con lesiones vasculares retinianas y alteraciones en las amplitudes del electro-retinograma, mostraran valores normales de espesor de la retina, y el hecho de que GCL-IPL tuviera mayor espesor en los diabéticos con RD que en aquellos sin RD. Aportan los autores dos hipótesis explicativas. La primera, que el electro-retinograma simplemente presente una mayor sensibilidad para detectar cambios en la neurorretina con respecto al OCT. La segunda, y en la misma línea de lo que opinan otros autores (111,169,204,213,227), es que el aumento de la permeabilidad vascular en fases incipientes de la RD, aumente el espesor total de la retina, enmascarando así el adelgazamiento de las capas neurorretinianas. De hecho, en este estudio, al ajustar el espesor de GCL-IPL por el espesor total de la retina, se eliminaba la relación entre el grado de RD y el espesor GCL-IPL.

Así pues, concluyen los autores de este estudio que la neurodegeneración retiniana juega un importante papel en la patogénesis precoz de la RD en gran parte, pero no en todos los pacientes con DM2 (80).

Araszkiewicz et al. (111) encontraron un aumento en el espesor de la CFNR y la GCL peripapilar en diabéticos tipo 1 en comparación con sanos, mezclando a sujetos con y sin RD. Lo atribuyen también a la activación glial y al aumento de la permeabilidad vascular, más a favor de que en estos casos un daño vascular primario subyacente esté presente.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas que tratan de aclarar los resultados de tantos estudios.

El metaanálisis de De Clerck, de 2015 (179) concluye que en ausencia de RD, el espesor de la CFNR del área tanto macular como peripapilar está reducido en la DM2. Así, en diabéticos tipo 2 sin RD en comparación con sujetos sanos se calcula una reducción de la CFNR del área peripapilar (datos del espesor medio) de $5,36 \mu\text{m}$ [95% CI 7,13 –3,58]. Estos datos se extraen a partir de cuatro estudios (104,109,212,229). En nuestro estudio esta reducción fue de $6,58 \mu\text{m}$ con el protocolo Axonal, $6,37 \mu\text{m}$ con el protocolo Glaucoma, y $8,14$ con el OCT Triton.

Según esta misma revisión, en los diabéticos tipo 1 comparados con controles sanos, sin embargo, sólo hay diferencias en el espesor de la CFNR cuando hay RD.

La otra revisión, de Jonsson en 2016 (91), analiza 6 estudios que realizan OCT a diabéticos y sanos, llegando a similares conclusiones pero sin extraer resultados numéricos. Añaden los autores que el tipo de diabetes, el control metabólico, la duración de la enfermedad, o alguna característica individual pueda posiblemente favorecer la neurodegeneración como evento temprano en algunos pacientes. Esto explica por qué se encuentra en muchos, pero no en todos los casos de pacientes con RD.

Salvi y colaboradores (169), no hallaron diferencias en el espesor del complejo de células ganglionares (equiparable a GCL++) en un grupo de DM2 comparado con controles sanos, medido en el área macular. Sin embargo, en la muestra había diabéticos con y sin RD, y en un segundo análisis el complejo de células ganglionares sí apareció más delgado en el subgrupo sin RD, de forma concordante con los resultados de nuestro trabajo. Así mismo, la medida de la CFNR del área peripapilar presentó niveles significativamente menores en los diabéticos, con y sin RD, que en el grupo control, en los cuadrantes superior e inferior. De forma llamativa, la afectación de los espesores de las capas de la neuroretina no se asociaba a la presencia y gravedad de RD, pero sí se asociaba a la presencia y gravedad de polineuropatía diabética, por lo que los autores concluyeron que el OCT puede ser un marcador diagnóstico de polineuropatía, pero no tanto de RD. De hecho, en los sujetos con RD avanzada se observaba una tendencia a un mayor espesor del complejo de células ganglionares, asociado a un adelgazamiento de la CFNR y mayor pérdida de volumen de fibras nerviosas (medida por otros parámetros) respecto a aquellos sujetos sin RD.

A propósito de esto, respecto a cómo la presencia de RD afecta al espesor de las capas internas de la retina, hay disparidad de resultados y opiniones. A la luz de la mayoría de estudios con OCT (181,212,228) y con polarimetría láser (108,199), la idea que más prevalece es que exista un menor espesor de la capa GCL o de la CFNR cuanto más avanzada es la retinopatía. Esta idea es corroborada por el metaanálisis de De Clerck (179), cuyo resultado tras evaluar los estudios en diabetes tipo 2 con y sin RD, es una reducción significativa de la CFNR peripapilar superior e inferior en la RD.

Sin embargo, estudios como el de Salvi (80,169), muestran un aumento del espesor de GCL en los grados más avanzados de RD, o bien no encuentran diferencias entre los sujetos con y sin RD o entre los diferentes grados de severidad de RD (168,219,220,230).

En general se aporta la explicación, ya referida, de que el edema extracelular generado por la inflamación y alteración de la permeabilidad vascular (50,109,111,169,204,212,213) podría aumentar los espesores las capas internas, haciendo que la neurodegeneración pase desapercibida en algunos estudios.

Merece la pena añadir que otras técnicas, como la polarimetría láser, también han confirmado un adelgazamiento de la CFNR en la zona peripapilar en población diabética (83,107,108).

Respecto al motivo por el cual las diferencias detectadas entre el grupo control y el grupo DM2 son mayores con el OCT Triton, no disponemos actualmente de una respuesta. Para medir la CFNR, Spectralis toma como líneas de referencia el límite de la interfase vítreo-retina y la parte externa de la CFNR en una circunferencia de 3,4 mm de diámetro que tiene como centro la papila. El sistema Triton toma desde la membrana limitante interna hasta el límite interno de la GCL. Teóricamente las medidas son equivalentes, por lo que se precisaría una investigación más profunda para comparar ambos dispositivos.

Autores	N	Tipo de DM	Comparación del espesor de la CFNR con el grupo control por cuadrantes y sectores								
			M	SUP	INF	N	T	TS	TI	NS	NI
Melchor, 2017	60	2 sin RD	Sano >DM	Sano ≥DM	Sano >DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano >DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM
Sugimoto, 2005 (109)	32	2 sin RD	Sano ≥DM	Sano >DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM				
Oshitari, 2009 (212)	45	2 sin RD	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM						
	24	2 con RD	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM						
Vujosevic, 2013 (50)	30	1 y 2 sin RD		Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM				
	44	1 y 2 con RD		Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM	Sano ≥DM				
Carpineto, 2016 (220)	131	2 sin RD	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM				
	19	2 con RD	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM				
Salvi, 2016 (169)	100	2 sin RD	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM						
		2 con y sin RD	Sano >DM	Sano >DM	Sano >DM						

Tabla 45: Comparación de estudios mediante tomografía de coherencia óptica del espesor medio y por cuadrantes de la capa de fibras nerviosas de la retina en diabetes y tamaño muestral de cada uno de ellos, entendido como número de ojos con DM analizados. Especificamos también el tipo de diabetes de los pacientes a estudio, así como si hay asociada retinopatía. Abreviaturas: CFNR, capa de fibras nerviosas de la retina; DM, diabetes mellitus; N, número de ojos de la muestra; M, espesor medio; SUP, cuadrante superior; INF, cuadrante inferior; N, cuadrante nasal; T, cuadrante temporal; TS, sector temporal superior; TI, sector temporal inferior; NS, sector nasal superior; NI, sector nasal inferior. RD, retinopatía diabética; Sano ≥DM, aumento de la CFNR en sanos respecto a DM de forma estadísticamente no significativa; Sano >DM, aumento de la CFNR en sanos respecto a DM de forma estadísticamente significativa.

4.3.3. Estudio de la coroides

El estudio de la capa coroidea en nuestro trabajo se llevó a cabo con el OCT Triton. El protocolo Wide proporcionó los valores tanto del área macular como del área peripapilar.

La coroides macular en los diabéticos tipo 2 presentó menor espesor medio, menor volumen y menor espesor en prácticamente todos los sectores.

En el área papilar, el cuadrante superior y los sectores nasal superior y temporal superior también fueron más finos en el grupo DM2. La tendencia del resto de sectores y del espesor medio coroideo del área peripapilar era similar, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Con la tomografía de coherencia óptica se ha mejorado mucho la capacidad de evaluar la coroides *in vivo*, adquiriéndose nuevos conocimientos sobre su morfología y su vascularización. Se sabe ahora que la coroides podría jugar un papel primordial en el desarrollo de muchas enfermedades oculares.

La coroides está formada, de dentro a fuera, por una capa de capilares y vasos pequeños llamada coriocapilar interna, una capa intermedia llamada capa de Sattler formada por vasos de mediano tamaño, y una capa más externa llamada capa de Haller, formada por vasos grandes.

La membrana de Bruch, una fina lámina de tejido conectivo, separa el epitelio pigmentario de la retina de la coroides. La coriocapilar interna está íntimamente relacionada con la membrana de Bruch, que regula el paso de moléculas y nutrientes desde la coroides a la retina. La coriocapilar cumple la importante función de nutrir al epitelio pigmentario y a las capas externas de la retina neurosensorial, de tal forma que se habla de que los fotorreceptores, junto con el epitelio pigmentario, la membrana de Bruch y la coriocapilar forman una unidad metabólica y estructural cuyos elementos se hallan íntimamente interrelacionados. Además, la coriocapilar es la encargada de irrigar la fovea, ya que esta no posee vascularización propia (231).

Con la edad se producen cambios estructurales que afectan tanto a la membrana de Bruch como al epitelio pigmentario de la retina y la coriocapilar, en forma de alteraciones vasculares de diversa índole y depósitos en la membrana de Bruch (232), lo cual se traduce en una disminución progresiva del espesor de la coroides (233).

La tecnología *Swept Source* OCT utiliza un láser de longitud de onda ajustable y un fotodetector, diferentes de la fuente de luz y el método de detección de imágenes que utilizan otros sistemas. Como resultado, el *Swept Source* OCT ofrece ventajas potenciales a la hora de fotografiar la coroides, como mayor velocidad, mayor eficiencia, mayor resolución, y menor pérdida de nitidez con la profundidad de la imagen. Ajustando el láser a una longitud de onda mayor de lo habitual, se logra además una penetrancia de mayor alcance, especialmente de tejidos con alto contenido en melanina.

El espesor coroideo total se define como la distancia entre la superficie hiperrefringente correspondiente a la cara externa de la membrana de Bruch y la interfase coroidoescleral.

El espesor de la coroides tiene un rango de valores muy amplio, siendo muy grandes las diferencias en el mismo ojo entre unas zonas y otras (233). Así, en nuestro estudio el valor más bajo fue de 121,01 ($\pm 94,01$) μm y el valor más alto de 276,79 ($\pm 97,51$) μm , correspondientes al sector nasoinferior peripapilar del grupo con DM2 y al área superior interna de la mácula del grupo control, respectivamente.

Existen amplias variaciones interindividuales del espesor coroideo subfoveal, influenciadas por la edad, el sexo, la longitud axial del globo ocular, y los errores de refracción (234–236). Por lo tanto, se debe extremar la cautela a la hora de realizar comparaciones directas de este valor entre los diferentes estudios.

En nuestro estudio, el espesor coroideo subfoveal fue de 270,94 ($\pm 99,64$) μm en el grupo control, y de 229,69 ($\pm 90,96$) μm en el grupo de diabéticos ($p=0,020$), con una media de edad de $60,15 \pm 7,05$ y de $61,60 \pm 9,40$ años, respectivamente. Un estudio realizado en 2014 evaluando la coroides con un *Swept Source* OCT a una extensa muestra de población sana, demostraba que el espesor coroideo subfoveal decrece progresivamente con la edad. Se determinó un espesor de $276,3 \pm 88,8$ μm en los sujetos mayores de 60 años, muy similar a la cifra obtenida en el grupo control de nuestro estudio (237). Sin embargo, en otro estudio de menor extensión de la universidad de Kyoto, realizado también con un sistema de barrido en sujetos sanos con una media de edad de 64,6 años, el espesor medio subfoveal era de 203,6 μm (238).

