



Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

"Alteraciones estructurales y funcionales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Retinopatía Diabética no proliferativa moderada"

"Structural and functional alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate non-proliferative diabetic retinopathy"

Autora

Ana Boned Murillo

Directora

Tutor: Isabel Pinilla Lozano

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Curso 2018/2019



Universidad Zaragoza

Índice

ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN	11
2.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	11
2.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	19
2.3 MANEJO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	37
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	39
HIPÓTESIS	41
OBJETIVOS	41
MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
RESULTADOS.....	51
DISCUSIÓN	67
CONCLUSIONES.....	77
BIBLIOGRAFÍA	79

ABREVIATURAS

4-LF: Estrategia de 4 niveles fijos

Ac: Anticuerpo

ADA: Asociación Americana de Diabetes

Anti-VEGF: inhibidores del VEGF

asb: Apostilbs

AV: Agudeza Visual

BCEA: Bivariate Contour Ellipse Area

BM: Membrana de Bruch

C global: Central Global

C: Central

cd: Candelas

CFNR: Capa de Fibras Nerviosas de la Retina

CI: Central Inferior

CN: Central Nasal

CS: Central Superior

CT: Central Temporal

Db: Decibelios

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMA1: Diabetes Mellitus tipo 1

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

DRI: Deep Range Image

DS: Desviación Estándar

E.S.: Equivalente Esférico

EMD: Edema Macular Diabético

ERG: Electrorretinograma

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FG: Filtrado Glomerular

FS: Estabilidad de Fijación

GAD65: Ac contra la Decarboxilasa del Ácido Glutámico

GDRPG: Global Diabetic Retinopathy Project Group

HbA1C: Hemoglobina Glicada

HDL: Colesterol de lipoproteína de alta densidad

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

HTA: Hipertensión Arterial

IE: Inferior Externo

II: Inferior Interno

ILM: Membrana limitante interna

IPL/INL: Límite entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna

IS/OS: Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores

L.A.: Longitud Axial

LDL: Colesterol de lipoproteína de baja densidad

LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo de resolución

MAIA: Macular Integrity Assessment

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

NE: Nasal Externo

NI: Nasal Interno

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIO: Presión Intraocular

PRL: Preferred Retinal Locus

RD: Retinopatía Diabética

RDP: Retinopatía Diabética Proliferativa

RNFL/GCL: Límite entre la capa de células ganglionares y de CFNR

RPE: Límite del epitelio pigmentario de la retina

SD-OCT: OCT de dominio espectral

SE: Superior Externo

SI: Superior Interno

SLO: Scanning Laser Ophthalmoscope

SS-OCT: Swept-Source OCT u OCT de barrido

TA: Tensión Arterial

TD-OCT: Time Domain OCT

TE: Temporal Externo

TI: Temporal Interno

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

-1-

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las alteraciones estructurales y funcionales de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Retinopatía Diabética Moderada.

Métodos: Realizamos un estudio descriptivo transversal unicéntrico con una serie de 128 ojos (53 ojos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con Retinopatía Diabética Moderada y 75 de sujetos sanos sin historia previa de enfermedades oculares) a los que se les evaluó mediante Tomografía de Coherencia Óptica y Microperimetría, con el fin de estudiar el espesor de las distintas capas de la retina y la sensibilidad.

Resultados: El grupo de DM2 presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al espesor de la retina frente al grupo control en las regiones SI ($p = 0,030$) y Central ($p = 0,022$) en retina total; en las áreas SI ($p = 0,001$), TI ($p = 0,002$), II ($p = 0,007$), y NI ($p = 0,020$) en el protocolo GCL+; y en el GCL++ en las áreas SI ($p = 0,002$) y TI ($p = 0,041$). Al comparar los resultados obtenidos mediante el microperímetro, el grupo de DM2 presentó diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores a excepción del sector SE. Al correlacionar ambos hallazgos, nuestros resultados mostraron una correlación negativa significativa de $-0,305$ ($p = 0,033$) de la retina total, no siendo significativa para los protocolos GCL+ ($-0,158$, $p = 0,277$) ni para GCL++ ($-0,176$, $p = 0,227$). Respecto a la correlación entre los cuadrantes internos superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS (OCT) y los umbrales de los radios de 3 y 5 grados (MAIA), no se observó una correlación significativa. También objetivamos una correlación negativa entre la MAVC y el E.S. con la sensibilidad retiniana mediante microperimetría y entre los niveles de HbA1c y la sensibilidad retiniana en las áreas IE, NE, SI, II, NI y C global ($p < 0,05$).

Conclusión: Demostramos una reducción significativa del espesor y de la sensibilidad retiniana en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Retinopatía Diabética Moderada respecto al grupo control, así como una correlación negativa entre las alteraciones a nivel anatómico del anillo central del ETDRS (OCT) y las alteraciones a nivel funcional centrales y del anillo interno del Microperímetro. Los hallazgos sugieren la existencia de una neurodegeneración con anomalías funcionales en este tipo de pacientes.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Retinopatía Diabética, Tomografía de Coherencia Óptica, Neurodegeneración.

-2-

INTRODUCCIÓN

2.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA

2.1.1. Epidemiología

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades más importantes del siglo XXI y de mayor trascendencia socio-sanitaria, superando los 500 millones de afectados en 2030 de acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido al estilo de vida sedentaria, el crecimiento de la población, el envejecimiento y la obesidad ⁽¹⁾⁽²⁾.

Entre sus complicaciones más frecuentes e invalidantes destaca la Retinopatía Diabética (RD). Aunque los datos publicados sobre la prevalencia de RD en pacientes diabéticos varían sustancialmente según los estudios, aproximadamente el 25% del total de diabéticos tienen algún grado de RD ⁽³⁾ y entre el 2-10% de los diabéticos presentan Edema Macular Diabético (EMD) Clínicamente Significativo. La incidencia de ambos problemas aumenta con la duración de la enfermedad de forma que a los 15 años de evolución el 15% de los diabéticos tendrán EMD y a los 20 años más del 90% presentarán algún grado de RD ⁽⁴⁾. Además, es más frecuente en la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) que en la de tipo 2 (DM2), que también presenta mayor riesgo de RD proliferativa (RDP), y supone un riesgo para la visión hasta en el 10% de casos ⁽⁵⁾.

La RD está considerada la causa más frecuente de ceguera en la población activa de los países industrializados, siendo el EMD la causa más frecuente de disminución de agudeza visual (AV) y la RDP la responsable de los déficits visuales más severos ⁽³⁻⁷⁾.

2.1.2. Clasificación de la DM

El concepto “diabetes mellitus” engloba un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia crónica secundaria a defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la misma o en ambas. La principal clasificación según el comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la OMS es la siguiente ⁽⁸⁾:

- **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)** (también denominada DM insulino dependiente o de inicio juvenil), que representa del 5 al 10% de casos de DM, y se caracteriza por un déficit absoluto de insulina, derivado de la destrucción de las células β productoras de insulina del páncreas. Suele presentarse con cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad en la mayoría de los casos. En otros, la hiperglucemia moderada puede cambiar rápidamente a severa y/o a cetoacidosis con la presencia de infecciones u otros factores estresantes ⁽⁸⁾. Se puede subclasificar en:

· DM1 mediada por la inmunidad (DM1A), el más frecuente, engloba sólo al 5-10% de pacientes con DM y es consecuencia de una destrucción de las células β del páncreas por mecanismos autoinmunes. Suele presentarse en niños y adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad. Este tipo de DM tiene una fuerte asociación con el tipaje Antígeno Leucocitario Humano (HLA), unido a los genes DQA y DQB, e influenciado por los genes DRB. Los marcadores de la destrucción inmune incluyen: Anticuerpos (Ac) contra las células de los islotes pancreáticos, Ac contra la insulina, Ac contra la Decarboxilasa del Ácido Glutámico (GAD65), Ac contra la tirosin-fosfatasa IA-2 y IA2 β ⁽⁹⁾. Además de la predisposición genética, están influenciados por factores ambientales todavía poco definidos, y suelen asociar otras enfermedades de base autoinmune, como puede ser la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, vitíligo, esprúe celiaco, hepatitis autoinmune, miastenia gravis o anemia perniciosa.

La destrucción de los islotes pancreáticos es muy variable de unos individuos a otros, siendo el grado de hiperglucemia, la cetoacidosis y la clínica dependiente de este grado de destrucción, y en todos ellos, en estadios finales, la secreción de insulina es nula o casi nula, como manifestación de los niveles bajos o indetectables de péptido-C en plasma.

· DM1 idiopática (DM1B): En estos pacientes, hay insulinopenia con tendencia a la cetoacidosis sin evidencia de enfermedad autoinmune siendo la etiología desconocida. No existe asociación con el HLA y los pacientes tienen episodios repetidos de cetoacidosis con grado variable de insulinopenia entre los mismos, requiriendo terapia insulínica constante ^(8,9).

- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)**. Antes denominada no insulinodependiente, engloba el 90% de casos de DM ⁽¹⁰⁾. 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 ⁽¹¹⁾.

- Otros tipos de diabetes: diabetes mellitus gestacional (intolerancia a la glucosa que aparece por primera vez durante el segundo o tercer trimestre de la gestación, es favorecida por los cambios hormonales del embarazo y la susceptibilidad genética, entre otros factores. En la mayoría de los casos la paciente recupera el estado glucémico tras la gestación), 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), la diabetes causada por fármacos (inmunosupresores, glucocorticoides...), etc ⁽⁸⁾.

2.1.2. Clasificación de la Retinopatía Diabética

La RD es una de las complicaciones crónicas más frecuentes de la DM, afectando al 15-50% de los pacientes con DM2 y casi al 90% de los DM1, alcanzando las formas severas de RD alcanzan hasta el 50 % de los pacientes DM1 ⁽⁵⁾.

La clasificación más utilizada en la práctica clínica diaria es la propuesta por un grupo de expertos del Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG), que está basada en los resultados del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Tabla 1) y proporciona una base sencilla del manejo de esta patología ^(6,12).

Tabla 13.1 Clasificación abreviada de la retinopatía diabética del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)	
Categoría/descripción	Tratamiento
Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)	
Ausencia de RD	Revisión a los 12 meses
RDNP muy leve Solo microaneurismas	Revisión de la mayoría de los pacientes a los 12 meses
RDNP leve Alguno o todos los siguientes: microaneurismas, hemorragias retinianas, exudados, focos blancos algodinosos, hasta el grado de RDNP moderada. Ausencia de anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) o arrosamiento venoso significativo	Revisión a los 6-12 meses, según la gravedad de los signos, la estabilidad, los factores sistémicos y las circunstancias personales del paciente
RDNP moderada <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias retinianas graves (más que en la fotografía estándar 2A del ETDRS: alrededor de 20 hemorragias medianas-grandes por cuadrante) en 1-3 cuadrantes o AMIR leves Puede haber arrosamiento venoso significativo en solo un cuadrante A menudo hay focos blancos algodinosos 	Revisión aproximadamente a los 6 meses Retinopatía diabética proliferativa (RDP) hasta en el 26%; RDP de alto riesgo hasta en el 8% antes de 1 año
RDNP grave Regla 4-2-1, con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias graves en los cuatro cuadrantes Arrosamiento venoso significativo en dos o más cuadrantes AMIR moderadas en uno o más cuadrantes 	Revisión a los 4 meses RDP hasta en el 50%; RDP de alto riesgo hasta en el 15% en menos de 1 año
RDNP muy grave Dos o más criterios de RDNP grave	Revisión a los 2-3 meses RDP de alto riesgo hasta en el 45% en menos de 1 año
Retinopatía diabética proliferativa (RDP)	
RDP leve-moderada Neovasos en la papila (NVP) o neovasos extrapapilares (NVE), pero sin alcanzar los criterios de alto riesgo	Tratamiento en función de la gravedad de los signos, la estabilidad, los factores sistémicos y las circunstancias personales del paciente, como fiabilidad para acudir a las revisiones. Si no se trata, revisión antes de 2 meses
RDP de alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> NVP mayores que los de la fotografía estándar 10A del ETDRS (aproximadamente 1/3 del área papilar) Cualquier NVP con hemorragia vítrea NVE mayor de 1/2 área papilar con hemorragia vítrea 	Se recomienda el tratamiento; véase el texto Debe realizarse inmediatamente cuando sea posible, incluso el mismo día si el paciente acude con síntomas y se visualiza bien la retina
Oftalmopatía diabética avanzada Véase la descripción en el texto	Véase el texto

Tabla 1: Clasificación abreviada de la retinopatía diabética según el ETDRS. Tomada de: Kanski J, Bowling B. Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático. 8ª ed. España: Elsevier; 2016 ⁽¹³⁾.

2.1.3. Factores que influyen en el desarrollo de RD

Se han identificado diversos factores de riesgo en relación con el desarrollo de complicaciones diabéticas ⁽¹⁴⁾. Entre ellos destaca la duración de la diabetes, que tiene más valor predictivo para la enfermedad proliferativa que para la maculopatía ⁽¹³⁾. En pacientes diagnosticados de la enfermedad antes de los 30 años, la incidencia de RD al cabo de 10 años es del 50%, y tras 30 años alcanza el 90% ^(4,6).

Otros factores serían el mal control de la diabetes (además, un valor elevado de Hemoglobina Glicada (HbA1c) se asocia a mayor riesgo de RDP), la hipertensión arterial (HTA) (especialmente en DM2 con maculopatía), la nefropatía, la dislipemia o el tabaquismo ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, el buen control glucémico, la ausencia de clínica y factores bioquímicos han demostrado su papel protector contra las complicaciones a largo plazo, pudiendo prevenir o retrasar la aparición o progresión de la retinopatía a corto plazo ⁽¹⁴⁾.

2.1.4. Etiopatogenia

Respecto a la etiopatogenia de la RD, la teoría más aceptada respecto a esta pérdida de visión es la atribuida a cambios microvasculares en la retina (teoría microvascular), describiéndose la hiperglucemia crónica como principal responsable de dicha microangiopatía a nivel de arteriolas, precapilares, capilares y vénulas de la retina ^(13, 14,17). Se desencadenan cambios bioquímicos, como la glicación de las proteínas tisulares y la síntesis de polioles a partir de glucosa, que conllevan alteraciones en la permeabilidad vascular (causante del EMD) y alteraciones hemorreológicas, que provocan microaccidentes vasculares con obstrucciones, isquemia e hipoxia que dan lugar a formas isquémicas y proliferativas, con la formación de *shunts* arteriovenosos y neovascularización (responsables de hemorragias vítreas, glaucoma neovascular y desprendimiento de retina traccional) ^(3,6,18). También se han identificado diversas sustancias inhibitoras y estimulantes de la angiogénesis; entre las que destaca el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ^(6,13,16).

Sin embargo existe otro modelo fisiopatológico menos investigado, la teoría neurodegenerativa, según la cual, los cambios inducidos por la apoptosis de múltiples células neuronales y gliales, incluyendo células ganglionares, amacrinas, horizontales fotorreceptores y células de Müller resultan en una pérdida neuronal progresiva secundaria a la atrofia y degeneración de las capas nuclear interna y plexiforme interna, que explicarían los cambios que preceden a los cambios microvasculares ^(12,17,19,20). El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), debido a la reducción de la densidad vascular y la concentración mitocondrial a dicho nivel condiciona una menor resistencia al estrés metabólico y el daño oxidativo demostrado en algunos estudios apoya la teoría de la neurodegeneración retiniana precoz previo a la aparición de daños detectables a nivel oftalmoscópico de RD ^(12,21). De hecho, algunos datos como la disminución significativa de la sensibilidad retiniana periférica y el adelgazamiento de la CFNR sugieren que el daño neuronal estaría más relacionado con la propia Neuropatía Diabética que con la vasculopatía ⁽²²⁾.

De esta forma, estos cambios explicarían las pérdidas visuales que ocurren en fases precoces de la enfermedad, previos a la aparición de la RD ^(23,24).

2.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad, tanto el diagnóstico de confirmación de la RD como el de progresión, se basan en la combinación de pruebas estructurales y funcionales.

Una evaluación somera de la funcionalidad visual puede realizarse mediante la evaluación de la AV, test de sensibilidad al contraste y la visión cromática ^(17,18). Sin embargo, se sabe que los resultados aportados por estas pruebas tienden a subestimar el nivel real del deterioro visual ^(12,25). Las alteraciones morfológicas y funcionales causadas por la neurodegeneración retiniana antes del inicio de la clínica vascular no pueden detectarse mediante un examen clínico con AV, dado que esta no se verá afectada hasta que la enfermedad haya progresado tras un largo periodo de alteraciones estructurales ⁽²⁶⁾. Por tanto, se precisan otras técnicas capaces de detectar de forma precoz estos cambios, dado que un diagnóstico precoz nos aportaría la posibilidad de reducir el riesgo de pérdida visual.

Un estudio electrofisiológico nos aporta un primer análisis de la arquitectura retiniana, ya sea mediante electroretinograma (ERG) o electrooculograma ⁽¹⁷⁾, y mediante el ERG multifocal y la perimetría podemos detectar las alteraciones retinianas localizadas ⁽²⁷⁾. Otras pruebas son la evaluación del calibre de la vascularización retiniana, la medición del flujo sanguíneo, microperímetro SLO (Scanning Laser Ophthalmoscope) ^(28,29) y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ^(6,17,28-31).

Ninguna de estas modalidades nos permite correlacionar las alteraciones morfológicas de la RD con la pérdida visual. La microperimetría y ERG multifocal sí que correlacionan los cambios a nivel morfológico con aquellas funcionales ^(20,22,25,27).

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

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva y de alta resolución que obtiene imágenes de la retina y el nervio óptico que recrean la morfología tisular, semejantes a un corte histológico de la retina in vivo y en tiempo real, así como la cuantificación de forma exacta los espesores de la retina, la mácula y la CFNR de manera inocua para el paciente (30,31).

Los sistemas iniciales *Time Domain* (TD-OCT) utilizaban un láser de longitud de onda de 800 nm, y lograban realizar cortes de la retina en dos dimensiones con una resolución de hasta 10-18 μm ; posteriormente, los sistemas denominados de dominio espectral, *Fourier Domain* o *Spectral Domain* (SD-OCT), incorporan un láser de 840 nm y usan un espectrofotómetro de alta velocidad en lugar de un fotorreceptor para la detección de frecuencias, que permite registrar señales débiles con más eficacia, captar datos con mayor rapidez y resolución, y representar imágenes tridimensionales con resoluciones de un rango entre 6 y 2 μm (28).

Actualmente, los nuevos sistemas *Swept Source OCT* (SS-OCT o de barrido), con mayor en la resolución y velocidad de exploración, utilizan fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) que consiguen superar la gran reflectividad del epitelio pigmentario y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular, que se detecta mediante un fotómetro (28). Uno de estos dispositivos es el *Deep Range Image* (DRI) Triton, SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) (Figura 1), que posee una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas SD-OCT, con una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente, y utilizan un láser con una longitud de onda de 1050 nm (en contraste con 840 nm en los sistemas de dominio espectral), logrando una mayor resolución y gran penetración tisular, que 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 (29). Además, posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo (32).



Figura 1: Dispositivo Swept Source OCT DRI OCT Triton (Eye Care, TOPCON). Tomada de: DRI OCT Triton Handbook - Second Edition.

La morfología de las capas retinianas mostradas en la OCT representa las propiedades ópticas de los tejidos, y no a los tejidos en sí, puesto que diferentes tejidos pueden estar representados por el mismo color. Los datos analizados son comparados con datos pertenecientes a una base de datos normalizada, de forma análoga a como lo hace los SD-OCT, y se representan según un código cromático. Así, las imágenes se presentan en escala de colores o de tonos grises (al igual que la SD-OCT), donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad, implicando una reflectividad alta un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, lípidos, fibrosis, infiltrados, pigmento) y una reflectividad baja poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (edema, acúmulo de fluidos, cavidades) (Figura 2) ^(31,33).

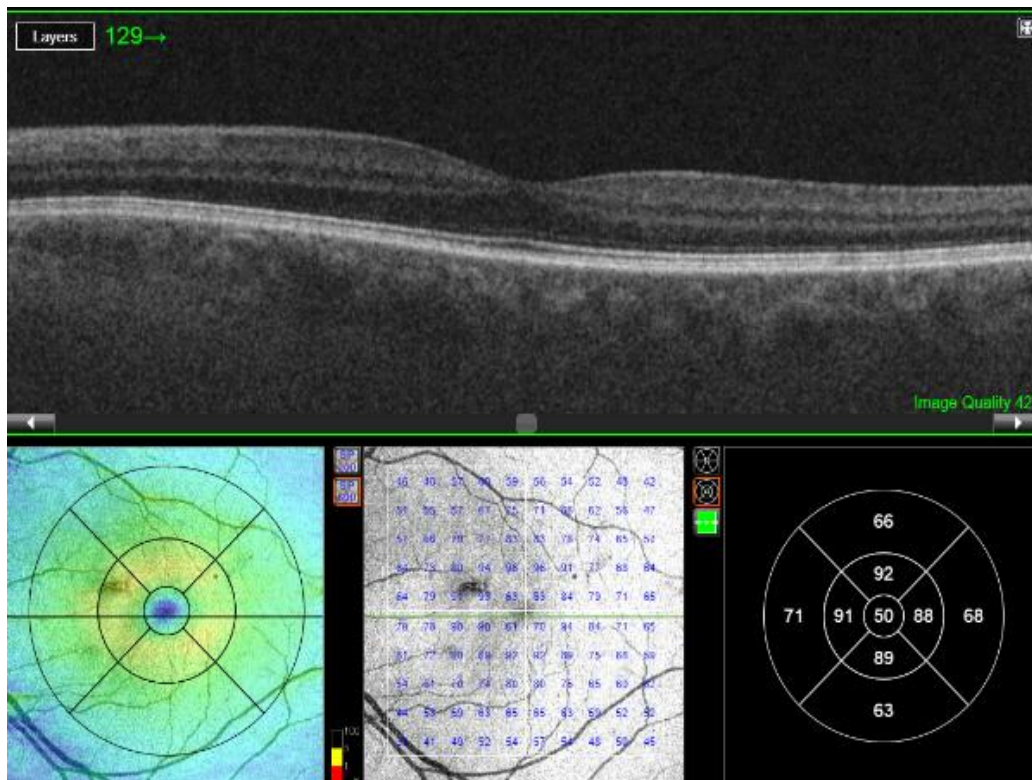


Figura 2. Imágenes con SS-OCT DRI-Triton de un ojo normal.