En la coroides normal, se ha reportado que el espesor es mayor en la región subfoveal, mostrando un adelgazamiento significativo hacia la periferia (239). En un estudio realizado con un *Swept Source* OCT de 1060 nm de longitud de onda, el espesor coroideo del área macular de una muestra de sujetos sanos fue mayor en el sector central subfoveal, seguido, en orden decreciente, de las áreas superior, inferior, temporal y nasal (239).

En nuestro estudio, sin embargo, tanto en el grupo de sujetos sanos como de diabéticos tipo 2, el espesor coroideo de los sectores superiores de la mácula fue el más elevado, seguido del espesor central con valores muy similares. El sector nasal externo fue el más bajo en ambos grupos. Estos datos son concordantes con los de Hirata et al, cuyo trabajo se realizó con un *Swept Source* OCT de 1050 nm (238). En la imagen 30 están representados los espesores coroideos del área macular en sujetos sanos y del grupo DM2 en nuestro estudio.

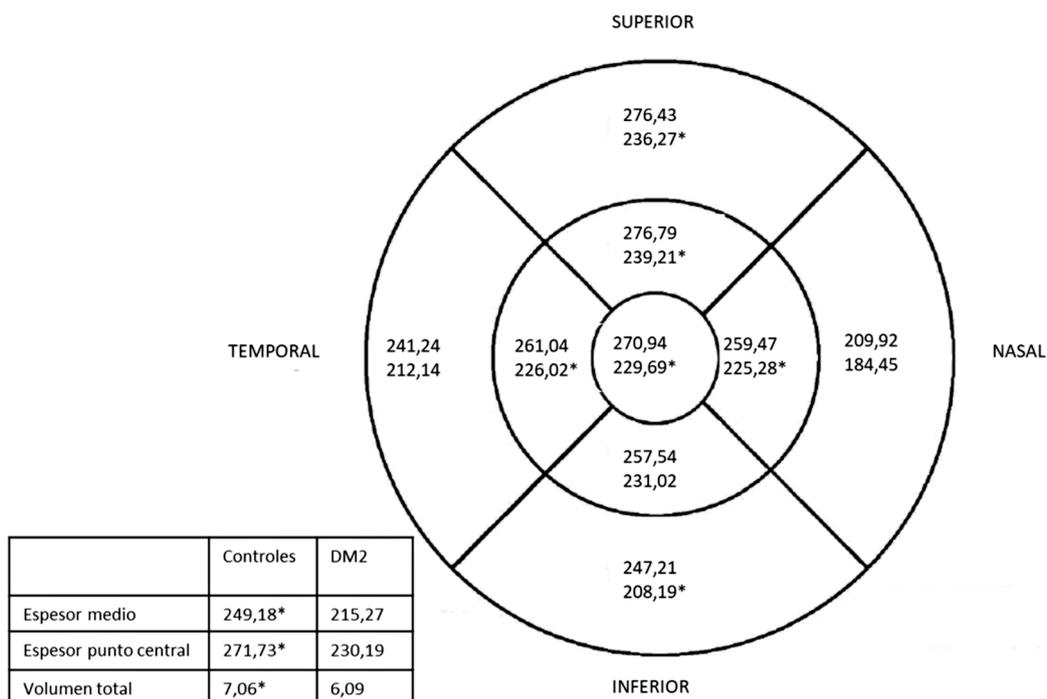


Imagen 30: Representación del espesor de la coroides en el área macular (en micrómetros). En el diagrama macular están representadas 9 áreas (central, superior interna, nasal interna, inferior interna, temporal interna, superior externa, nasal externa, inferior externa, temporal externa). Dentro de cada área se da el valor medio del espesor coroideo correspondiente en el grupo control (número superior) y en el grupo con diabetes tipo 2 (número inferior). Aquellos valores marcados con * mostraban diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de comparación ($p < 0,05$).

En lo que respecta a la región peripapilar, la coroides es más fina en la zona inferior del disco óptico, y aumenta de espesor hacia la periferia (233,240), siendo esto concordante con los resultados de nuestro análisis tanto en el grupo control como en el subgrupo con DM2, en que los sectores inferiores tenían el espesor más bajo. Este estrechamiento de la coroides en las áreas inferiores de la región peripapilar parece que tiene su origen en el desarrollo embrionario del ojo (233) y podría condicionar una mayor vulnerabilidad de la retina a la hipoxia o al aumento de la presión intraocular en esas zonas, tal y como han hipotetizado algunos autores (233,240).

El espesor medio del área peripapilar obtenido en nuestro estudio fue 164,94 ($\pm 82,60$) μm en controles sanos y 138,75 ($\pm 71,43$) μm en diabéticos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. En un estudio de medición de la coroides peripapilar con un OCT de dominio espectral en personas sanas, el espesor medio de todos los cuadrantes era 203.83 (± 68.36) μm (233), pero la edad media de los sujetos era 48 (± 16) años, más joven que la muestra de este trabajo, lo que podría justificar la diferencia.

La coroidopatía diabética

Resulta lógico inferir que la diabetes, enfermedad con gran componente vascular, afecte a una estructura formada principalmente por vasos sanguíneos, como es la coroides, dando lugar a un conjunto de cambios que se han englobado bajo el término *coroidopatía diabética*. Se han identificado alteraciones histopatológicas secundarias a la diabetes en los capilares coroides, y en menor medida en vasos mayores, como dilataciones o estrechamientos de la luz, microaneurismas, aumento de la tortuosidad, degeneración capilar, áreas hipovascularizadas, formación de neovasos y depósito de sustancias de deshecho en la membrana de Bruch (166,241–243). También se ha observado una disminución del flujo sanguíneo medido mediante Doppler, dando lugar a la hipótesis de que la RD esté precedida por una hipoxia de la coriocapilar, traducida en hipoxia del epitelio pigmentario y la retina externa, con cambios secundarios como un aumento de la expresión del VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que resultaría en un estímulo de la angiogénesis (166,244,245).

Sin embargo, no se ha terminado de caracterizar bien la relación entre retinopatía y coroidopatía diabética, habiendo cierta inconsistencia entre los estudios que vinculan ambos procesos.

Parece haber cierto acuerdo entre los estudios en observar un menor espesor coroideo en ojos diabéticos sin edema macular y en ojos diabéticos con edema macular que han recibido tratamiento con anti-VEGF (246). Respecto al espesor de la coroides en los pacientes con edema macular no tratado, aparece aumentado en algunos estudios (165,247), pero la tendencia general es el hallazgo de un adelgazamiento coroideo en pacientes con RD proliferativa o edema macular (248–250). Los grados de severidad de la RD y el espesor coroideo han mostrado correlación positiva en algún estudio (251), que no ha sido confirmada por otros autores (252,253).

Respecto al espesor coroideo en pacientes sin RD, la mayoría de estudios no han encontrado diferencias en comparación con sujetos no diabéticos (165,183,196). Tavares Ferreira estudió el espesor coroideo del área macular en sujetos con diabetes tipo 2, sin RD, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en comparación con un grupo control, pero lo realizó con un sistema manual acoplado a un OCT de dominio espectral (196). Otro estudio obtuvo similares resultados con un sistema EDI (*enhanced depth imaging*) para la medida del espesor coroideo subfoveal, con la diferencia de que incluía pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (183).

Sin embargo, a la luz de los estudios de Murakami et al, y Ferrara et al, en 2016, los cambios vasculares coroideos están presentes desde fases muy precoces de la diabetes (165,231). Ambos realizados con un sistema *Enface OCT Swept Source*, capaz de visualizar la morfología vascular coroidea, estos trabajos mostraron dilataciones y estrechamientos focalizados de los vasos, aumento de la tortuosidad y degeneración vascular, presentes en los ojos de los diabéticos con y sin RD.

En el trabajo de Murakami, otros cambios vasculares como la presencia de “muñones vasculares”, sí que estaban correlacionados con la presencia de RD, y con una menor agudeza visual (165). Los cambios vasculares coroideos también se correlacionaron con un mayor espesor coroideo del área macular.

En este estudio, realizado en 110 ojos diabéticos (la mayoría tipo 2, y la mayoría con RD) y 35 controles sanos, aunque las lesiones morfológicas de la vascularización coroidea estaban claramente más presentes en el grupo con diabetes que en el grupo control, el espesor coroideo subfoveal no mostró diferencias estadísticamente significativas, a pesar de una tendencia a estar algo aumentado en los diabéticos. Estos hallazgos fueron atribuidos por los autores a diversos factores, como un aumento de la permeabilidad vascular con paso de líquido al espacio extracelular, depósito de sustancias en la coroides, y aumento del VEGF (165).

En otras investigaciones se ha evidenciado un menor espesor coroideo del área subfoveal en diabéticos tipo 2 sin RD, en la línea de la tendencia a la disminución de espesor coroideo que parece tener el grupo diabético de nuestro estudio (254,255). En el trabajo de Esmaeelpour, con un OCT de 1060 nm, se observó una reducción del espesor coroideo macular en sujetos diabéticos tipo 2 en comparación con un grupo control, que era significativa tanto en los subgrupos con RD, como en los subgrupos sin lesiones visibles de RD (254).

4.4. Consideraciones sobre el estudio de correlación y de asociación entre las características clínicas del grupo con diabetes tipo 2, y la exploración visual

En nuestro estudio se realizó un análisis para evaluar si existía correlación entre las variables clínicas de la diabetes y sus comorbilidades, y los resultados en las pruebas oftalmológicas.

Posteriormente, se realizaron subgrupos en función de varias condiciones clínicas dentro del grupo de DM2, para evaluar si alguna de ellas se asociaba a presentar diferentes resultados de las pruebas oftalmológicas.

4.4.1. Consideraciones sobre el estudio de correlación y asociación entre las características clínicas de la diabetes y las pruebas de función visual

En la evaluación de la visión cromática, el índice de confusión de color corregido por edad (AC-CCI) del test de Farnsworth-Munsell 15D presentó una débil correlación negativa ($R = -0,50$, $p < 0,001$) con la edad de diagnóstico de la diabetes, y una débil correlación positiva con el colesterol plasmático ($R = 0,525$, $p < 0,001$).

Las restantes pruebas para el estudio funcional visual (sensibilidad al contraste, MAVC y campimetría visual) no mostraron correlación alguna con ningún parámetro clínico (la duración de la diabetes, la edad al diagnóstico, el control metabólico medido por la HbA1C, la presión arterial, el colesterol total o sus fracciones, la microalbuminuria, el peso o el índice de masa corporal).

Visión cromática

Al evaluar si la duración de la diabetes afecta a la visión cromática, es importante tener en cuenta que ya sea por cambios en la retina, ya sea por opacificación de las lentes, la visión normal del color se deteriora con la edad (256), especialmente en el eje azul-amarillo. Por ello, dentro de los parámetros medidos, resulta de especial importancia el índice AC-CCI, que está intrínsecamente corregido por la edad.

La correlación negativa entre la edad al diagnóstico de DM y una peor visión cromática hallada en el presente estudio, sugiere que aquellos diabéticos de diagnóstico más temprano presentan peor índice de visión cromática. Es lógico pensar que este hecho se relacione con un mayor tiempo de evolución de la diabetes, aunque la duración de la enfermedad no presentó correlación significativa con los test cromáticos.

Es conocido que, en presencia de RD, los defectos en la visión cromática se correlacionan con la duración de la enfermedad y con la severidad del edema macular (257). Los estudios que han analizado la correlación entre parámetros de evaluación de la visión cromática y la duración de la diabetes, fuera de la RD, muestran resultados contradictorios. Cinco estudios revisados no encontraron asociación entre presentar peores resultados de las pruebas de visión cromática y la duración de la enfermedad (90,127,132,258,259). Otros estudios sí que presentaron peor resultado en aquellos diabéticos cuya enfermedad era de mayor duración, evaluando la visión cromática con el 100 Hue -Test o con el test de Lanthony 15D (124,195,260). Algunos de estos trabajos incluyeron sujetos con RD, y no se puede saber en qué medida la alteración de la visión cromática refleja que los sujetos con mayor duración de la enfermedad, tenían mayor probabilidad de presentar cierto grado de RD (193), si bien es cierto que en uno de ellos consta que se excluyó a los pacientes con RD (124).

En el estudio de Roy (127) se evaluó un grupo de pacientes diabéticos sin RD (no se especifica el tipo de diabetes, pero puesto que la medida de edad era 37 años y recibían tratamiento insulínico, es de suponer que fueran diabéticos tipo 1) en comparación con personas no diabéticas con los test de Lanthony D-15, Farnsworth-Munsell 100-Hue y test cromatográficos, encontrando peores resultados en los diabéticos. Análogamente a nuestro estudio, no se asociaron los defectos de visión cromática a peor HbA1C ni a la duración de la diabetes, hecho que los autores atribuyeron a la escasez de la muestra. No se analizó si influía la edad de diagnóstico de DM.

En el estudio de Shoji (126), en el que la DM2 se asoció a mayor riesgo de presentar defectos adquiridos de la visión cromática, los sujetos con dichos defectos tenían peor HbA1C, más sobrepeso, HTA y dislipemia.

Varios trabajos han evidenciado peores resultados en los test de visión cromática en relación con un peor control metabólico medido por la HbA1C (124,126,134,258), aunque esta asociación no siempre ha podido ser confirmada (90,127,259,260).

En nuestro estudio no hubo correlación entre el control metabólico ni el peso corporal con los test de visión cromática, pero se encontró una correlación positiva entre el colesterol plasmático total y el índice AC-CCI del test de Farnsworth-Munsell 15D, siendo peor el resultado cuanto mayor valor presentaba el colesterol plasmático. No había correlación con las fracciones de colesterol LDL ni HDL. Este hallazgo debe ser interpretado con cautela, ya que un valor más elevado de colesterol plasmático puede aparecer en los

sujetos diabéticos que peor control general de la enfermedad presentan, con peor cumplimiento terapéutico y más factores de riesgo cardiovascular. Otros estudios han reportado una asociación entre mayores niveles de colesterol LDL y la presencia de defectos adquiridos de visión cromática en la población general (261), pero en estudios en diabéticos esta asociación no se ha confirmado (124).

Análogamente a otros trabajos (124), el valor analítico del cociente microalbúmina/creatinina urinaria no se correlacionó con peores resultados en los test cromáticos del presente estudio. Sin embargo, en el análisis por subgrupos los pacientes con microalbuminuria mostraron peores resultados en la mayor parte de los parámetros del estudio de la visión cromática.

Así mismo, la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes se asoció a peores resultados en las pruebas de visión cromática. No se han encontrado otros estudios que corroboren esta asociación.

Por tanto, en nuestro estudio, la peor visión cromática se correlacionó débilmente, pero de forma significativa, con una edad de inicio de la diabetes más temprana, y un mayor colesterol plasmático.

También se asoció a tener complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes y en concreto a presentar microalbuminuria, aunque estas asociaciones no eran estadísticamente significativas aplicando la corrección de Bonferroni. Estos resultados pueden deberse al azar o a la edad, pero también es cierto que podrían ser reflejo de un perfil global de mayor riesgo cardiovascular y por tanto de mayores cambios vasculares que afecten a la perfusión retiniana, aunque sea de forma subclínica.

La condición de fumador se asoció a un resultado mejor del índice AC-CCI en los test de Farnsworth-Munsell 15D y Lanthony D15, pero la diferencia con los no fumadores no superaba la corrección de Bonferroni. No tenemos explicación para estas diferencias y probablemente sean debidas al azar.

Aunque las restantes pruebas para el estudio funcional visual (sensibilidad al contraste, MAVC y campimetría) no mostraron resultados reseñables en el análisis de correlación, en el análisis por subgrupos sí que hubo resultados que merecen ser comentados.

Mejor agudeza visual corregida (MAVC) y sensibilidad al contraste

Dentro de los pacientes diabéticos, aquellos con DM2 de 10 años o más de duración mostraron peor resultado en el test ETDRS para la MAVC, y peores resultados en la sensibilidad al contraste evaluada con el test CSV-1000.

La MAVC es un indicador ampliamente utilizado de la función visual, pero no siempre puede ser utilizada para diferenciar los cambios en la función visual debidos a la diabetes. En algunos estudios se ha visto que la MAVC puede mantenerse intacta mientras aparecen alteraciones en la sensibilidad al contraste a las frecuencias intermedias y bajas (257). En nuestro estudio, la asociación de peor agudeza visual con DM2 de 10 o más años de duración pudo deberse a la mayor edad de ese subgrupo de sujetos o simplemente al azar, ya que además la significación estadística no superaba la corrección de Bonferroni.

La sensibilidad al contraste ha mostrado ser de mayor utilidad que la MAVC para detectar defectos tempranos de función visual debidos a la diabetes (88).

En el subgrupo de pacientes con 10 años o más de duración de la diabetes, los resultados de la sensibilidad al contraste fueron peores que los de aquellos con menor duración, siendo significativas

la diferencias para la frecuencia C (12 CPG) del test CSV-1000. Este resultado es concordante con otros estudios (192)(132), pero no con todos (86).

En el estudio de Sun (192), se midió la sensibilidad al contraste en 89 ojos de pacientes con DM2 sin RD con un dispositivo OPTEC 6500 y lo compararon con los resultados en sujetos control. La duración de la diabetes se correlacionó con una alteración de la sensibilidad al contraste en las frecuencias altas e intermedias. También se encontró correlación con la duración del tratamiento con insulina. En nuestro trabajo, el tratamiento con insulina no se asoció a presentar mayores alteraciones de función visual.

Andrade y colaboradores (132) realizaron un estudio midiendo la sensibilidad al contraste en pacientes con DM2 con y sin RD. Los pacientes sin RD mostraron peor resultado que los controles únicamente en las frecuencias altas. Las alteraciones de la sensibilidad al contraste presentaron una correlación positiva con el tiempo de evolución y el control metabólico. En el presente trabajo no se encontró asociación entre valores mayores de HbA1C y ninguna variable de función visual.

El subgrupo de sujetos con microalbuminuria presentaba peor agudeza visual en el test ETDRS con los tres contrastes respecto a los sujetos sin microalbuminuria, así como peor resultado en el test de sensibilidad al contraste CSV-1000 (diferencias estadísticamente significativas para la frecuencia de 18 cpg). En la campimetría, el defecto medio obtuvo resultados patológicos y significativamente peores en el subgrupo con microalbuminuria respecto a aquellos sin microalbuminuria.

También presentaron menor sensibilidad al contraste en el test CSV-1000 (diferencias significativas para la frecuencia de 18 CPG) aquellos diabéticos con antecedentes de complicaciones respecto a los que no tenían antecedentes.

Ninguna de estas asociaciones conservaba la significación estadística aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, por lo que es posible que fueran debidas al azar. Pero también puede que el reducido número de sujetos de la muestra sea el motivo por el cual no se han logrado demostrar mayores diferencias. La neuropatía diabética se asocia con los mismos factores de riesgo de otras complicaciones macrovasculares y microvasculares, como la dislipemia, el mal control metabólico y la microalbuminuria. En modelos animales y en biopsias se ha demostrado que en la neuropatía diabética existe una alteración en la microvascularización de los nervios, conduciendo a una hipoxia endoneural (20,63). Por lo tanto, dado que comparten los mecanismos patogénicos, es posible que la presencia de microalbuminuria o de otras complicaciones extraoculares de la diabetes, generadas por alteraciones vasculares, aparezcan de forma simultánea a una cierta disfunción subclínica de la perfusión retiniana. Esta alteración vascular incipiente podría dar lugar a una hipoxia de las estructuras nerviosas retinianas, manifestándose como un deterioro en la sensibilidad al contraste, la visión cromática, la MAVC y la campimetría.

En varios estudios la presencia de microalbuminuria se asoció a peor sensibilidad al contraste (86,262). En el estudio de Dosso (86) con 30 pacientes diabéticos tipo 2 sin RD, se observó una disminución en la sensibilidad al contraste en todas las frecuencias correlacionada con la edad, la presencia de microalbuminuria y la PA sistólica. No encontró correlación de la sensibilidad al contraste con la HbA1C, al igual que en nuestro trabajo, ni con la presencia de neuropatía autonómica ni la duración de la diabetes. En el presente estudio, la duración de la DM2 de 10 años o más sí se asoció a presentar peor sensibilidad al contraste, pero no la HTA. En su muestra la edad media era de 53,9 años con 12,4 años de media de duración de la enfermedad, pero se excluyó a todos los pacientes con menos de 5 años de evolución, hecho que pudo condicionar el no encontrar diferencias entre los de mayor y menor evolución.

Campimetría

Respecto a los defectos del campo visual en la DM2, existen menos publicaciones que estudien su asociación con las variables clínicas de la enfermedad. En nuestro estudio únicamente se encontró una asociación entre unos resultados patológicos y significativamente peores del defecto medio y la presencia de microalbuminuria, tal y como ya se ha expuesto.

En un estudio realizado con diabéticos tipo 2 con y sin RD, los parámetros del campo visual Octopus (MS y MD) empeoraban con la gravedad de la RD, y sufrían un empeoramiento progresivo en las diferentes fases de RD (199).

En otro estudio (200), una muestra de diabéticos tipo 2 sin RD, obtenía peores resultados en la campimetría azul sobre amarillo en función del mayor tiempo de evolución y del peor control metabólico (medido por HbA1C y fructosamina). Parravano (106) también encontró similares resultados en su evaluación del campo visual, realizada en una muestra de diabéticos tipo 1, con los campímetros Humphrey Matrix y Humphrey Visual Field blanco sobre blanco, siendo la sensibilidad media y la desviación sobre el patrón significativamente peores en los diabéticos con una HbA1C mayor o igual a 7%.

En nuestro estudio el subgrupo de pacientes con HbA1C mayor o igual a 7% no mostró peores resultados ni en los test de función visual ni en la campimetría, probablemente porque la muestra era insuficiente para mostrar diferencias y la cifra media de HbA1C (7,33%) no era muy elevada.

4.4.2. Consideraciones sobre el estudio de correlación y de asociación entre las características clínicas de la diabetes y el estudio con tomografía de coherencia óptica

En lo que se refiere a los parámetros de OCT para el estudio estructural de la retina, no se halló ninguna correlación de los espesores de la retina y sus capas con la duración de la diabetes, la edad al diagnóstico, la HbA1C, el colesterol total y sus fracciones, LDL y HDL, la microalbuminuria, el peso o el IMC.

Sin embargo, en el análisis de asociación por subgrupos se hallaron algunos resultados que merece la pena comentar.

Asociación del tratamiento con insulina con el espesor en las capas de la retina

El tratamiento con insulina no se asoció a alteraciones significativas en el espesor macular ni de las diferentes capas de la retina peripapilar, al igual que en otros estudios (110,263).

En cuanto al estudio coroideo, sí que se encontraron algunas diferencias. El espesor coroideo del área macular se encontraba significativamente disminuido en el área macular en aquellos sujetos que recibían insulina, aunque la significación estadística no superaba la corrección de Bonferroni. No se han encontrado estudios similares que analicen el espesor coroideo y el régimen de tratamiento, pero sí se ha observado que los cambios vasculares en la coroides estudiada mediante angiografía con verde de indocianina aparecen más asociados al tratamiento con insulina que al tratamiento oral de la diabetes (264).