El estudio macular se realiza mediante diferentes protocolos de escaneo, que realizan hasta un total de 37 cortes en el área macular, obteniendo en nueve regiones de espesor macular, similares a aquellas descritas en el ETDRS (en la que el área central tiene 1 mm de diámetro y centrado en la fóvea, el anillo interno tiene 3 mm de diámetro y está dividido a su vez en zona temporal, superior, nasal e inferior. El anillo externo tiene 6 mm de diámetro y también se subdivide igualmente en cuatro ^(33,34)).

El sistema de OCT Triton lleva integrado el Topcon Advanced Boundary Software[®], que realiza un estudio de segmentación, siendo 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 (Figura 3):

1. ILM: Membrana limitante interna.
2. RNFL/GCL: Límite entre la capa de células ganglionares y de CFNR.
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.

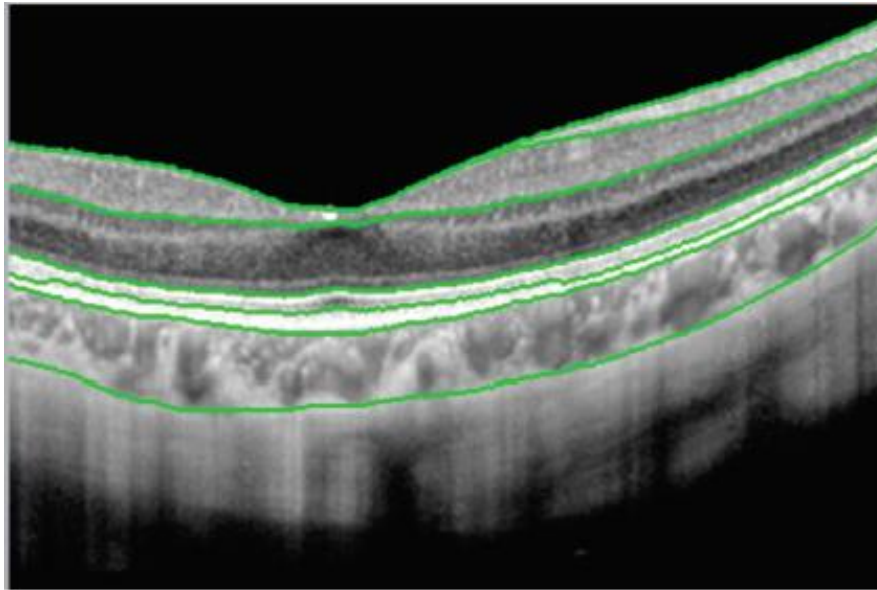


Figura 3: Imagen que muestra la segmentación de las capas de la retina por OCT, apreciándose las siete líneas de la retina tomada con el OCT DRI-Triton y segmentada con el Topcon Advanced Boundary Software®.

A partir de las siete líneas definidas, el software delimita las capas de las cuales extrae el espesor, tanto para la rejilla del área macular como para los sectores del área peripapilar (Figura 4) ^(32,34):

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.

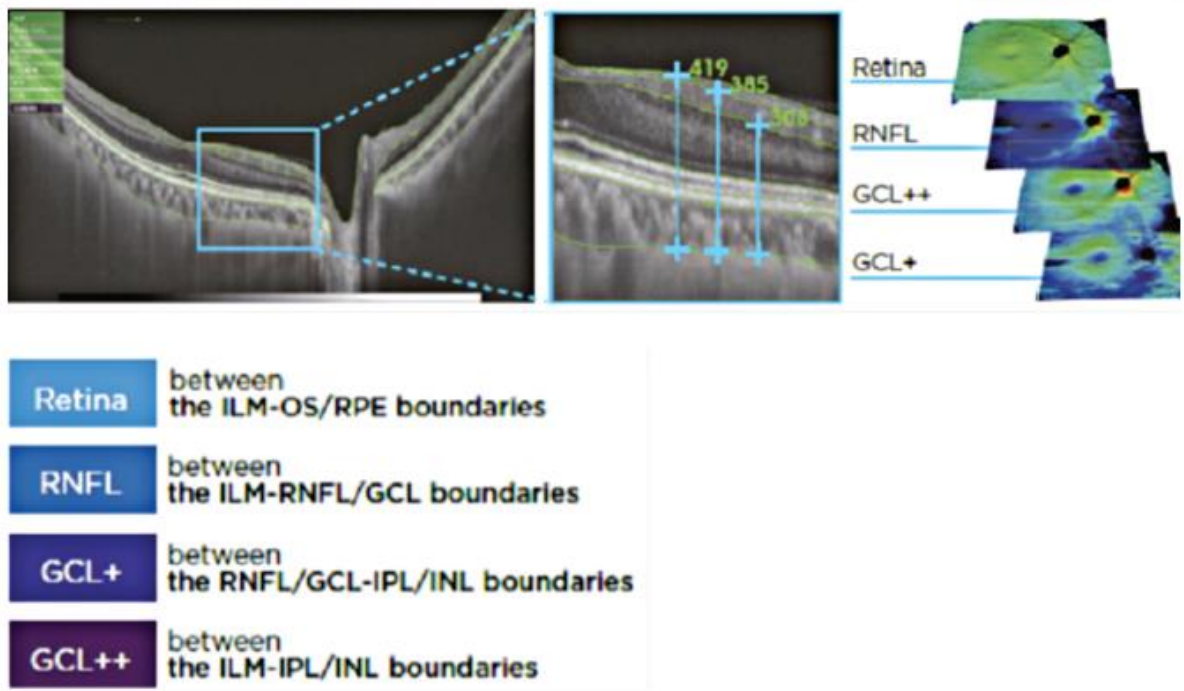


Figura 4: Capas de la retina delimitadas mediante el software de segmentación de SS-OCT®. Tomada de: DRI OCT Triton Handbook - Second Edition.

2.2.2. MICROPERIMETRÍA

El término microperímetro, también conocido como perimetría de fondo, correlaciona la morfología retiniana con su función. A pesar de su denominación, el tamaño del estímulo y el área de extensión del campo de visión medido puede ser similar al medido por el campo visual estándar.

Los microperímetros, al combinar la imagen del fondo de ojo, un mapa de la sensibilidad retiniana y un análisis de la fijación en una sola prueba, se están convirtiendo rápidamente en un método esencial para detectar, describir y seguir patologías que afectan al área macular, utilizándose en pacientes con baja visión, enfermedades de la retina y también en glaucoma ^(31,35).

Una de las principales ventajas de la microperimetría frente al campo visual o perimetría convencional es la posibilidad de la localización y estabilidad de la fijación retiniana en paciente con fijación excéntrica o extrafoveal secundaria al compromiso macular, eliminando así los errores causados por pérdidas de fijación ⁽³⁵⁾. Del mismo modo, permite la localización y cuantificación del umbral retiniano en lesiones retinianas pequeñas y discretas (como en la neovascularización coroidea, drusas, exudados, áreas de edema retiniano) ⁽²⁵⁾.

También supera la limitación de la perimetría convencional en pacientes con baja AV, en los que es insensible a los escotomas muy pequeños ($<5^\circ$), no permitiendo una identificación precisa del tamaño, forma y profundidad de los mismos ^(36,37).

Con la microperimetría se puede ver en tiempo real la retina bajo examen con luz infrarroja y proyectar un estímulo de luz definido sobre un punto individual seleccionado por el examinador, obteniendo la respuesta funcional del área seleccionada, al estar dicha luz relacionada únicamente con los puntos anatómicos previamente seleccionados y ser independiente de la fijación y de cualquier otro movimiento ocular ^(23,31,38).

- Aplicaciones

-Degeneración macular asociada a la edad avanzada (DMAE atrófica y neovascular): detección de la localización y estabilidad de la fijación (foveal y extrafoveal); cuantificación de las características del escotoma; cuantificación longitudinal del impacto funcional de cualquier tratamiento en localizaciones retinianas específicas.

-EMD: evaluación del impacto funcional de los diferentes grados de edema macular; comparación de los valores funcionales con los datos del OCT; así como evaluación de los efectos de las diferentes modalidades del tratamiento láser en la función macular.

-Trastornos de la interfase vítreo-retiniana: comparación de la función macular con los datos del OCT; capacidad pronóstica de los datos de la microperimetría de los resultados de la cirugía vítreo-retiniana.

-Cualquier maculopatía que precise evaluación funcional detallada, como la maculopatía miópica, distrofias retinianas, retinopatías tóxicas destacando la toxicidad por antipalúdicos de síntesis, coriorretinopatías inflamatorias, etc.

-Pacientes con baja visión o glaucoma: cuantificación de la localización y estabilidad de la fijación, planificación del programa de rehabilitación visual y evaluación de los resultados ^(25,39).

-Tipos de microperímetro

- Optos OCT SLO (SLO; Rodenstock, Ottobrunn, Alemania) o láser de barrido: fue la primera técnica utilizada para obtener un mapa de sensibilidad retiniana en relación con la funduscopia en pacientes con cualquier grado de AV o fijación. Actualmente ya no está comercializado y permitía realizar un examen completo automático para valorar exactamente los mismos puntos de la retina evaluados durante la microperimetría de base ^(25,31,40).

- OCT/SLO (OPKO, Miami, FL, EEUU): este dispositivo combina un SD-OCT con sistema de SLO con un microperímetro ^(25,40).

- MP1 (MP1; Nidek Technologies Inc., Padua, Italia): dispone de una cámara fundoscópica infrarroja con 45° de campo de visión, de resolución 768x576 píxeles a 25 Hz. La perimetría se realiza con una pantalla de cristal líquido controlada por software ^(25,40).

A diferencia del SLO, presenta un modelo de software eye-tracking que sigue los movimientos del ojo con respecto al marco inicial de forma que compensa automáticamente los movimientos oculares durante el examen, basándose en el cálculo de los desplazamientos horizontales y verticales relativos a la posición de referencia tomada al comienzo del examen, con una frecuencia de 25 Hz (cada 40 ms), de forma que si se pierde la localización de la retina, se activa una señal acústica para alertar al examinador de la pérdida del control de la fijación del sujeto ⁽⁴⁰⁾.

Además, permite realizar un examen de seguimiento automático, cuantificando el umbral retiniano exactamente sobre los mismos puntos retinianos evaluados durante el examen de base (incluso si la fijación cambia durante el tiempo de seguimiento). Permite realizar una microperimetría estática (la más utilizada) o una microperimetría cinética ⁽²⁵⁾.

El estímulo utilizado, de acuerdo con el tamaño standard de Goldmann, puede variar desde I (6,5 min/arc) a V (104 min/arc), siendo Goldman III el más frecuentemente utilizado en la microperimetría por su alta confiabilidad. La duración de cada estímulo varía de 100 a 2000 ms, la intensidad varía de 0 a 20 dB y el sistema ofrece distintas opciones para el marco de fijación (target fixation), siendo modelo estándar una cruz de 1°, de 100 apostilbs (asb), de color roja, que además puede variar de grosor, de color y de tamaño (0,3° a 20°) puede ser modificado por otros, de forma que, conforme más grande sea dicho marco, más anchos e irregulares serán los movimientos de la fijación y el perfil de la misma ⁽²⁵⁾.

- Macular Integrity Assessment (MAIA, CenterVue, Padua, Italia): este nuevo microperímetro de tercera generación, utiliza como fuente de luz un diodo infrarrojo super-luminiscente de longitud de onda 830 nm, con un máximo nivel de iluminación predeterminado por la fuente del láser obteniendo una imagen del fondo de ojo en blanco y negro con una resolución de 1024x1024 píxeles a 36° ⁽³⁵⁾ (Figura 5).