Estos cambios bien podrían atribuirse a una diabetes más evolucionada en el subgrupo en tratamiento con insulina. Sin embargo, dado que la insulina es un agente preproliferativo, creemos que sería conveniente realizar más estudios en torno a este hallazgo.

Asociación del control metabólico de la diabetes con el espesor en las capas de la retina

El subgrupo de pacientes con peor control metabólico ($HbA1C \geq 7$) presentó una reducción del espesor macular, especialmente de los sectores nasal externo (demostrado por ambos dispositivos de OCT) y nasal interno (con Spectralis únicamente).

La capa retina del área peripapilar mostró un adelgazamiento en los sectores y cuadrantes nasales y superiores del grupo con HbA1C más elevada con respecto a aquellos cuyo control metabólico era mejor.

En la CFNR, un peor control metabólico se asoció a un menor espesor del sector nasal superior con ambos OCT, y del superior con Spectralis únicamente. La GCL++ presentó, así mismo, un espesor reducido en el sector nasal superior en el subgrupo de HbA1C más elevada, mientras que la capa GCL+ lo hizo en el sector nasal inferior.

Por tanto, parece que un peor control metabólico se asoció a una reducción en los sectores nasales de la mácula, y una reducción del área nasal superior de la zona peripapilar, afectando tanto al espesor de la retina como de las capas CFNR y GCL++.

La significación estadística de estas asociaciones no superó la corrección estadística de Bonferroni, por lo que pudieron ser debidas al azar. Sin embargo, también es posible que no haya sido posible establecer una asociación y correlación más sólidas a causa del pequeño tamaño de la muestra. Al fin y al cabo, el mal control metabólico es un factor de riesgo conocido de presentar RD y otras complicaciones (55), y sería lógico suponer cierta influencia sobre el proceso neurodegenerativo de la retina.

Al igual que en el nuestro, en muchos estudios no se ha logrado demostrar una asociación significativa entre la HbA1C y los parámetros estructurales retinianos medidos por OCT en pacientes diabéticos sin RD o con grados leves de RD (80,104,110,111,169,197,210,211).

En el estudio de Santos (80), con 449 diabéticos tipo 2 sin RD, no se halló correlación entre la HbA1C y el espesor macular, la GCL macular ni de la CFNR peripapilar. Los autores lo atribuyeron a que una determinación puntual HbA1C no siempre es reflejo del control previo de la DM, y además en este grupo el control metabólico era muy bueno (HbA1C media 7.16%). En nuestro estudio, análogamente, la HbA1C se obtuvo de una única determinación, y la media de HbA1C del total de pacientes fue de 7,33%, lo que también pudo condicionar cierta dificultad para establecer una asociación significativa.

En algunos estudios que analizaban la medida del espesor macular, el resultado fue inverso al nuestro, con una correlación directa entre la HbA1C y el espesor o volumen macular en diabéticos tipo 1 y 2 con y sin RD no proliferativa (190,265), incluso habiendo excluido a los pacientes con edema macular clínico. Van Dijk realizó la misma observación en el espesor del complejo de células ganglionares del área macular, correlacionado positivamente con la HbA1C bajo un modelo de regresión múltiple en diabéticos tipo 1 de 14 años de evolución (39). Esta posible relación del aumento de espesor en la zona macular y el peor control metabólico es explicada por varios autores atribuyéndola a la presencia de un edema macular subclínico subyacente (265).

Respecto a la CFNR, si la glucemia tiene efecto sobre el proceso neurodegenerativo, sería esperable una asociación entre un peor control metabólico y un menor espesor, como parece que muestra la tendencia en nuestro estudio. Oshitari mostró una débil correlación negativa entre la HbA1C y la CFNR en diabéticos tipo 2 sin RD (212); y otros estudios lo demostraron en pacientes con DM1 (217), lo cual va a favor de que el peor control metabólico influya en el proceso de neurodegeneración retiniano. En dos estudios realizados con polarimetría láser, la reducción del espesor de la CFNR de un grupo de diabéticos tipo 1 sin RD en comparación con sanos, se evidenció únicamente en aquellos con una HbA1C>7 (106,108).

Respecto a las medidas de la coroides, no se hallaron diferencias en función del control metabólico en nuestros resultados. En un estudio con diabéticos tipo 2, la mayoría con RD, encontraron que el espesor coroideo subfoveal se correlacionaba positivamente con la HbA1C midiéndolo con el sistema EDI en un OCT de dominio espectral (253). En el estudio de Murakami (165), la pérdida de vasos sanguíneos objetivada en la coroides con el sistema *Enface Swept Source OCT* se correlacionó con una mayor HbA1C. La vascularización coroidea ha sido estudiada también mediante angiografía con verde de indocianina, habiéndose observado con esta técnica que los cambios vasculares en la coroides de pacientes diabéticos se asocian a un peor control metabólico (264,266).

Asociación de la presencia de microalbuminuria con el espesor de las capas de la retina

Se ha demostrado una disminución del flujo sanguíneo de la retina en pacientes con enfermedad renal crónica (267). La presencia de macroalbuminuria está relacionada con la RD (58,59), y aunque la presencia de microalbuminuria se asocia a un mayor riesgo de RD proliferativa, su asociación con las fases tempranas de la RD no está tan clara (268). Por ello, resulta interesante evaluar si hay alguna asociación entre los cambios neurodegenerativos de la retina estudiados mediante OCT y la presencia de microalbuminuria.

En nuestro estudio apareció una tendencia no significativa en el subgrupo con microalbuminuria a presentar menor espesor en todas las capas de la retina.

Otras investigaciones no hallaron asociación entre el espesor de la capa de células ganglionares y la CFNR y la presencia de microalbuminuria (169).

Ciresi encontró una correlación positiva del espesor macular con la microalbuminuria en DM1 con y sin RD ($r = 0.382$, $p = 0.020$), así como una asociación entre la presencia de microalbuminuria y de RD (190).

También se ha asociado la presencia de microalbuminuria a un menor espesor coroideo en pacientes diabéticos sin RD (269). En el presente estudio, el espesor coroideo mostró menores valores en general en el grupo con microalbuminuria, sin ser las diferencias significativas. Otro trabajo en 2014, realizado con pacientes con DM2 sin RD o con RD leve, mostró menor espesor coroideo en aquellos con microalbuminuria. Desgraciadamente, este estudio incluyó una muestra escasa y se consideró significativa una diferencia de únicamente 15 μm , aumentando la sensibilidad en detrimento de la especificidad (269). Además, dada la alta variabilidad de la coroides, pequeñas diferencias pueden ser debidas a multitud de factores. Otros trabajos, sin embargo, han mostrado un aumento del espesor coroideo asociado a la microalbuminuria (167,269).

El hecho de no haber encontrado asociación significativa entre la condición de microalbuminuria y la presencia de alteraciones en el estudio funcional y estructural ocular en el presente trabajo, podría atribuirse a la escasez de la muestra o a que se realizó una única determinación analítica. Sería interesante profundizar en la investigación de esta asociación, ya que es posible, como se ha explicado previamente, que la microalbuminuria sea un indicador indirecto de vasculopatía en la retina y la coroides.

Asociación de la presencia de HTA con el espesor en las capas de la retina en la diabetes

En el presente trabajo no se encontró asociación estadística entre la presencia de HTA y los cambios estructurales en la retina ni de la coroides.

Otros estudios tampoco han mostrado asociación de la HTA con un mayor o menor espesor macular (110,190), ni con un mayor o menor espesor de las capas internas de la retina (GCL y CFNR) (169,219).

La presión arterial media del grupo de pacientes diabéticos era de 133,60/76,17, y el 81,67% de ellos estaba en tratamiento. Es posible que el buen control de los pacientes hipertensos justificara, al menos en parte, la ausencia de diferencias encontrada.

Asociación de una mayor duración de la diabetes con el espesor en las capas de la retina

El subgrupo de diabéticos tipo 2 de mayor duración de la DM presentó algunas diferencias en lo que respecta a las determinaciones estructurales de la retina. Es posible que no fuera posible una mayor solidez estadística debido al pequeño número de sujetos de la muestra.

Así, aquellos diabéticos de más de 10 años de evolución presentaban un espesor macular significativamente menor en los sectores temporal externo y superior externo de las mediciones con Spectralis.

Un estudio realizado en 2010 con pacientes con DM1 (39), mostró una correlación negativa entre la duración de DM y el espesor de la GCL macular. Los diabéticos de larga duración presentaban una disminución importante del espesor de GCL incluso en ausencia de RD. Los autores concluyeron que la alteración en el metabolismo glucídico per sé, prolongada en el tiempo, provoca la degeneración neuronal, incluso de forma independiente a la alteración vascular. Otros estudios en DM1 han mostrado una correlación negativa entre la duración de la DM y el espesor macular en sujetos con y sin RD (111) y del complejo de células ganglionares en varios sectores de la mácula, también en diabéticos tipo 1 sin RD (217). Se ha evidenciado también una correlación negativa entre la duración de la DM y el espesor macular en grupos de pacientes con DM2 (110).

Otro trabajo mostró, sin embargo, un mayor espesor macular asociado la duración de la DM2, incluyendo pacientes con y sin RD y excluyendo a aquellos con edema macular clínico (212). En este mismo estudio, sin embargo, la CFNR del área peripapilar mostraba una correlación negativa con la duración de la diabetes, considerando que existía un proceso neurodegenerativo que disminuía su espesor con el tiempo, pero que en la mácula quedaba enmascarado por los fenómenos vasculares e inflamatorios que hacían aumentar su espesor (212).

En el área peripapilar, nuestro estudio reveló una tendencia a un adelgazamiento de la CFNR en los diabéticos tipo 2 de mayor tiempo de duración, tanto con el OCT Spectralis y como con Triton. En el sector temporal superior peripapilar, la reducción de la CFNR en los diabéticos de mayor tiempo de evolución fue significativa para una $p < 0,05$, con los protocolos Axonal y Glaucoma del OCT Spectralis. En ese mismo sector, la retina mostró un menor espesor con OCT Triton en el subgrupo de diabéticos de 10 o más años de evolución, así como en el cuadrante nasal. Respecto a la capa GCL+, presentó una reducción en el cuadrante nasal y en el sector nasal superior del mismo subgrupo de pacientes.

En pacientes diabéticos tipo 1 con y sin RD, el espesor de la CFNR en el sector nasal peripapilar ha mostrado correlación negativa con la duración de la diabetes (111).

En contraposición, múltiples investigaciones no han sido capaces de demostrar que los cambios estructurales de la retina en la DM estén en relación con el mayor o menor tiempo de evolución de la misma (104,168,169,197,201,211,219,220). Algunos sostienen, en lo que se refiere a la DM2, que es difícil establecer dicha asociación porque las alteraciones metabólicas provocadas por la DM se inician desde mucho tiempo antes que el diagnóstico. El comienzo real de la enfermedad se desconoce en muchos casos, por lo que los años conocidos de duración de la diabetes podrían no ser un reflejo fiel del proceso (220).

En lo que se refiere a la evaluación de la coroides en el presente estudio, en el área macular se encontró una disminución del volumen y el espesor medio, así como de varios sectores, en el subgrupo de diabéticos tipo 2 de mayor tiempo de evolución. En el área peripapilar, así mismo, se asoció una reducción del espesor medio y de prácticamente todos los sectores a tener una DM de mayor tiempo de duración.