Figura 5: Imagen de Microperímetro MAIA. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

Durante la realización del examen, el paciente debe fijar un estímulo central o estímulo de fijación, el cual consiste en un círculo rojo con un diámetro de 1° . Mientras el sujeto mantiene la mirada en este estímulo de fijación, van a ir proyectándose en distintas posiciones (superior, inferior, nasal y temporal) los estímulos de medida. El patrón de proyección de estos puntos viene predeterminado por el instrumento en una estrategia estándar formada por 37 puntos distribuidos en tres círculos concéntricos de 12 puntos cada uno además del punto central, con un tiempo de proyección de 200 ms. Además, este patrón puede ser modificado por el examinador, añadiendo o quitando posiciones manualmente para personalizar las distintas regiones de la retina a evaluar ⁽³⁵⁾.

Así, el paciente deberá detectar el estímulo luminoso en las distintas posiciones sin desplazar la mirada del estímulo de fijación central, presionando un pulsador que registra su respuesta. Estos estímulos de medida son proyectados con distintas luminancias, por lo que habrá estímulos que serán fácilmente detectables por el sujeto y otros que se encuentren por debajo de su umbral de detección, y que por tanto no serán detectados.

Existen dos tipos de examen en función de la estrategia mediante la cual se van a ir definiendo las luminancias de los estímulos: el Fast Exam o examen rápido, que consiste en la presentación del estímulo de máxima intensidad en las distintas posiciones del patrón para detectar aquellas regiones de la retina que responden a la luz y aquellas que no, con una duración menor al examen completo y sirve para detectar el deterioro de la retina en aquellos casos en los que existe un daño profundo o la colaboración del sujeto impide la realización de un examen completo fiable; y el Expert Exam o examen completo, que está basado en una

estrategia en forma de escalera (4-2), presentando en primer lugar los estímulos de mayor luminancia para asegurarse de que el sujeto los puede detectar de forma que, cuando la respuesta del sujeto indica que el punto no es detectado, el instrumento aumenta la intensidad del estímulo, mientras que cuando se detecta, el instrumento reduce la intensidad.

El microperímetro MAIA analiza la función retiniana mediante la combinación de tres técnicas diferentes: la imagen de la retina, análisis de la sensibilidad y el análisis de la fijación.

1 - Imagen de la Retina: incorpora un sistema de SLO, tecnología confocal de alta resolución para la visualización del fondo de ojo y localización de posibles anomalías (Figura 6), al presentar los estímulos al paciente en su retina y no en su campo visual. No precisa la utilización de un flash ni la dilatación pupilar del paciente, pudiendo tomarse las imágenes incluso en presencia de opacidades como una catarata ⁽³²⁾.

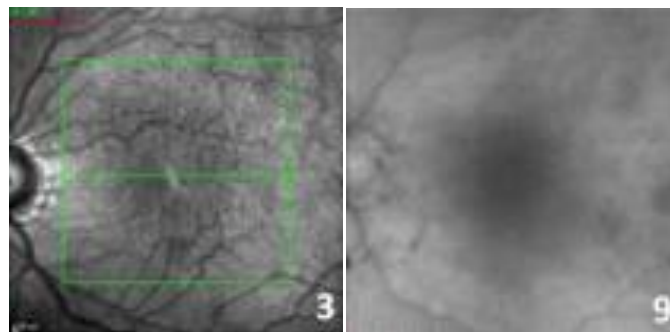


Figura 6: Imagen retiniana obtenida mediante el sistema SLO. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

2 - Examen Sensibilidad: se basa en la medida del umbral incremental de luminancia, es decir, la mínima cantidad de luz necesaria para que el ojo pueda detectar un estímulo luminoso sobre un fondo. El examen estándar cubre un área de 10° de diámetro con 37 puntos de medición, proyectando estímulos luminosos creados con un LED blanco directamente sobre la superficie de la retina. El tamaño del estímulo es de 26 minutos de arco y está predeterminado como Goldmann tipo III, suficientemente pequeño como para obtener información

detallada del campo visual a la vez que suficientemente grande como para poder ser identificado con facilidad por el paciente. El estímulo que se presenta al paciente es atenuado en rangos de 0 a 36 dB ⁽³²⁾.

Con el fin de medir la sensibilidad retiniana mínima de un área específica, el estímulo se proyecta en el mismo punto en varias ocasiones con diferentes intensidades de luz siguiendo una "estrategia de proyección" (Figura 7). Existen tres tipos: la estrategia de umbral completa 4-2, de 5,5 minutos de duración, es la más utilizada, y aumenta la intensidad del estímulo en 4 dB progresivamente hasta que este es detectado y posteriormente se reduce en 2 dB hasta que este no es detectado de nuevo; la estrategia de 4 niveles fijos (4-LF), de 2,5 minutos de duración, se utiliza en pacientes con patología retiniana conocida, proyectando 4 estímulos de diferentes intensidades (25 dB, 15 dB, 5 dB y 0 dB) y realiza una evaluación rápida que clasifica la sensibilidad retiniana en "buena", "media", "mala" o "con escotoma"; y por último, la estrategia búsqueda de escotoma (scotoma finder), de 1,5 minutos de duración, diseñada para pacientes con una afectación visual central severa para obtener información de la progresión de la zona "ciega" mediante la proyección de estímulos de 0 dB 27, ⁽³⁹⁾.

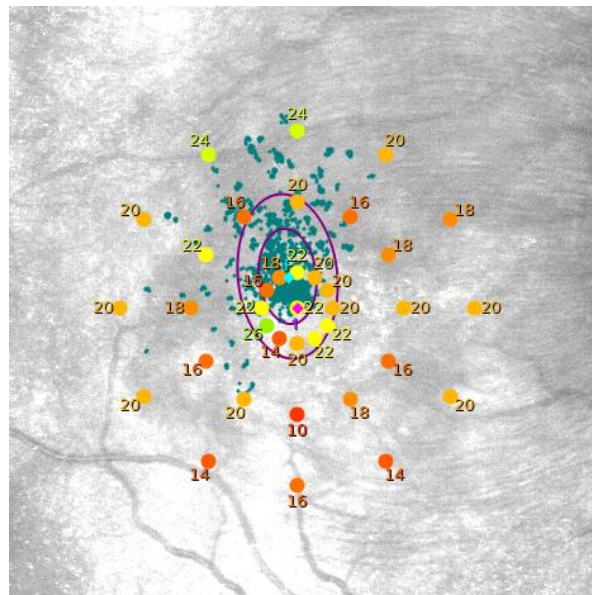


Figura 7: Ejemplo de microperimetría donde se muestra la sensibilidad macular en un paciente afecto de Retinopatía Diabética Moderada, en el que se aprecia una pérdida de sensibilidad retiniana.

En la perimetría, la luminancia del estímulo se mide en asb, unidad absoluta equivalente a $0,3183 \text{ cd/m}^2$, que se representa mediante una escala de decibelios, una escala relativa que depende de la máxima intensidad que el microperímetro es capaz de emitir, no estando por tanto estandarizada. Es una escala logarítmica invertida, de 0 a 360 dB (400 a 4 asb respectivamente) donde 0 dB es el estímulo más luminoso que puede producirse y que se representa mediante un código de colores donde "verde" representa valores normales, "amarillo" aquellos sospechosos, "rojo" valores anormales y "negro" escotomas (Figura 8).

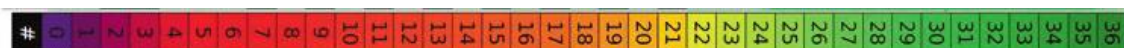


Figura 8: Escala de dB MAIA. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

La iluminación de fondo es de $1,27 \text{ cd/m}^2$ (4 asb) y la máxima luminancia generable es de $318,47 \text{ cd/m}^2$ (1000 asb).

3 - Examen de Fijación: La fijación consiste en tratar de focalizar visualmente un punto seleccionado y alinear ópticamente un área funcional de la retina con el mismo. El área utilizada para fijación es la fovea en sujetos sanos, mientras que en pacientes con patología que afecta a la retina central, debido al deterioro de la fijación y desarrollo de la denominada "visión excéntrica", se utilizan regiones extrafoveales ⁽³⁹⁾.

El área retiniana donde se centra la fijación se denomina puntos preferentes retinianos (Preferred Retinal Locus - PRL). El examen de fijación del MAIA nos proporciona información sobre la posición de los PRL del paciente, realizando un análisis de la fijación antes y durante la realización del examen perimétrico. Al comienzo del examen, el instrumento invierte los primeros 10 segundos en calcular la localización del PRL del paciente, obteniendo 250 puntos de localización mientras el paciente presta atención, únicamente, al estímulo de fijación central, cuya localización se denomina High-PRL o PRL inicial, y es utilizado como referencia para el alineamiento durante la prueba.

Al final del examen perimétrico, se realiza una segunda estimación de la localización del PRL, esta vez incluyendo todas las coordenadas X e Y de los puntos de fijación registrados durante la realización del examen perimétrico, y que

recibe el nombre de Low-PRL o PRL final. La posición de este PRL es donde se centra la Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA), es decir, es el baricentro de las coordenadas X e Y (Figura 7).

El PRL High se obtiene mientras el sujeto mantiene su máxima atención exclusivamente en la observación del estímulo central, en el caso del PRL Low el sujeto se encuentra realizando el examen perimétrico, por lo que su atención sobre el punto de fijación central se verá distraída por las respuestas del examen (35,36).

Así, además de corregir las pérdidas de fijación mediante EyeTracking, se realiza un rastreo de los movimientos oculares de 25 veces/segundo proporcionan las coordenadas espaciales de los movimientos de fijación producidos durante el examen que se vuelcan sobre la imagen obtenida por SLO, representando cada movimiento con un punto y configurando la nube de puntos de fijación del paciente el PRL.

Podemos realizar dos tipos de análisis de la fijación: en primer lugar, el análisis de la estabilidad de fijación a partir de los Índices P1 y P2, que representan el porcentaje de puntos de fijación respecto al total que se encuentran dentro de un círculo de 1° y 2° de radio respectivamente y en función de cuyos valores clasificará la estabilidad de fijación en estable, si $P1 > 75\%$, relativamente inestable si $P1 < 75\%$ y $P2 > 75\%$ (Figura 9), o inestable si $P2 < 75\%$; y en segundo lugar el análisis del área de una elipse que contiene todos los puntos de fijación, la BCEA, que se calcula teniendo en cuenta dos desviaciones estándar (DS) conteniendo el 63% (BCEA63 o elipse menor) y el 95% (BCEA95 o elipse mayor) de los puntos de fijación (39,41) (Figura 10).