En un trabajo que evaluaba la coroides mediante angiografía con verde de indocianina, no se halló que la duración de la diabetes se asociara a mayores cambios vasculares (264). No se han encontrado referencias en la literatura que analicen específicamente la relación entre el espesor coroideo y la duración de la diabetes independientemente de la edad. En nuestro estudio, las diferencias pudieron deberse a una mayor edad en aquellos diabéticos cuya evolución de la enfermedad era más larga, dado que el espesor coroideo se reduce a lo largo de la vida progresivamente (231).

Asociación entre el antecedente de complicaciones microvasculares o macrovasculares de la diabetes y el espesor en las capas de la retina

Los pacientes con antecedentes de complicaciones crónicas de la DM (micro o macrovasculares) presentaron menor espesor de la CFNR en el sector temporal, coincidiendo en ello los dos sistemas de OCT, junto con una reducción significativa del haz papilomacular. La capa GCL++ estaba reducida asimismo en dicho sector.

En el estudio de Salvi (169), realizado con 100 sujetos con DM2 y 56 controles sanos, se usó un OCT de dominio espectral para medir el espesor de la CFNR en el área peripapilar y el espesor del complejo de células ganglionares (GCC) en el área macular, siendo este último equiparable a la capa GCL++ de nuestro estudio. Se realizó además una evaluación exhaustiva, mediante una completa exploración clínica y la realización de múltiples pruebas complementarias, de la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes: nefropatía diabética, neuropatía sensitiva, motora y autonómica y enfermedad cardiovascular. También se midieron dos parámetros que cuantifican la pérdida de tejido nervioso en la retina: *Global Loss Volume* y *Focal Loss Volume*, siendo ambos mayores en los diabéticos. En el análisis bivalente y multivalente, todos los parámetros de OCT se correlacionaron de manera significativa con la presencia de polineuropatía diabética sensitivo motora. Así, la degeneración de tejido neurorretiniano se asoció con la presencia de neuropatía diabética, pero no con la presencia del resto de complicaciones, incluida la RD, ni con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia). Los autores concluyeron que la neurodegeneración retiniana podría ser un signo más de neuropatía diabética, independiente del proceso retiniano de origen vascular.

En la misma línea, Shahidi y colaboradores (168) demostraron una reducción significativa del cuadrante inferior de la CFNR asociada a la presencia de neuropatía diabética, pero no a la duración de la DM2.

En el presente trabajo, la significación estadística de las diferencias halladas, en relación con el antecedente de complicaciones, no superó la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones. Este hecho puede ser atribuible a la baja prevalencia de complicaciones en nuestra muestra, y a que se unificó a todas dentro del mismo subgrupo, no diferenciando la neuropatía diabética de las demás. Tampoco se realizó una exploración ni pruebas complementarias expresamente encaminadas a la búsqueda de neuropatía

diabética, por lo que es muy probable que su prevalencia real en la muestra fuera mayor de lo meramente registrado en las historias clínicas, dado el gran infradiagnóstico de esta complicación.

Asociación del tabaquismo con el espesor en las capas de la retina en la diabetes

El tabaquismo es un factor de riesgo conocido de presentar complicaciones vasculares de la diabetes (64), aunque su asociación con la RD no está clara, habiendo demostrado incluso ser un factor protector en algunos estudios (56).

No se han hallado publicaciones que analicen el espesor de las diferentes capas de la retina en relación con el tabaco en pacientes diabéticos, salvo un estudio que no mostró asociación entre el tabaquismo y el espesor macular en DM (269).

Nuestro trabajo reveló una disminución de la CFNR y de la capa GCL++ en los sectores temporales del área peripapilar en el subgrupo de pacientes fumadores. Así mismo, en los fumadores, la coroides del área peripapilar aparecía más adelgazada en el área nasal. Estas diferencias entre los subgrupos fumadores/no fumadores no conservaban la significación estadística al aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, por lo que pudieron ser debidas al azar, así como a la coexistencia de otras condiciones asociadas al tabaquismo (edad, otros factores de riesgo cardiovascular, peor control glucémico...). No obstante, pensamos que sería interesante profundizar en la investigación de la asociación del tabaco con la neurodegeneración retiniana y los cambios coroides en la diabetes, ya que no se han encontrado referencias en la literatura.

Asociación del exceso de peso con el espesor de las capas de la retina en la diabetes

En el presente estudio, los resultados del OCT Spectralis mostraron menor espesor macular en los sujetos con sobrepeso u obesidad, siendo significativa esta asociación en el sector temporal externo. En contraposición, con el sistema OCT Triton aparecía un espesor macular significativamente mayor en el subgrupo con sobrepeso en el sector y en el punto central, y en el sector superior interno. No tenemos explicación para la inconsistencia de los resultados de las medidas maculares entre ambos dispositivos en estos subgrupos.

La CFNR medida con OCT Triton fue significativamente más gruesa en el subgrupo de mayor IMC, siendo estadísticamente significativas las diferencias en el sector y cuadrante temporal. Con Spectralis aparecía una tendencia similar, no significativa, incluyendo un aumento del haz papilomacular en el subgrupo con sobrepeso.

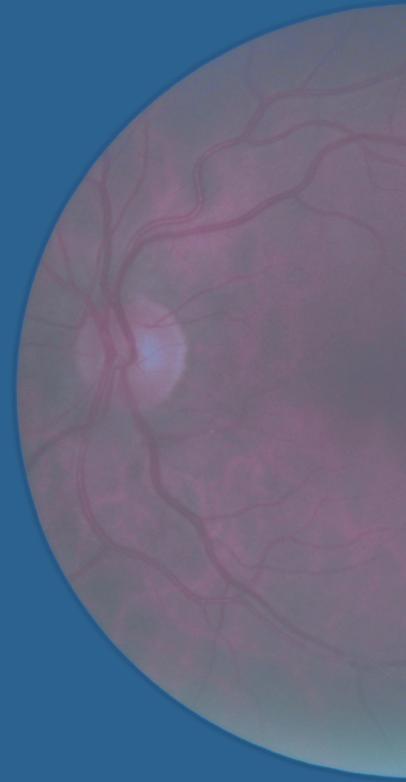
La capa GCL+, sin embargo, mostró menor espesor en el subgrupo de pacientes con sobrepeso u obesidad en los sectores temporales del área peripapilar.

Además, la coroides macular mostró también un menor espesor en el subgrupo de mayor peso.

No se han hallado publicaciones previas sobre los cambios de la neurorretina ni de la coroides asociados al índice de masa corporal en la DM2, salvo un estudio en que no se encontró asociación alguna entre un exceso de peso y los cambios estructurales de la retina medidos con OCT en diabéticos (169). Es posible que nuestros resultados fueran debidos al azar o a la distorsión provocada por alguna otra condición asociada a un subgrupo u otro, como una edad más avanzada, otros factores de riesgo cardiovascular o un peor control de la diabetes. Sin embargo, pensamos que merecería la pena profundizar en estos hallazgos. La asociación entre la obesidad y la RD tampoco ha sido claramente establecida (27).

CAPÍTULO 6.

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

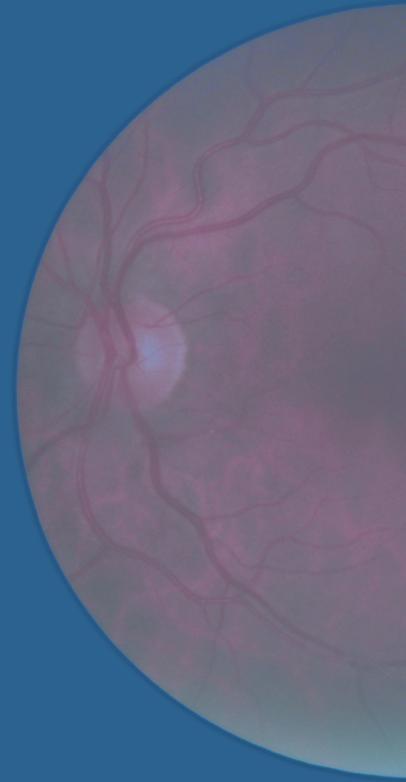
- I. La calidad visual analizada mediante medición de agudeza visual, sensibilidad al contraste, visión cromática y campo visual, se encuentra dentro de la normalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética, aunque se observa un ligero empeoramiento en algunos parámetros de evaluación de la visión cromática, en la agudeza visual y en la sensibilidad al contraste en comparación con los sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- II. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética presentan un adelgazamiento subclínico de la capa de fibras nerviosas de la retina tanto en el área peripapilar como en la mácula en comparación con los sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- III. Los tomógrafos de coherencia óptica *Swept Source Triton* y *Fourier Domain Spectralis* son capaces de detectar disminución del espesor peripapilar de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética, siendo más sensible el dispositivo Triton y el protocolo Axonal de Spectralis.
- IV. Los sectores de la capa de fibras nerviosas peripapilar que se adelgazan de forma más significativa en la diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía diabética son los temporales inferiores. En el área peripapilar se evidencia una afectación significativa del espesor de la retina, de la capa de fibras nerviosas y de la capa GCL++ con el sistema de segmentación del dispositivo Triton en estos pacientes.
- V. La segmentación de las capas de la retina en el área macular con el dispositivo Triton en pacientes tipo 2 sin retinopatía diabética muestra un adelgazamiento generalizado de la retina, de la capa de fibras nerviosas, de la capa de células ganglionares, de la capa GCL++ y de la coroides.
- VI. Las características clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética (duración y edad al diagnóstico de la diabetes, control metabólico, presión arterial, colesterol plasmático, cociente microalbuminuria/creatinina, peso e índice de masa corporal) no se correlacionan con la función visual y las pruebas estructurales, salvo una débil correlación de la visión cromática con el colesterol plasmático y con la edad al diagnóstico de la diabetes.
- VII. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 10 o más años de duración, en comparación con aquellos de menor evolución, presentan una disminución de la sensibilidad al contraste, junto con una tendencia a una peor agudeza visual y a una disminución en el espesor macular, de la capa de fibras nerviosas de la retina, de la capa de células ganglionares y de la coroides.

- VIII.** El grupo de pacientes con antecedentes de complicaciones de la diabetes, microvasculares o macrovasculares, muestra una tendencia a presentar peor visión cromática y sensibilidad al contraste, y a un menor espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área temporal.

- IX.** En el grupo de pacientes diabéticos tipo 2 fumadores, con peor control metabólico o con microalbuminuria, se observa una tendencia a presentar un adelgazamiento de la retina y sus capas, así como de la coroides, respecto al resto de pacientes.

CAPÍTULO 7.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Resolución 61/225 de la Asamblea General de las Naciones Unidas «Día Mundial de la Diabetes» (A/61/L.39/Rev.1 y Add.1) (20 de diciembre de 2006) [Internet]. Disponible en: <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/RES/61/225>
2. International Diabetes Federation. Atlas de la diabetes de la FID [Internet]. 7a edición. Caracas: Karakas Print; 2015 [acceso 3 de mayo de 2017]. Disponible en: www.diabetesatlas.org
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012; 55(1): 88-93.
4. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1997; 20(4): 534-6.
5. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol* [Internet] 2013 [citado 24 de mayo de 2017]; 30(3): 182-9. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/avances-diabetologia-326/pdf/90254928/S300/>
6. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. Costes por incapacidad temporal en España derivados de la diabetes mellitus y sus complicaciones. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(8): 447-55.
7. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol*. 2012; 2012 (Article ID 872305): 1-6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3405659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl. 1): S11-24.
9. Mañé Serra L, Ascoeta N, Goday Arno A. Diabetes mellitus tipo 2. Epidemiología y patogenia. [Internet]. *Manual de endocrinología y nutrición*. 2015 [citado 7 de junio de 2017]. Disponible en: <http://manual.seen.es/article?id=55114e68-dae4-4480-83f5-2bcdac18103c>
10. Malenica M, Šilar M, Dujic T, Bego T, Semiz S, Škrbo S, et al. Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Glas (Zenica)*. 2017; 14(2): 169-75.

11. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Siddiqui SS, Moin S, Owais M. Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of Type 2 Diabetes: Association with age and gender in human subjects. *Int J Biol Macromol*. 2017; 105 (1): 1279-88.
12. Hara K, Shojima N, Hosoe J, Kadowaki T. Genetic architecture of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 452(2): 213-20.
13. Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal Alpha-Cell Function in Diabetes. *N Engl J Med*. 1970; 283(3): 109-15.
14. Pérez López G, González Albarrán O, Cano Megías M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): De la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*. 2010; 30(6): 618-25.
15. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic neuropathies. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1458-86.
16. Sima AA. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci C*. 2003; 60(11): 2445-64.
17. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy - a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16(6): 408-33.
18. Gómez Cámara R, Merino Torres J, Pérez Lázaro A. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (III). Neuropatía diabética. En: Cano Rodríguez, I, coordinador. *Manual de endocrinología y nutrición [Internet]*. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Ec-europe; 2015. 1-28.
19. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación en la diabetes. *Med e Investig*. 2016; 4(1): 52-7.
20. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44(11): 1973-88.
21. Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2009; 1792(10): 931-40.
22. Danaei G, Lawes CMM, Vander Hoorn S, Murray CJL, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*. 2006; 368(9548): 1651-9.
23. Lawes C, Parag V, Bennett D, Suh I, Lam T, Whitlock G, et al. Blood Glucose and Risk of Cardiovascular Disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*. 2004; 27(12): 2836-42.
24. Aguillo E, Calvo F, Carramiñana F. Enfermedad cardiovascular en la diabetes. Prevalencia y características. En: Ascaso JF, coordinador. *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular*. 1ª ed. Barcelona: Mayo ediciones; 2007. p. 3-21.
25. Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health*. 2011; 39(7 Suppl): 175-9.
26. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(4): 207-21.

27. Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención*. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55(10): 459-75.
28. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14(4): 179-83.
29. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2017; 40(1 Suppl): S88-98.
30. Simó R, Hernández C. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (II). Retinopatía y otros problemas oculares. En: Cano Rodríguez, I, coordinador. *Manual de endocrinología y nutrición* [Internet]. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Ec-europe; 2015. 1-28.
31. Kuwabara T, Cogan D. Retinal vascular patterns VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch Ophthalmol*. 1963; 69(4): 492-502.
32. Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest*. 1996; 97(12): 2883-90.
33. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(19): E2655-64. PMID 27114552.
34. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower Somatostatin Expression Is an Early Event in Diabetic Retinopathy and Is Associated With Retinal Neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007; 30(11): 2902-2908.
35. García-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009; 52(12): 2633-41.
36. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(2): 283-90. DOI 10.1016/S0278-5846(03)00023-X.
37. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *The British journal of ophthalmology*. 2002; 86: 725-8.
38. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest*. 1998; 102(4): 783-91.
39. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, et al. Decreased Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(7): 3660-5.
40. Van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2011; 51(2): 224-8.
41. Van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RPJ, et al. Selective Loss of Inner Retinal Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients with Minimal Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(7): 3404-9.

42. Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, González-Rodríguez A, Hernández C, Simo R. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013; 19: 47-53. PMID: 23335850.
43. Pulido JE, Pulido JS, Erie JC, Arroyo J, Bertram K, Lu M-J, et al. A role for excitatory amino acids in diabetic eye disease. *Exp Diabetes Res*. 2007; 2007: 36150.
44. Li Q, Puro DG. Diabetes-Induced Dysfunction of the Glutamate Transporter in Retinal Müller Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(9): 3109-16.
45. Girotti AW, Kriska T. Role of lipid hydroperoxides in photo-oxidative stress signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2004; 6(2): 301-10.
46. Fukumoto M, Nakaizumi A, Zhang T, Lentz SI, Shibata M, Puro DG. Vulnerability of the retinal microvasculature to oxidative stress: ion channel-dependent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 302(9): C1413-20.
47. Xiao C, He M, Nan Y, Zhang D, Chen B, Guan Y, et al. Physiological Effects of Superoxide Dismutase on Altered Visual Function of Retinal Ganglion Cells in db/db Mice. *PLoS One*. 2012; 7(1): e30343. 1-10.
48. Simó R. Retinal neurodegeneration is an early event in the pathogenesis of diabetic retinopathy: Therapeutic implications. *Alzheimer's Dis Res J*. 2011; 3(2): 129-40.
49. Jousseaume A, Poulaki V, Miller L, Koizumi K, Esser C, H J, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J*. 2004; 18(12): 1450-2.
50. Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013; 2013: Article ID 905058. 1-8.
51. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998; 47(3): 445-449.
52. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995; 18(2): 258-68.
53. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
54. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 233-44.
55. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
56. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001; 44(2): 156-63.

57. Lachin JM, Daneman D, Pucklin J, Lawson P, van Ballegoie E, Lawrence J, et al. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(7): 874-86.
58. Newman DJ, Mattock MB, Dawmay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications [monografía]. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005; 9(30).
59. Estacio R, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers B, Johnson D, Schrier R. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 947-53.
60. Leske M, Wu S-Y, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005; 112: 799-805.
61. Chew E, Davis M, Danis R. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmol*. 2014; 121(12): 2443-51.
62. 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.
63. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002; 287(19): 2563-9.
64. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58: 429-42.
65. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Nuñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010; 26: 331-8.
66. Cayre M, Malaterre J, Scotto-Lomassese S, Strambi C, Strambi A. The common properties of neurogenesis in the adult brain: from invertebrates to vertebrates. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol [Internet]*. 2002 [citado 21 de julio de 2017]; 132(1): 1-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997205>
67. Paniagua R, Nistal M, Sesma P, Álvarez-Uría M, Fraile B, Anadón R, et al. *Citología e histología vegetal y animal*. McGraw-Hill Interamericana de España; 2002.
68. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci USA [Internet]*. 2007 [citado 21 de julio de 2017]; 104(20): 8287-92. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0611180104>
69. Bringmann A, Wiedemann P. Müller Glial Cells in Retinal Disease. *Ophthalmologica*. 2012; 227(1): 1-19.

70. Morrison JC. The microanatomy of the optic nerve. En: Drance S, editor. Optic nerve in glaucoma. Amsterdam: Amsterdam kugler; 1995. p. 57-8.
71. Ramirez JM, Triviño A SJ et al. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. En: Honrubia FM, García-Sánchez J PJ, editor. Diagnóstico precoz del glaucoma. Zaragoza: Edelvives; 1997. p. 145-7.
72. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotomy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. J Comp Neurol [Internet]. 1996 [citado 21 de julio de 2017]; 375(2): 238-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8915828>
73. Trento M, Durando O, Lavecchia S, Charrier L, Cavallo F, Costa MA, et al. Vision related quality of life in patients with type 2 diabetes in the EUROCONDOR trial. Endocrine [Internet]. 2017; 57(1): 83-88. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-016-1097-0>
74. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. N Engl J Med. 2012; 366(13): 227-39.
75. Bresnick GH, Korth K, Groo A, Palta M. Electroretinographic oscillatory potentials predict progression of diabetic retinopathy. Preliminary report. Arch Ophthalmol. 1984; 102(9): 1307-11.
76. Ghirlanda G, Di Leo MAS, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Marietti G, et al. Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. Diabetes. 1991; 40(9): 1122-7.
77. Prager TC, García CA, Mincher CA, Mishra J, Chu HH. The pattern electroretinogram in diabetes. Am J Ophthalmol. 1990; 109(3): 279-84.
78. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. Prog Retin Eye Res. 1998; 17(1): 59-76.
79. Bronson-Castain KW, Bearnse Jr MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. Retina [Internet]. 2012 [citado 21 de julio de 2017]; 32(1): 92-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878857>
80. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, et al. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy. Cross-sectional analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR project. 2017; 2-28.
81. Ng JS, Bearnse Marcus A. J, Schneck ME, Barez S, Adams AJ. Local Diabetic Retinopathy Prediction by Multifocal ERG Delays over 3 Years. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 1 de abril de 2008; 49(4): 1622-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-1157>
82. Harrison WW, Bearnse Marcus A. J, Ng JS, Jewell NP, Barez S, Burger D, et al. Multifocal Electroretinograms Predict Onset of Diabetic Retinopathy in Adult Patients with Diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 9 de febrero de 2011; 52(2): 772-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-5931>
83. Lopes de Faria JM, Katsumi O, Cagliero E, Nathan D, Hirose T. Neurovisual abnormalities preceding the retinopathy in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001; 239(9): 643-8.

84. Moreo G, Mariani E, Pizzamiglio G, Colucci GB. Visual evoked potentials in NIDDM: a longitudinal study. *Diabetologia*. 1995; 38(5): 573-6.
85. Puvanendran K, Devathasan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46(7): 643-7.
86. Dosso AA, Bonvin ER, Morel Y, Golay A, Assal JP, Leuenberger PM. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234(5): 300-5.
87. Hyvärinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol*. 1983; 61(1): 94-101.
88. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(1): 51-4.
89. Greenstein VC, Shapiro A, Zaidi Q, Hood DC. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33(10): 2781-90.
90. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO, Foster DH, Scarpello JH. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type 1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76(8): 461-4.
91. Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res*. 2016; 56(1): 1-9.
92. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993; 100(8): 1147-51.
93. Honrubia F, Calonge B. Evaluation of the nerve fiber layer and peripapillary atrophy in ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1989; 13(1-2): 57-62.
94. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(5): 807-14.
95. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119(5): 627-36.
96. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM, Mayoral F, Ferreras A, Honrubia FM. Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006; 81(4): 205-11.
97. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178-81.
98. Elgin U, Cankaya B, Simsek T, Batman A. Comparison of optic disc topography in non-glaucomatous eyes of children with juvenile diabetes mellitus and normal children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010; 47(5): 313-6.
99. Tekeli O, Turaçlı ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the Heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008; 222(3): 168-72.

100. Pueyo V, Larrosa JM, Polo V, Pérez-Iñigo A, Ferreras A, Honrubia FM. Sector-based analysis of the distribution of the neuroretinal rim by confocal scanning laser in the diagnosis of glaucoma. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2006; 81(3): 135-40.
101. Pérez-Iñigo A, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Sánchez-Cano A, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Correlation between standard automated perimetry global indices and Heidelberg Retina Tomograph II parameters. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007; 82(7): 401-11.
102. Biallosterski C, van Velthoven M, Michels R, Schlingemann R, DeVries J, Verbraak F. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 [citado 24 de julio de 2017]; 91(9): 1135-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383994>
103. Bronson-Castain KW, Bearse MA, Neuvil J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Adolescents with Type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina* [Internet]. 2009 [citado 21 de julio de 2017]; 29(5): 618-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262432>
104. Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res* [Internet]. 2012 [citado 21 de julio de 2017]; 47(4): 202-7. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000333220>
105. García-Martín E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martín J, et al. Retinal Layer Segmentation in Patients with Multiple Sclerosis Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* [Internet]. 2014 [citado 8 de noviembre de 2017]; 121(2): 573-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268855>
106. Parravano M, Oddone F, Mineo D, Centofanti M, Borboni P, Lauro R, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(12): 1656-60.
107. Lonneville YH, Ozdek SC, Onol M, Yetkin I, Gurelik G, Hasanreisoglu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2003; 217(5): 347-50.
108. Ozdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye (Lond)* [Internet]. 2002; 16(6): 761-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439673>
109. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica*. 2005; 219(6): 379-85.
110. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 36: 455-63.
111. Araszkiwicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Piłaciński S, Rogowicz-Frontczak A, et al. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Polish Arch Intern Med* [Internet]. 2012 [citado 24 de julio de 2017]; 122(10): 464-70. Disponible en: <http://pamw.pl/en/node/1411>