Figura 9: Representación de la Estabilidad de Fijación y clasificación clínica en función de estos valores. En este caso, el valor de los índices P1 y P2 es proporcionado. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

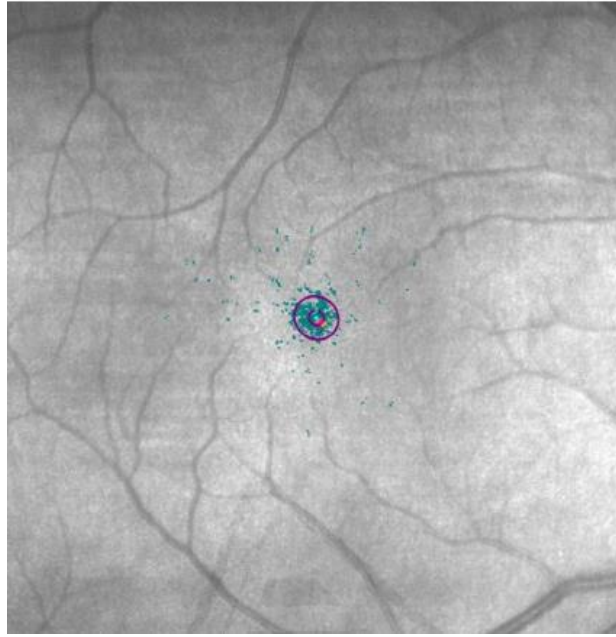


Figura 10: Representación del BCEA, en el que las elipses representan la BCEA95 y BCEA63. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

Por otro lado, también obtenemos información sobre los ejes mayor y menor de BCEA63 y BCEA95, que son utilizados para cuantificar la dispersión de puntos de fijación en dos direcciones principales, perpendiculares entre sí, la horizontal y la vertical y nos proporciona un ángulo para ambas elipses que nos indica la dirección a la que están orientadas (Figura 11).

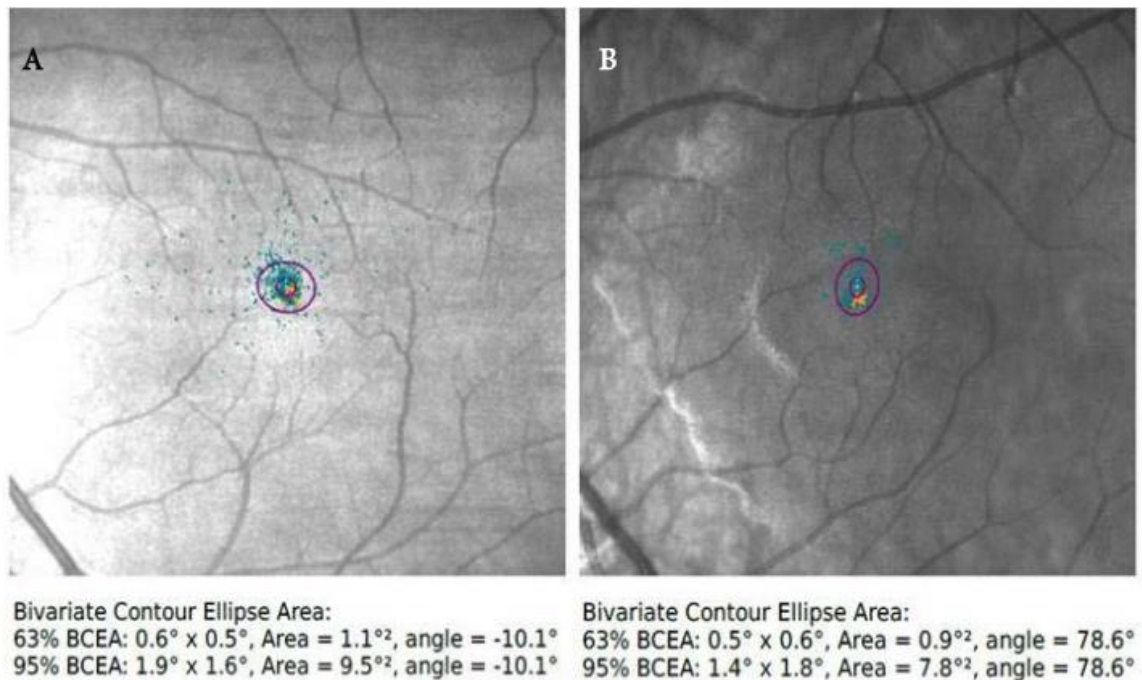


Figura 11: Representación de los BCEA de dos sujetos diferentes, con los valores del eje mayor y menor, el área total y el ángulo para BCEA63 y BCEA95. En la imagen de la izquierda (A) se observa una orientación predominantemente horizontal de la elipse, mientras que la imagen de la derecha (B) muestra una orientación predominantemente vertical. Tomado de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

El microperímetro MAIA dispone además de un sistema de Entrenamiento de la Fijación (MAIA Auditory Biofeedback Feature) que permite seleccionar por parte del examinador la nueva localización de la fijación retiniana mediante la utilización de señales visuales y sonoras, pudiendo utilizarse como terapia en pacientes con visión excéntrica, al entrenar a pacientes con escotoma central e inestabilidad de fijación para utilizar una localización específica de la retina con mejores características funcionales, modificando el punto retiniano de preferencia (el punto de fijación extrafoveal) aproximándolo al punto de fijación foveal, mejorando así su calidad visual en diversas habilidades (como la lectura rápida) gracias a su visión residual e incrementar la estabilidad de fijación ^(25,32,34).

Otras variable a medir es el Análisis de la Integridad Macular (Macular Integrity) que, a partir de los resultados de sensibilidad, obtiene un Índice de Integridad Macular mediante un valor numérico que nos permite determinar la probabilidad

de que los resultados del paciente sean secundarios al deterioro de la sensibilidad normal asociada a la edad si la pérdida es inferior al 40%, sospechosos si la pérdida se encuentra entre el 40 y 60%, o como patológicos (aquellos debidos a la DMAE y otras patologías de la retina central) cuya pérdida es mayor al 60% al comparar con los valores normales ajustados por edad del paciente (Figura 12). No se correlaciona con la severidad de la enfermedad y no existe una relación directa con el valor umbral promedio (dB), pudiendo ser este normal con una integridad macular alterada.



Figura 12: Representación del Análisis de la Integridad Macular, que se encuentra dentro de los valores normales. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

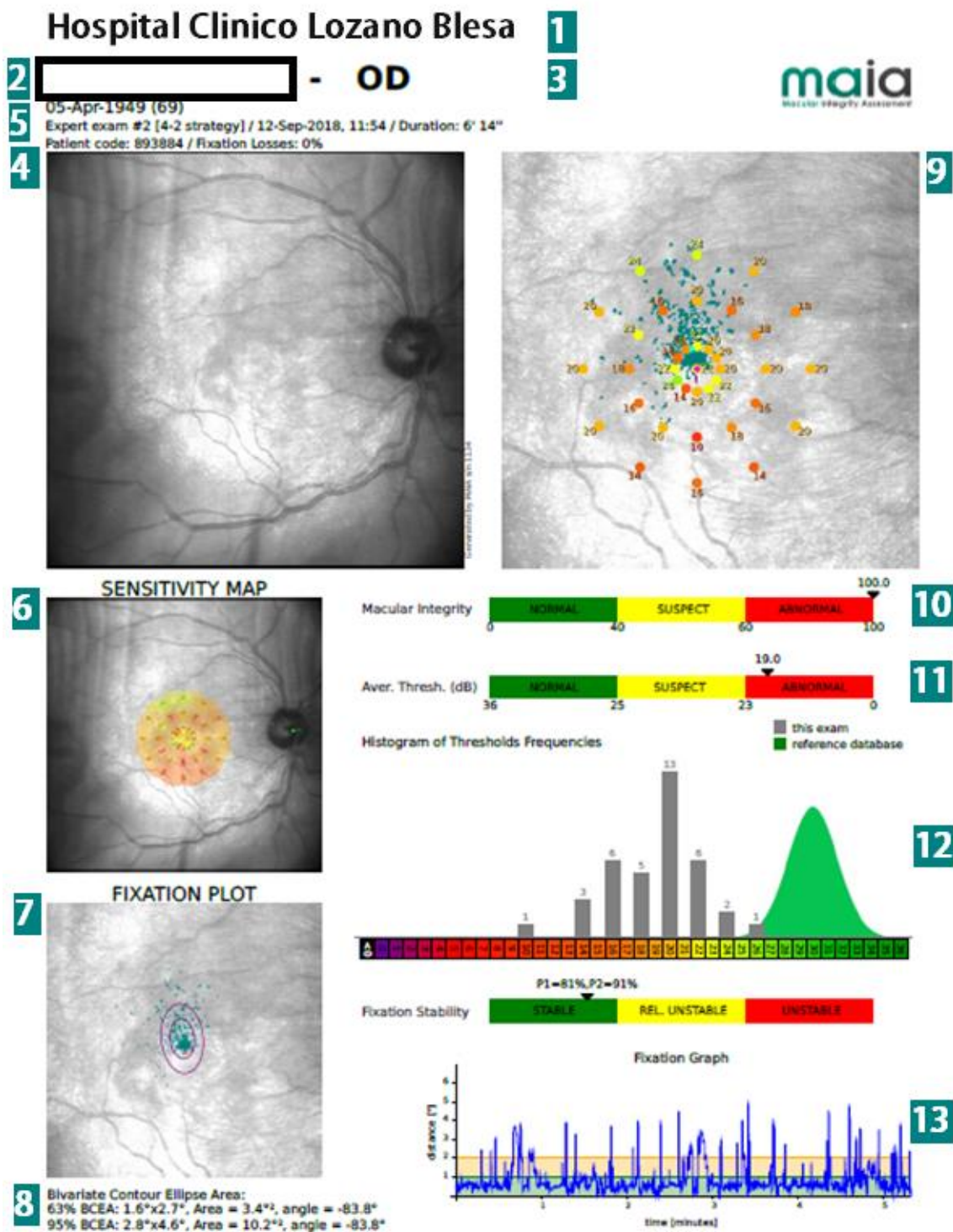


Tabla 2: Variables análisis MAIA- 1) Identificación del Hospital, 2) Información del paciente, 3) Ojo examinado, 4) Imagen SLO del fondo de ojo, 5) Información de la prueba, 6) Interposición del mapa de la sensibilidad retiniana sobre la imagen del fondo SLO, 7) Nube de punto de fijación sobre imagen de fondo SLO e identificación del PRL, 8) Índices Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA) 9) Valores de sensibilidad retiniana (dB) y PRL sobre la imagen de fondo de SLO, 10) Índice de Integridad Macular, 11) Escala colores de Promedio Umbral, 12) Histogramas de valores umbrales (gris) comparados con la distribución normal (verde), 13) Gráfica de Fijación describiendo la amplitud de los movimientos oculares vs tiempo.

2.3 MANEJO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento médico de la diabetes es esencial en esta patología. Debe llevarse a cabo un adecuado control de la glucemia, manteniendo cifras de glucemia preprandial, antes de acostarse y de HbA1c dentro de los límites recomendables ⁽⁴²⁾. También es fundamental el control de la TA, siendo una TA $\geq 140/90$ mmHg un factor de riesgo muy importante; así como la dislipemia, controlando cifras de colesterol LDL, triglicéridos y colesterol HDL ⁽⁶⁾.

Debe fomentarse la educación del paciente, también respecto a la necesidad de acudir a las revisiones y control de otros factores de riesgo (como la HTA y la dislipemia) para conseguir los mejores resultados visuales, ya que un buen manejo de la RD implica la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer pérdida visual antes de que ocurra un daño irreversible ^(12,13).