112. Takahashi H, Chihara E. Impact of diabetic retinopathy on quantitative retinal nerve fiber layer measurement and glaucoma screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(2): 687-92.
113. Bird SJ, Brown MJ, Spino C, Watling S, Foyt HL. Value of repeated measures of nerve conduction and quantitative sensory testing in a diabetic neuropathy trial. *Muscle and Nerve.* 2006; 34(2): 214-24.
114. Chylack L, Wolfe J, Singer D, Leske M, Bullimore M, Bailey I, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111(6): 831-6.
115. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(Supplement 1): S1-94.
116. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103(12): 1796-806.
117. González de la Rosa M, González-Hernández M. A strategy for averaged estimates of visual field threshold: spark. *J Glaucoma.* 2013; 22(4): 284-9.
118. González de la Rosa M, González-Hernández M, Sánchez-García M, Rodríguez de la Vega R, Díaz-Alemán T, Pareja Ríos A. Oculus-Spark perimetry compared with 3 procedures of glaucoma morphologic analysis (GDx, HRT, and OCT). *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23(3): 316-23.
119. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt.* 1976; 53(11): 740-5.
120. Owsley C, Sloane ME. Contrast sensitivity, acuity, and the perception of «real-world» targets. *Br J Ophthalmol.* 1987; 71(10): 791-6.
121. Satué M, Bambo M, García-Martín E, Ferrández B, Gil-Arribas LM, Ara M. Correlation between function and structure of retinal nerve fiber layer in Parkinson disease. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(s249).
122. Almog Y, Nemet A. The Correlation Between Visual Acuity and Color Vision as an Indicator of the Cause of Visual Loss. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(6): 1000-4.
123. Green FD, Ghafour IM, Allan D, Barrie T, McClure E, Foulds WS. Colour vision of diabetics. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69(7): 533-6.
124. Feitosa-Santana C, Paramei G V., Nishi M, Gualtieri M, Costa MF, Ventura DF. Color vision impairment in type 2 diabetes assessed by the D-15d test and the Cambridge Colour Test. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2010; 30(5): 717-23.
125. Giusti C. Lanthony 15-Hue Desaturated Test for screening of early color vision defects in uncomplicated juvenile diabetes. *Jpn J Ophthalmol.* 2017; 45(6): 607-11.
126. Shoji T, Sakurai Y, Sato H, Chihara E, Takeuchi M. Do type 2 diabetes patients without diabetic retinopathy or subjects with impaired fasting glucose have impaired colour vision? The Okubo Color Study Report. *Diabet Med.* 2011; 28(7): 865-71.

127. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104(2): 225-8.
128. Grigsby S, Vingrys A, Benes S, King-Smith P. Correlation of chromatic, spatial, and temporal sensitivity in optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32(13): 3252-62.
129. Barton FB, Fong DS, Knatterud GL, ETDRS Research Group. Classification of Farnsworth-Munsell 100-hue test results in the early treatment diabetic retinopathy study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(1): 119-24.
130. Fong D, Barton F, Bresnick G. Impaired color vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 15. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(5): 612-7.
131. Utku D, Atmaca LS. Farnsworth-Munsell 100-hue test for patients with diabetes mellitus. *Ann Ophthalmol [Internet]*. 1992 [citado 7 de julio de 2017]; 24(6): 205-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1444079>
132. Andrade LCO, Souza GS, Lacerda EMC, Nazima MT, Rodrigues AR, Otero LM, et al. Influence of retinopathy on the achromatic and chromatic vision of patients with type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol [Internet]*. 2014 [citado 7 de julio de 2017]; 14(1): 104. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174264>
133. O'Neill-Biba M, Sivaprasad S, Rodriguez-Carmona M, Wolf JE, Barbur JL. Loss of chromatic sensitivity in AMD and diabetes: a comparative study. *Ophthalmic Physiol Opt [Internet]*. 2010 [citado 7 de julio de 2017]; 30(5): 705-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883358>
134. Trick G, Burde R, Gordon M, Santiago J, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology [Internet]*. 1988 [citado 7 de julio de 2017]; 95(5): 693-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3262851>
135. Dain SJ. Clinical colour vision tests. *Clin Exp Optom [Internet]*. 2004 [citado 7 de julio de 2017]; 87(4-5): 276-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312031>
136. Linksz A. The Farnsworth panel D-15 test. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 1966 [citado 7 de julio de 2017]; 62(1): 27-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5936523>
137. Bowman K. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmol [Internet]*. 1982 [citado 7 de julio de 2017]; 60(6): 907-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6984998>
138. Vingrys A, King-Smith P. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988; 29(1): 50-63.
139. Heijl A, Drance S. Changes in differential threshold in patients with glaucoma during prolonged perimetry. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67(8): 512-6.
140. González de la Rosa M, Pareja A. Influence of the "fatigue effect" on the mean deviation measurement in perimetry. *Eur J Ophthalmol*. 1997; 7(1): 29-34.

141. Hudson C, Wild J, O'Neill E. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35(1): 268-80.
142. González de la Rosa M, Martínez A, Sánchez M, Mesa C, Cordovés L, Losada M. Accuracy of the Tendency Oriented Perimetry (TOP) in the Octopus 1-2-3 Perimeter. En: Wall M, Heijl A, coordinadores. *Perimetry Update 1996/1997*. Amsterdam/New York: Kugler Publ; 1997. p. 119-23.
143. Morales J, Weitzman M, González de la Rosa M. Comparison between Tendency-Oriented Perimetry (TOP) and octopus threshold perimetry. *Ophthalmology*. 2000; 107(1): 134-42.
144. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzén H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75(4): 368-75.
145. Fogagnolo P, Sangermani C, Oddone F, Frezzotti P, Lester M, Figus M, et al. Long-term perimetric fluctuation in patients with different stages of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(2): 189-93.
146. Krakau CE. Visual field testing with reduced sets of test points. A computerized analysis. *Doc Ophthalmol*. 1989; 73(1): 71-80.
147. González de la Rosa M, Reyes J, González Sierra M. Rapid assessment of the visual field in glaucoma using an analysis based on multiple correlations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228(5): 387-91.
148. González de la Rosa M, Hernández A., Quijada E. Campimetría para glaucoma explorando cuatro puntos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1992; 62: 93-8.
149. Gloor B, Schmied U, Faessler A. Changes of glaucomatous field defects. Degree of accuracy of measurements with the automatic perimeter Octopus. *Int Ophthalmol*. 1980; 3(1): 5-10.
150. Werner EB, Krupin T, Adelson A, Feitl ME. Effect of patient experience on the results of automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Ophthalmology*. 1990; 97(1): 44-8.
151. Garway-Heath D, Poinoosawmy D, Fitzke F, Hitchings R. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000; 107(10): 1809-15.
152. González De La Rosa M, González Hernández M, Aguilar Estévez J, Abreu Reyes A, Pareja Ríos A. Topographic classification of glaucomatous visual fields. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77(2): 87-94.
153. González de la Rosa M, González-Hernández M, Alayón S. Glaucoma morphologic damage estimated from functional tests. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25(6): 496-502.
154. González de la Rosa M. The existing controversy in today's paradigm between functional and morphological analysis. En: Jiménez-Román J, Costa VP, coordinadores. *Glaucoma Suspect Book*. Mexico: Elsevier (The Frontier); 2015. p. 131-40.
155. Funkhouser AT, Fankhauser F. A comparison of the mean defect and mean deviation indices within the central 28 degrees of the glaucomatous visual field. *Jpn J Ophthalmol*. 1990; 34: 414-20.
156. Méndez Hernández C, García Feijóo J. Perimetría Octopus. En: *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. Sociedad Española de Oftalmología, editor. Madrid: 2013. 193-212.

157. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. New OCT Technologies Take Imaging Deeper and Wider Adding the possibility of imaging the choroid, retina, and vitreous. *Retin Physician*. 2013; 10(March): 42-8.
158. Stanga PE, Caputo S, Sala-Puigdollers A. Deep Range Imaging Optical Coherence Tomography (DRI-OCT): A New Imaging Modality of the Cortical Vitreous, the Neuroretina and the Choroid. *European Ophthalmology News*. 2012; (September 2012): 5.
159. Polo V, García-Martín E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satué M, et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond) [Internet]*. 14 de junio de 2014 [citado 11 de julio de 2017]; 28(6): 680-90. Disponible en: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/eye.2014.51>
160. García-Martín E, Satué M, Fuertes I, Otín S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012; 119(10): 2161-7.
161. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(4): 496-500.
162. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced Visualization of the Choroido-Scleral Interface Using Swept-Source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013; 44(6): 40-2.
163. Park H-YL, Shin H-Y, Park CK. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157(3): 550-7.
164. Pierro L, Luliano L, Cicinelli MV, Casalino G, Bandello F. Retinal neurovascular changes appear earlier in type 2 diabetic patients. *Eur J Ophthalmol [Internet]*. 11 de mayo 2017 [citado 14 de julio de 2017]; 27(3): 346-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791250>
165. Murakami T, Uji A, Suzuma K, Dodo Y, Yoshitake S. In Vivo Choroidal Vascular Lesions in Diabetes on Swept-Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One*. 2016; 11(8): 1-14. DOI 10.1371/journal.pone.0160317
166. Luttj GA. Diabetic choroidopathy. *Vision Res [Internet]*. 2017 June 8 [Epub ahead of print]. DOI 10.1016/j.visres.2017.04.011
167. Campos A, Campos EJ, Martins J, Ambrósio AF, Silva R. Viewing the choroid: where we stand, challenges and contradictions in diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95(5): 446-59. DOI 10.1111/aos.13210
168. Shahidi AM, Sampson GP, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, et al. Retinal nerve fibre layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2012; 29(7): e106-11. DOI 10.1111/j.1464-5491.2012.03588.x
169. Salvi L, Plateroti P, Balducci S, Bollanti L, Conti FG, Vitale M, et al. Abnormalities of retinal ganglion cell complex at optical coherence tomography in patients with type 2 diabetes: a sign of diabetic polyneuropathy, not retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(3): 469-76.

170. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25(1): 23-33.
171. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Hodgson L, et al. Retinal vessel calibers predict long-term microvascular complications in type 1 diabetes: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Diabetes.* 2014; 63(11): 3906-14.
172. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(9): 1842-6.
173. Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, et al. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(12): 2504-18.
174. Friedenwald J, Day R. The vascular lesions of diabetic retinopathy. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1950; 86(4): 253-4.
175. Demirkaya N, van Dijk HW, van Schuppen SM, Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M, et al. Effect of Age on Individual Retinal Layer Thickness in Normal Eyes as Measured With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2013; 54(7): 4934-40.
176. Hernández C, Simó R. Neurodegeneration in Diabetic Retinopathy: Current Concepts and Therapeutic Implications. *Av en Diabetol.* 2014; 30(3): 72-9.
177. Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1961; 51: 1123-41.
178. Bloodworth JM. Diabetic retinopathy. *Diabetes.* 1962; 11: 1-22.
179. De Clerck EEB, Schouten JSAG, Berendschot TTJM, Kessels AGH, Nuijts RMMA, Beckers HJM, et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(8): 653-63. DOI 10.1016/S2213-8587(15)00136-9
180. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2012; 53(6): 2715-19. DOI 10.1167/iovs.11-8997
181. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung C, Cheng C-Y, Cheung CY, et al. Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016; 44(4): 243-50. DOI 10.1111/ceo.12724
182. Zhu T, Ma J, Li Y, Zhang Z. Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Sci China Life Sci.* 2015; 58(6): 550-5.
183. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16(12). DOI 10.1186/s12886-016-0186-4
184. Bahrami B, Ewe SYP, Hong T, Zhu M, Ong G, Luo K, et al. Influence of Retinal Pathology on the Reliability of Macular Thickness Measurement: A Comparison Between Optical Coherence Tomography Devices. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017; 48(4): 319-25.