El láser sigue siendo un arma básica para el tratamiento de las complicaciones oculares de la diabetes. Puede llevarse a cabo mediante Fotocoagulación láser focal (y en rejilla), en caso de edema macular, o bien mediante Panfotocoagulación retiniana, en caso de proliferación vascular e isquemia extensa. El tratamiento con láser del EMD ha dejado de ser el gold estándar para dar paso al tratamiento con inyecciones con inhibidores del VEGF (anti-VEGF), eficaces en el tratamiento del edema macular, al disminuir la permeabilidad vascular secundaria a la secreción del VEGF, reduciendo el grosor macular, consiguen mejores resultados visuales que el tratamiento láser y enlentecen la progresión de la isquemia macular así como la progresión de RD en pacientes diabéticos ^(2,13).

-3-

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La Retinopatía Diabética constituye un importante problema de salud pública cuya frecuencia ha ido en aumento debido al incremento del riesgo a desarrollar esta enfermedad, constituyendo la causa más frecuente de ceguera en la población activa de los países industrializados ⁽¹⁾.

Actualmente en la práctica clínica habitual nos basamos fundamentalmente en los valores de AV y espesor macular medido con OCT para establecer la necesidad de tratamiento de los pacientes con RD y desestimamos otras variables de funcionalidad retiniana como los cambios que pudieran producirse en la sensibilidad macular y al contraste. Sin embargo, aunque no percibamos cambios en AV y en OCT puede que sí haya cambios a nivel funcional que alteren la sensibilidad y funcionalidad macular.

Las OCTs de alta resolución han permitido identificar diversas alteraciones estructurales relacionadas con los resultados funcionales en estos pacientes. Sin embargo, en ocasiones los cambios funcionales pueden detectarse en fases precoces de la enfermedad. La microperimetría permite evaluar la sensibilidad retiniana, poniéndolo en relación con los datos estructurales obtenidos mediante OCT, constituyendo un método para la evaluación del daño neuroretiniano precoz en esta patología en la práctica clínica ⁽²⁰⁾.

Con estos antecedentes, nuestro estudio pretende evaluar si existe una afectación en la sensibilidad retiniana de pacientes DM2, con Retinopatía Diabética Moderada sin Edema Macular Diabético, mediante Microperimetría en relación con los datos estructurales obtenidos mediante OCT, incluyendo espesor retiniano total, CFNR y de células ganglionares, y compararla con sujetos sanos,

constatando la utilidad de la microperimetría como método para la evaluación del daño neurorretiniano en esta patología en la práctica clínica.

Los resultados derivados del estudio de las alteraciones funcionales y estructurales a nivel retiniano en pacientes diabéticos con Retinopatía Diabética Moderada pueden suponer un avance en la detección precoz de alteraciones funcionales y anatómicas en pacientes diabéticos, ofreciendo una oportunidad de detectar de forma inicial el daño neuronal secundario a esta patología, reduciendo así la incidencia de las complicaciones, y brindando la posibilidad de un abordaje precoz, una mejora del pronóstico y de futuras opciones terapéuticas.

-4-

HIPÓTESIS

Los pacientes DM2 con Retinopatía Diabética moderada sin Edema Macular Diabético presentan una disminución de la sensibilidad retiniana y una afectación neuronal a nivel retiniano, cuantificable mediante la tecnología de la Microperimetría y la Tomografía de Coherencia Óptica.

-5-

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la sensibilidad y fijación retiniana de pacientes con DM2 con Retinopatía Diabética Moderada sin Edema Macular Diabético utilizando el Microperímetro y comparar estos datos con sujetos sanos.

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- analizar la afectación de las distintas capas retinianas mediante SS-OCT (DRI-Triton OCT), estudiando especialmente la afectación de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares.

- correlacionar los hallazgos microperimétricos (función) con los datos obtenidos mediante OCT (anatomía), explorando así la relación entre anatomía retiniana y función visual en la diabetes.

-6-

MATERIAL Y MÉTODOS

- Muestra y Diseño del estudio

Realizamos un estudio descriptivo tipo transversal unicéntrico con una serie de 128 ojos, de los cuales 53 ojos correspondían a pacientes DM2 con RD Moderada y 75 a sujetos sanos sin historia previa de enfermedades oculares.

Los pacientes incluidos en el estudio se reclutaron dentro de la práctica clínica habitual y pertenecían a la población real diabética de nuestra área de salud, con diferente control metabólico y tiempo de evolución de la enfermedad. Se propuso la participación voluntaria en el estudio a pacientes afectos de DM2 en seguimiento por su patología en las Consultas Externas o en los Centros Médicos de Especialidades de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, habiendo sido diagnosticados mediante un estudio del fondo de ojo y/o una retinografía dentro del protocolo vigente de despistaje de RD mediante Telemedicina y clasificándose en función de los criterios GDRPG por los facultativos del servicio.

Así mismo, se incluyeron en el estudio voluntarios sanos, procedentes de personal trabajador del hospital, familiares y otros conocidos del personal investigador.

El estudio fue realizado plenamente en el servicio de oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde Octubre de 2018 hasta Junio de 2019.

- Protocolo de estudio

A todos los participantes en el estudio se les realizó una evaluación oftalmológica completa que incluía exploración de la AV (Mejor Agudeza Visual Corregida - MAVC- expresada en logaritmo del mínimo ángulo de resolución -logMAR- medida con optotipo ETDRS), medicación de la Presión Intraocular (PIO) por tonometría por aplanamiento de Goldmann, una refractometría y medicación de la Longitud Axial (L.A.) utilizando un sistema de biometría óptica Aladdin KR-1W Series (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) mediante la media de 5 medidas y expresada en mm.

Además de la evaluación oftalmológica, se llevó a cabo una anamnesis completa en la que se evaluaron aspectos relacionados con la enfermedad del paciente (diagnóstico de DM2), incluyendo medicación actual, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, Filtrado Glomerular (FG) y niveles de Creatinina (tomando aquellos valores analíticos con un periodo inferior a seis meses previos).

En la misma visita, se evaluaron los espesores de la retina mediante un sistema de barrido o SS-OCT, el DRI Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón), con una resolución axial y transversal de 8 y 20 μm respectivamente, con una velocidad de 100.000 cortes por segundo. Para la segmentación de las capas del área macular utilizamos un protocolo macular (3D Mácula H) y el programa informático IMAGEnet 6 Version 1.22.1.14101© 2014 (Topcon Corporation, Tokyo, Japón) que realiza las mediciones sobre una rejilla de 100 celdas situada en la mácula, teniendo cada celda 600x600 μm , recogiendo el espesor macular en cada uno de los 9 cuadrantes de la rejilla del ETDRS.

En cada ojo, un investigador confirmó la adecuada posición de la rejilla y, en caso de que la localización automática no estuviese correctamente centrada en la fóvea, se realizó una reposición manual con la función 'Grid, Reposition' sobre la imagen retiniana de referencia.

Así mismo, tomamos tres espesores: espesor total de la retina (desde ILM hasta el límite entre el epitelio pigmentario y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE)), 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)) y espesor GCL++ (desde la ILM hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la capa de células ganglionares).

Finalmente, todos los pacientes fueron evaluados con un microperímetro de tercera generación (MAIA, Macular Integrity Assessment Device). Este aparato utiliza estímulo Goldman III, proyectando estímulos luminosos directamente sobre la superficie de la retina con un tamaño de 26 minutos de arco y que se presentan al paciente en diferentes localizaciones, atenuado en rangos de 0 a 36 dB. Presenta además una iluminación de fondo es de $1,27 \text{ cd/m}^2$ (4 asb) y máxima luminancia de $318,47 \text{ cd/m}^2$ (1000 asb).

Se realizó una evaluación completa (expert) con estrategia de umbral completo 4-2, de 5'5 minutos de duración, cubriendo un área de 10° de diámetro incluyendo 37 puntos de medición y obteniendo así una imagen compuesta por 3 radios de 12 puntos cada uno y un punto central foveal, todos ellos centrados en el PRL y con un radio de 1° , 3° y 5° respectivamente.

Con la finalidad de correlacionar los parámetros de sensibilidad proporcionados con el MAIA con los datos de espesores retinianos del OCT, se dividieron los puntos de sensibilidad del MAIA en sectores similares a los proporcionados por la rejilla del ETDRS. Como hemos descrito, el MAIA proporciona 37 puntos de sensibilidad localizados uno en el centro, 12 en tres radios de 1° , 3° y 5° . Considerando un ojo emétrope, 1° equivale aproximadamente a un radio de 0,3 mm; 3° a un círculo de radio de 0,9 mm y 5° a un círculo con radio de 1,5 mm. Según las medidas proporcionadas por la rejilla de ETDRS (43), el punto central y los puntos de sensibilidad de 1° (diámetros de 0,6 mm) corresponderían al anillo central del ETDRS, y los puntos de sensibilidad localizados a 3° y 5° (diámetros de 1,8 y 3 mm respectivamente) al círculo de 3 mm de la rejilla del ETDRS.

Así, la media de los umbrales de sensibilidad retiniana calculados para el MAIA central y anillo interno quedaron dispuestos en el anillo central del ETDRS y los umbrales de los radios de 3° y 5° correspondieron a los cuadrantes interno superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS (media de 6 puntos de sensibilidad por cuadrante).

Al final de la prueba, se obtuvieron los siguientes resultados: Pérdidas de Fijación, Sensibilidad Retiniana, Índice de Integridad Macular, Promedio Umbral total, Estabilidad de Fijación (p1 y p2) y BCEA63 y BCEA 95. La localización de la fijación se comprobó de forma manual y, en caso de no encontrarse correctamente centrada en la fóvea, el ojo se excluyó del estudio.

La imagen fundoscópica utilizada para registrar la posición de los estímulos se exportó, extrayendo la información perimétrica en un fichero que posteriormente se importó al SS-OCT para su posterior análisis y comparación.

Una vez recogidos los datos, los resultados fueron exportados y transformados para ser incluidos en una base de datos Excel.

Todas las variables fueron evaluadas dentro de la misma visita, y el explorador fue siempre la misma persona.

- Variables

La variable principal a evaluar es la pérdida de sensibilidad retiniana y la alteración de la CFNR estudiada mediante microperimetría y OCT (DRI-Triton OCT).

Además, se incluyeron las siguientes variables secundarias: Edad, Sexo, MAVC, PIO, Equivalente Esférico (E.S.), L.A., Valores de HbA1c, Colesterol total, HDL y LCL, Triglicéridos, Creatinina y FG, antecedentes personales (presencia de HTA, cirugía catarata, capsulotomía YAG, cirugía refractiva, vitrectomías...), grado de RD y tiempo de evolución de la enfermedad; así como variables tomográficas: Espesor retiniano total, y los protocolos GCL+ y GCL++ (SS-OCT DRI-Triton), parámetros relacionados con sensibilidad retiniana mediante Microperimetría MAIA: Estabilidad de Fijación (FS), Índice de Integridad Macular (Macular Integrity Index), Promedio Umbral total (Total Average Threshold) y BCEA63 y BCEA95, así como las pérdidas de fijación.

Presencia de DM (sí/no)
Edad (años)
Sexo (femenino/masculino)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)
HbA1c (%)
Colesterol total (mg/dL)
Colesterol HDL (mg/dL)
Colesterol LDL (mg/dL)
Triglicéridos (mg/dL)
FG
Creatinina (mg/dL)
Diagnóstico previo de HTA (sí/no)
MAVC (logMAR)
E.S.
LA (mm)
PIO (mmHg)
Espesor áreas maculares en las 9 áreas ETDRS (μm) Retina -SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/C-
Espesor áreas maculares en las 9 áreas ETDRS (μm) GCL+ -SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/C-
Espesor áreas maculares en las 9 áreas ETDRS (μm) GCL++ -SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/C-
Sensibilidad retiniana SE (dB) en las 9 áreas ETDRS -SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/C-
Índice de Integridad Macular
Promedio Umbral total (dB)
Estabilidad de Fijación (%)
BCEA 63% (°)
BCEA 95% (°)
Pérdidas de Fijación (%)

Tabla 3: Variables clínicas y oftalmológicas recogidas en el estudio. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviados SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central).

- Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- se incluyó a pacientes DM2, con RD Moderada sin EMD y ausencia de otra patología retiniana que pudiera comprometer la MAVC
- se incluyó también sujetos sanos, mayores de 45 años previa lectura y firma del consentimiento informado.

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron a aquellos pacientes con:

- ambliopía o AV inferior a 20/40 en la escala de Snellen
- presencia de defectos refractivos importantes (más de 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo).
- PIO > 20 mmHg
- antecedentes de patología oculares que afecten a la visión central (DMAE, miopía patológica, agujero macular, membrana epirretiniana y cicatriz macular)
- glaucoma con afectación perimétrica o atrofia papilar
- imposibilidad de realizar OCT/Microperimetría (dificultad para la segmentación de las capas, opacidad de medios o falta de fijación durante la exploración/falta de colaboración del paciente).

- Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado, donde se les explico en qué consistía el estudio en el que participaban, el cual no alteraba la práctica clínica habitual.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Este proyecto de investigación respeta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y cumple la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica. Todos los datos personales fueron codificados numéricamente, sin incluir datos identificativos, siendo el investigador principal el único con acceso a la identidad del paciente, y siendo todos los participantes informados adecuadamente de los datos que se van a recoger, los fines para los que se van a utilizar los datos, las personas que van a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se van a adoptar y los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación.

No se realizarán pruebas invasivas o con posibles consecuencias negativas en el paciente, minimizándose al máximo los daños previsto, sin ser precisa la realización de una póliza de seguros.

No se aprecian implicaciones asistenciales destacables derivadas del estudio al no interferir con las tareas asistenciales del centro, ni aumenta la lista de espera. Los hallazgos de alteraciones a nivel retiniano podrían desencadenar, sin embargo, un aumento de las visitas requeridas y la prescripción de algún tratamiento.

Por otra parte, no se ha recibido ninguna dotación económica procedente de entidades públicas o privadas, ni los sujetos a estudio fueron recompensados económicamente por el hecho de participar en este proyecto ya que no tiene fines lucrativos.

-7-

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016 y posteriormente la información se importó al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) 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.

Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que las variables a estudio no presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test no paramétricos para el análisis de las mismas.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas. 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 de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para la correlación de los resultados anatómicos y funcionales, se realizó un análisis bivalente mediante el test de correlación de Spearman.

Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

-8-

RESULTADOS

- Características epidemiológicas y descriptivas

Analizamos un total de 128 ojos, 53 de pacientes con DM2 y 75 de controles sanos, que se clasificaron en grupo DM2 y grupo control, respectivamente. Del grupo control, el 50,7% fueron ojos derechos (n=38) frente al 49,3% que fueron ojos izquierdos (n=37), mientras que en el grupo DM2 el 49,1% (n=26) fueron ojos derechos y el 50,9% (n=27) fueron ojos izquierdos.

La media de edad en el grupo control fue de $58,57 \pm 10,01$ años, con un rango de 43 a 83 y la media de edad en el grupo de pacientes DM2 fue de $63,64 \pm 11,39$ años con un rango de 42 a 84 años ($p=0,006$), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En cuanto a la distribución por sexos (Figura 13), el 57,3% de los sujetos del grupo control y el 28,3% en el grupo de pacientes DM2 fueron mujeres, en concreto 43 y 15 respectivamente. La población masculina fue del 42,7% en el grupo control y el 71,7% en el grupo de diabéticos, siendo 32 y 38 respectivamente.

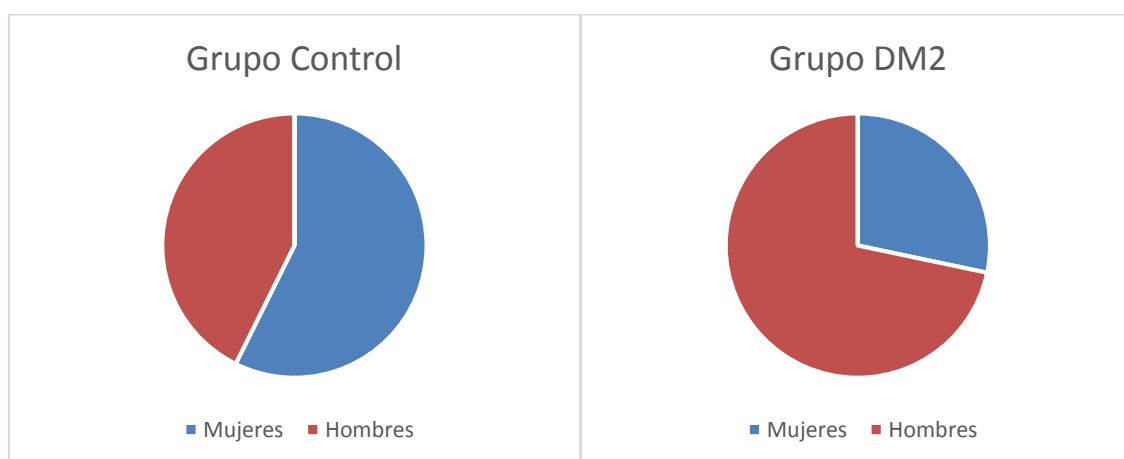


Figura 13. Distribución por sexos en el grupo control (izquierda) y de DM2 (derecha).

Los datos de E.S. (con una media de $1,26 \pm 4,32$ en el grupo control, con valores que oscilaron entre -5,25 y 6,87; y media de $0,23 \pm 2,01$ en el grupo DM2, desde -5,25 hasta 5,75) y la L.A. (con una media de $23,67 \pm 2,28$ mm en el grupo control, con valores que oscilaron entre 22,01 y 42,24; y media de $23,26 \pm 0,83$ mm en el grupo DM2, desde 22,04 hasta 25,40 mm) no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo los resultados de la MAVC (media de $0,04 \pm 0,07$ logMAR en el grupo control, rango de 0,00 a 0,30 logMAR; y media de $0,12 \pm 0,17$ logMAR, entre 0,00 y 1,00 logMAR, en el grupo DM2) y PIO (media de $12,97 \pm 2,40$ en grupo control, en un rango de 8 a 19 mmHg; frente a $14,77 \pm 2,69$ mmHg en el grupo DM2, variando de 10 a 20 mmHg) sí mostraron diferencias estadísticamente significativas en controles y diabéticos, tal y como puede apreciarse en la Tabla 4, con AV discretamente superiores en el grupo control y PIOs inferiores siempre dentro del rango establecido por los criterios de inclusión.

	Grupo Control		Grupo DM2		P
	Media	DS	Media	DS	
MAVC (logMAR)	0,04	0,07	0,12	0,17	0,004
E.S.	1,26	4,32	0,23	2,01	0,117
L.A. (mm)	23,67	2,28	23,26	0,83	0,079
PIO (mmHg)	12,97	2,40	14,77	2,69	<0,001

Tabla 4: Resultados de los parámetros de función visual obtenidos en el grupo control y de DM2 y su comparación (media y desviación estándar). En rojo se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$).

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

La media de años de evolución de la enfermedad de los pacientes DM2 fue de $3,79 \pm 3,61$ años, con un rango de 0 a 11 años de tiempo transcurrido desde que la enfermedad fuese diagnosticada. Estos pacientes mostraron una media de HbA1c de $7,64 \pm 1,27\%$, con valores desde 5,30 a 10,50%.

Las características de duración de la diabetes y de la última determinación de HbA1c, así como de las variables analíticas incluyendo control diabetológico y niveles de lípidos quedan recogidas en Tabla 5.

Grupo DM2	Media	DS
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	3,79	3,61
Valores HbA1C (%)	7,64	1,27
Colesterol total (mg/dL)	146,70	26,13
Colesterol HDL (mg/dL)	47,55	14,05
Colesterol LDL (mg/dL)	71,67	20,45
TG (mg/dL)	137,75	58,25
FG (CKD-EPI) (mL/min/1,73)	67,65	20,72
Creatinina (mg/dL)	1,08	0,41

Tabla 5: Características metabólicas de los sujetos diabéticos relativas a la duración y control metabólico de la enfermedad.

-Estudio de espesor retiniano (OCT): análisis comparativo entre el grupo control y el grupo DM2.

Se realizó el estudio estructural comparativo de los espesores de las diferentes capas retinianas entre el grupo de pacientes DM2 y el grupo control con el SS-OCT DRI Triton y su protocolo 3D Macula (H). Así, se realizó una segmentación de las capas de la retina en el área macular con el fin de comparar los espesores de las distintas capas de la retina en los 9 cuadrantes independientes del ETDRS.

El grupo de DM2 presentó diferencias estadísticamente significativas respecto al espesor de la retina frente al grupo control en las regiones SI (media controles $310,05 \pm 17,01 \mu\text{m}$ frente a $309,23 \pm 62,67 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,030$)) y Central (media controles $241,39 \pm 35,12 \mu\text{m}$ frente a $263,29 \pm 82,65 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,022$)).

Analizando el protocolo GCL+, se vio en el grupo DM2 un adelgazamiento estadísticamente significativo respecto al grupo control en las áreas SI (media controles $90,45 \pm 8,48 \mu\text{m}$ frente a $87,31 \pm 27,42 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,001$)), TI (media controles $87,04 \pm 8,90 \mu\text{m}$ frente a $94,94 \pm 22,72 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,002$)), II (media controles $88,89 \pm 9,36 \mu\text{m}$ frente a $87,04 \pm 28,16 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,007$)), y NI (media controles $87,65 \pm 7,62 \mu\text{m}$ frente a $86,13 \pm 28,73 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,020$)).