185. García-Martín E, Pablo LE, Bambo MP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177163. DOI 10.1371/journal.pone.0177163
186. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16(10): 797-812.
187. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res*. 2017 April 2 [Epub ahead of print].
188. Afrashi F, Erakgün T, Köse S, Ardiç K, Menteş J. Blue-on-yellow perimetry versus achromatic perimetry in type 1 diabetes patients without retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 61(1): 7-11.
189. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Kaźmierczak K. Changes in the colour vision and contrast sensitivity in diabetic patients without retinopathy. *Klin Oczna*. 2009; 111(7-9): 221-3.
190. Ciresi A, Amato MC, Morreale D, Morreale R, Di Giovanna F, Carità S, et al. OCT is not useful for detection of minimal diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47: 259-63.
191. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BEK, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118(2): 353-8.
192. Sun T, Zhang M. Characters of contrast sensitivity in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Chinese J Ophthalmol*. 2012; 48(1): 41-6.
193. Ewing FME, Deary IJ, Strachan MWJ, Frier BM. Seeing Beyond Retinopathy in Diabetes: Electrophysiological and Psychophysical Abnormalities and Alterations in Vision. *Endocr Rev*. 1998; 19(4): 462-76.
194. Shapley R, Hugh Perry V. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends Neurosci*. 1986; 9: 229-35.
195. Kinneer PR, Aspinall PA, Lakowski R. The diabetic eye and colour vision. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1972; 92: 69-78.
196. Tavares Ferreira J, Alves M, Dias-Santos A, Costa L, Santos BO, Cunha JP, et al. Retinal Neurodegeneration in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016; 57(14): 6455-60.
197. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye*. 2009; 23(9): 1824-30.
198. Sun T, Zhang M. Characteristics of color discrimination changes in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2013; 49(1): 41-6.
199. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(1): 88-94.

200. Nitta K, Saito Y, Kobayashi A, Sugiyama K. Influence of clinical factors on blue-on-yellow perimetry for diabetic patients without retinopathy: comparison with white-on-white perimetry. *Retina*. 2006; 26(7): 797-802.
201. Chalam K V, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(13): 8154-61.
202. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002; 22(6): 759-67.
203. Goebel W, Franke R. Retinal thickness in diabetic retinopathy: comparison of optical coherence tomography, the retinal thickness analyzer, and fundus photography. *Retina*. 2006; 26(1): 49-57.
204. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit*. 2010; 16(3): 15-21.
205. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The Relationship of Macular Thickness to Clinically Graded Diabetic Retinopathy Severity in Eyes without Clinically Detected Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2008; 115(3): 533-539.
206. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122(3): 330-5.
207. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Laccheri B, Fiore T, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol*. 2002; 12(6): 482-7.
208. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000; 31(3): 182-6.
209. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A, Moreno-Montañés J, et al. Retinal Thickness Study with Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(5): 1588-94.
210. Demir M, Dirim B, Acar Z, Yilmaz M, Sendul Y. Central Macular Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Clinical Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2013; 2013. DOI 10.1155/2013/767931
211. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(5): 894-901.
212. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4): 884-9.
213. Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, Varano M, Egan C, Sivaprasad S, et al. Retinal Layer Location of Increased Retinal Thickness in Eyes with Subclinical and Clinical Macular Edema in Diabetes Type 2. *Ophthalmic Res*. 2015; 54(3): 112-7.

214. Cabrera Fernandez D, Somfai G, Tátrai E, Ranganathan S, Yee D, Ferencz M, et al. Potentiality of Intraretinal Layer Segmentation to Locally Detect Early Retinal Changes in Patients With Diabetes Mellitus Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(13): 2751-2751.
215. Van Dijk H, Abramoff MD, Wit F, Van Velthoven ME, Schlingemann RO, Verbraak FD. Progressive Thinning of Inner Retinal Layer Thickness Over Time in Diabetic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(13): 4428.
216. Scarinci F, Picconi F, Virgili G, Giorno P, Di Renzo A, Varano M, et al. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries? *Ophthalmologica.* 2017; 237(4): 223-31.
217. Gundogan FC, Akay F, Uzun S, Yolcu U, Çağiltay E, Toyran S. Early Neurodegeneration of the Inner Retinal Layers in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmologica.* 2015; 235(3): 125-32.
218. Bristow EA, Griffiths PG, Andrews RM, Johnson MA, Turnbull DM. The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(6): 791-6.
219. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2015; 56(11): 6333.
220. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond).* 2016; 30(5): 673-9.
221. España Contreras M, Escudero Gómez J, Fernández-Baca Casares I. Tomografía óptica de la retina normal. En: España Contreras M, coordinadora. *OCT de las enfermedades retinianas y el nervio óptico.* Sevilla: EUROMEDICE Ediciones Médicas SL; 2007. p. 15-21.
222. Kern TS, Engerman RL. Vascular lesions in diabetes are distributed non-uniformly within the retina. *Exp Eye Res.* 1995; 60(5): 545-9.
223. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(6): 2012-8.
224. Harris A, Ishii Y, Chung HS, Jonescu-Cuypers CP, McCranor LJ, Kagemann L, et al. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(2): 184-8.
225. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29(7): 1151-8.
226. Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, et al. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(10): 2448-53.
227. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal Nerve Fiber Layer Decrease during Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *J Ophthalmol [Internet].* 2010 [citado el 4 de septiembre de 2017]; 2010. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2010/569215/>

228. Toprak I, Yildirim C, Yaylali V. Optic disc topographic analysis in diabetic patients. *Int Ophthalmol*. 2012; 32(6): 559-64.
229. Lung JCY, Swann PG, Wong DSH, Chan HHL. Global flash multifocal electroretinogram: early detection of local functional changes and its correlations with optical coherence tomography and visual field tests in diabetic eyes. *Doc Ophthalmol*. 2012; 125(2): 123-35.
230. Sahin SB, Sahin OZ, Ayaz T, Karadag Z, Türkyılmaz K, Aktas E, et al. The relationship between retinal nerve fiber layer thickness and carotid intima media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106(3): 583-9.
231. Ferrara D, Waheed NK, Duker JS. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 52: 130-55.
232. Ida H, Ishibashi K, Reiser K, Hjelmeland LM, Handa JT. Ultrastructural Aging of the RPE–Bruch’s Membrane–Choriocapillaris Complex in the d -Galactose–Treated Mouse. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004; 45(7): 2348-54.
233. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of Normal Peripapillary Choroidal Thickness via Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2011; 118(10): 2001-7.
234. Sánchez-Cano A, Orduna E, Segura F, López C, Cuenca N, Abecia E, et al. Choroidal Thickness and Volume in Healthy Young White Adults and the Relationships between them and Axial Length, Ammetropy and Sex. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(3): 574-583.
235. Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012; 119(12): 2572-8.
236. Margolis R, Spaide RF, Younger PW, Malek G. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(5): 811-5.
237. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular Choroidal Thickness Profile in a Healthy Population Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014; 55(6): 3532-42.
238. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular Choroidal Thickness and Volume in Normal Subjects Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011; 52(8): 4971-78.
239. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Kapoor K, et al. Three-Dimensional 1060-nm OCT: Choroidal Thickness Maps in Normal Subjects and Improved Posterior Segment Visualization in Cataract Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010; 51(10): 5260.
240. Tanabe H, Ito Y, Terasaki H. Choroid is thinner in inferior region of optic disks of normal eyes. *Retina*. 2012; 32(1): 134-9.
241. Fryczkowski AW, Sato S, Hodes B. Changes in the diabetic choroidal vasculature: scanning electron microscopy findings. *Ann Ophthalmol*. 1988; 20(8): 299-305.
242. Fryczkowski AW, Hodes BL, Walker J. Diabetic choroidal and iris vasculature scanning electron microscopy findings. *Int Ophthalmol*. 1989; 13(4): 269-79.

243. Hidayat AA, Fine BS. Diabetic Choroidopathy. *Ophthalmology*. 1985; 92(4): 512-22.
244. Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al. Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen. *Mol Med*. 1995; 1(2): 182-93.
245. Nagaoka T, Kitaya N, Sugawara R, Yokota H, Mori F, Hikichi T, et al. Alteration of choroidal circulation in the foveal region in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(8): 1060-3.
246. Melancia D, Vicente A, Cunha JP, Abegão Pinto L, Ferreira J. Diabetic choroidopathy: a review of the current literature. *Graefé's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(8): 1453-61.
247. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim J-G, Yoon YH. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(5): 3378-84.
248. Regatieri C V, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2012; 32(3): 563-8.
249. Unsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Ozdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 637-42.
250. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, Deak G, Hajnajeb B, Zhang L, et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(5): 1039-48.
251. Kim JT, Lee DH, Joe SG, Kim J-G, Yoon YH. Changes in Choroidal Thickness in Relation to the Severity of Retinopathy and Macular Edema in Type 2 Diabetic Patients. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013; 54(5): 3378.
252. McCourt EA, Cadena BC, Barnett CJ, Ciardella AP, Mandava N, Kahook MY. Measurement of Subfoveal Choroidal Thickness Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging*. 2010; 41(Suppl): S28-33.
253. Xu J, Xu L, Du KF, Shao L, Chen CX, Zhou JQ, et al. Subfoveal choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2013; 120(10): 2023-8.
254. Esmaelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping Choroidal and Retinal Thickness Variation in Type 2 Diabetes using Three-Dimensional 1060-nm Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011; 52(8): 5311-6.
255. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Type 2 Diabetes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012; 53(10): 6017-24.
256. Lakowski R. Effects of age on the 100-hue scores of red-green deficient subjects. *Mod Probl Ophthalmol*. 1974; 13(0): 124-9.
257. Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(9): 1317-24.

258. Muntoni S, Serra A, Mascia C, Songini M. Dyschromatopsia in diabetes mellitus and its relation to metabolic control. *Diabetes Care*. 1982; 5(4): 375-8.
259. Roy M, McCulloch C, Hanna A, Mortimer C. Colour vision in long-standing diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol Ophthalmol*. 1984; 68: 215-7.
260. Lakowski R, Aspinall PA, Kinnear PR. Association between Colour Vision Losses and Diabetes mellitus. *Ophthalmic Res*. 1972; 4(3): 145-59.
261. Shoji T, Sakurai Y, Sato H, Chihara E, Ishida M, Omae K. Serum low-density lipoprotein cholesterol level is strong risk factor for acquired color vision impairment in young to middle-aged Japanese men: The Okubo Color Study Report 2. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 542-7.
262. Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Hultgren S, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF. Impaired contrast sensitivity in adolescents and young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Ophthalmol*. 1994; 72(6): 668-73.
263. Moon SW, Kim H-Y, Kim S-W, Oh J, Huh K, Oh IK. The change of macular thickness measured by optical coherence tomography in relation to glycemic control in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(6): 839-48.
264. Shiragami C, Shiraga F, Matsuo T, Tsuchida Y, Ohtsuki H. Risk factors for diabetic choroidopathy in patients with diabetic retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(6): 436-42.
265. Yeung L, Sun C-C, Ku W-C, Chuang L-H, Chen C-H, Huang B-Y, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(7): 753-8.
266. Weinberger D, Kramer M, Priel E, Gatton DD, Axer-siegel R, Yassur Y. Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126(2): 238-47.
267. Nagaoka T, Yoshida A. Relationship between retinal blood flow and renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2013; 36(4): 957-61.
268. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1993; 100(6): 862-7.
269. Farias LB, Lavinsky D, Schneider WM, Guimarães L, Lavinsky J, Canani LH. Choroidal thickness in patients with diabetes and microalbuminuria. *Ophthalmology*. 2014; 121(10): 2071-3.