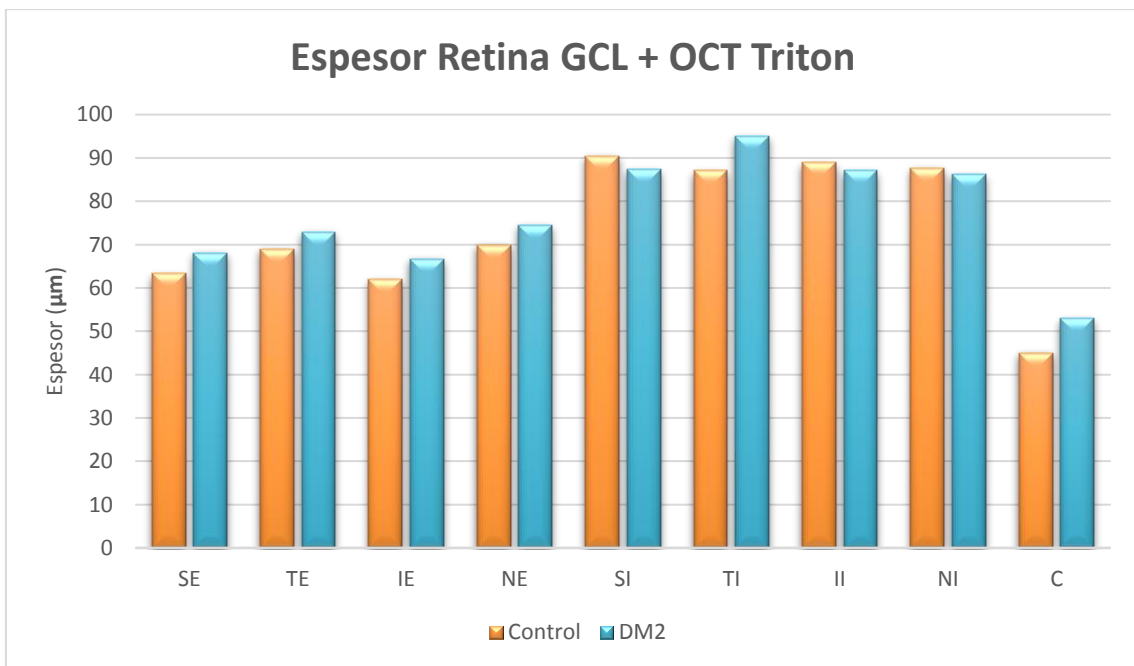
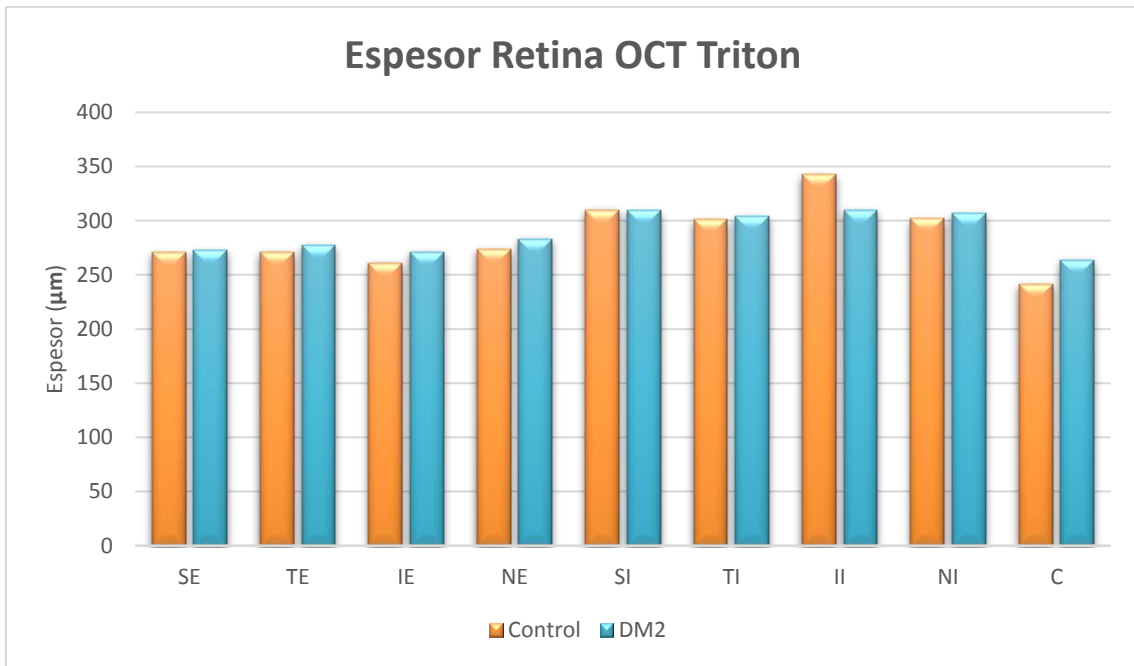
Con el protocolo GCL++ se evidenció un adelgazamiento significativo en diabéticos respecto a sanos en las áreas SI (media controles $117,97 \pm 8,49 \mu\text{m}$ frente a $115,98 \pm 33,41 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,002$)) y TI (media controles $108,43 \pm 10,36 \mu\text{m}$ frente a $108,25 \pm 31,95 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,041$)). Todos estos resultados se muestran en las Tablas 6 A, B y C.

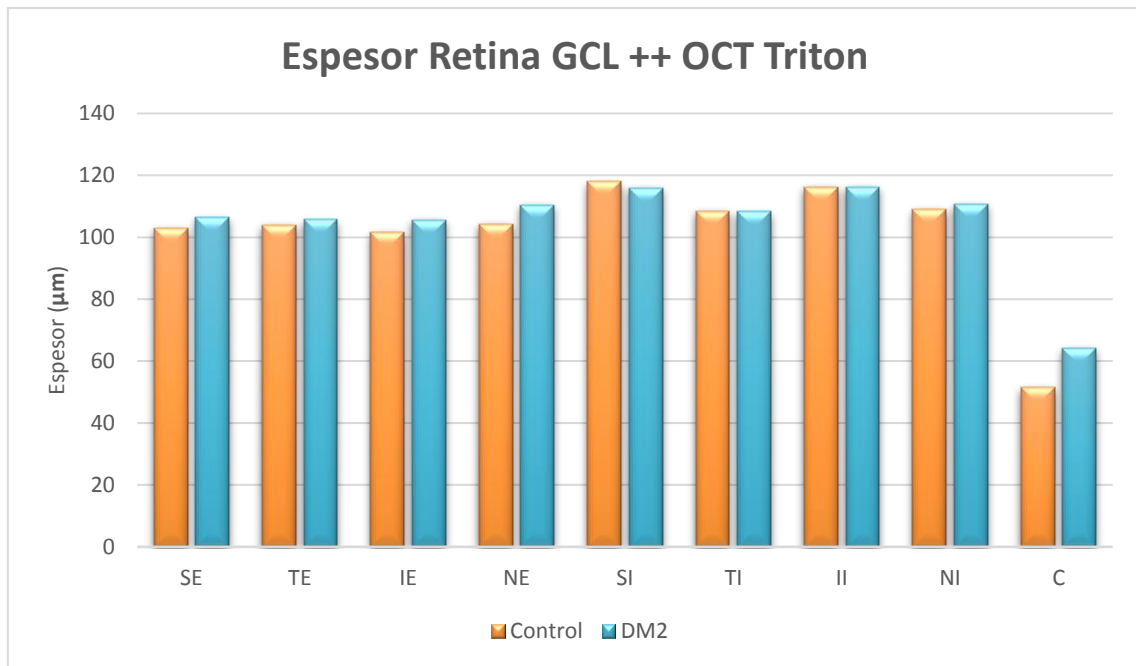
Retina	Controles		DM2		p
	Media	DS	Media	DS	
SE	271,25	15,28	272,69	48,23	0,130
TE	270,71	23,47	277,15	45,78	0,746
IE	260,95	18,47	271,02	68,47	0,600
NE	273,80	26,01	282,88	67,89	0,583
SI	310,05	17,01	309,23	62,67	0,030
TI	301,19	24,98	304,23	59,01	0,706
II	342,53	325,14	309,88	62,06	0,677
NI	301,87	19,16	307,00	69,28	0,700
C	241,39	35,12	263,29	82,65	0,022

GCL+	Controles		DM2		p
	Media	DS	Media	DS	
SE	63,27	6,72	68,02	27,65	0,744
TE	68,92	8,12	72,79	24,01	0,990
IE	61,89	8,68	66,63	29,89	0,689
NE	69,95	6,73	74,44	28,96	0,776
SI	90,45	8,48	87,31	27,42	0,001
TI	87,04	8,90	94,94	22,72	0,002
II	88,89	9,36	87,04	28,16	0,007
NI	87,65	7,62	86,13	28,73	0,020
C	44,97	14,56	52,94	31,86	0,385

GCL++	Controles		DM2		P
	Media	DS	Media	DS	
SE	103,01	9,82	106,37	29,89	0,625
TE	103,95	17,19	105,67	29,44	0,717
IE	101,65	10,69	105,50	38,98	0,516
NE	104,17	16,46	110,48	46,74	0,704
SI	117,97	8,49	115,98	33,41	0,002
TI	108,43	10,36	108,25	31,95	0,041
II	116,16	12,16	116,15	31,78	0,286
NI	108,96	8,90	110,62	42,88	0,179
C	51,43	22,17	64,21	47,35	0,123

Tablas 6 A, B y C: Media y desviación estándar (DS) de los espesores (en micrómetros, μm) de las capas de la retina, de la capa GCL+ y la capa GCL++ medidos mediante el SS-OCT DRI-Triton en pacientes con DM2 y en controles sanos y su comparación. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviados SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central). 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. En rojo y negrita se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$).





Figuras 14 A, B y C: Representación los espesores de la retina total, GCL+ y GCL++ determinados por el SS-OCT DRI Triton en los nueve sectores del ETDRS en los grupos control (mostrado en naranja) y DM2 (mostrado en azul).

-Estudio de la sensibilidad retiniana mediante MAIA: análisis comparativo entre el grupo control y el grupo DM2.

Al comparar los resultados obtenidos mediante el microperímetro MAIA el grupo de DM2 presentó sensibilidades retinianas inferiores, que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en todos los sectores a excepción del sector SE. Los valores se muestran en la Tabla 7.

Sensibilidad retiniana (dB)	Controles		DM2		P
	Media	DS	Media	DS	
SE	25,49	3,87	24,25	5,59	0,075
TE	26,20	2,99	24,66	6,91	0,002
IE	25,02	3,75	22,76	6,84	0,002
NE	26,37	2,71	23,58	6,46	0,002
SI	26,85	3,84	24,52	6,18	<0,001
TI	27,42	2,37	24,52	6,18	<0,001
II	27,19	5,84	23,80	6,35	0,004
NI	27,10	2,73	24,35	5,93	0,001
C	25,92	3,51	23,69	5,12	0,004
CS	27,99	2,77	24,14	6,52	<0,001
CT	28,19	2,79	24,28	6,65	<0,001
CI	27,21	3,29	23,43	7,08	<0,001
CN	27,68	3,08	24,45	7,02	0,002
C global	28,40	7,05	24,05	6,24	<0,001

Tabla 7: Media y desviación estándar (DS) de la sensibilidad de la retina medidas mediante microperimetría MAIA en pacientes con DM2 y en controles sanos y su comparación. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviados SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central, que a su vez se subdivide en CS: Central Superior, CT: Central Temporal, CI: Central Inferior, CN: Central Nasal y C global: Central Global). En rojo y negrita se muestran los valores que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Respecto al resto de parámetros medidos mediante la microperimetría (Tabla 8), tan solo los resultados relacionados con la Integridad Macular (media controles $59,01 \pm 30,04 \mu\text{m}$ frente a $76,33 \pm 28,59 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p = 0,001$)) y el Promedio Umbral Total (media controles $26,82 \pm 2,73 \mu\text{m}$ frente a $24,13 \pm 5,50 \mu\text{m}$ del grupo DM2 ($p < 0,001$)) mostraron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos.

Sensibilidad retiniana (dB)	Controles		DM2		p
	Media	DS	Media	DS	
Macular integrity	59,01	30,04	76,33	28,59	0,001
Average threshold	26,82	2,73	24,13	5,50	<0,001
Fixation stability P1	84,00	17,41	78,59	24,45	0,574
Fixation stability P2	94,89	7,24	89,35	17,85	0,134
BCEA 63 angle	7,77	60,62	3,34	54,57	0,512
BCEA 95 area	7,70	9,89	14,01	25,91	0,259
BCEA 95 angle	7,77	60,62	-1,05	53,23	0,283
Fixation losses (%)	6,07	12,80	9,10	16,32	0,273

Tabla 8: Media y desviación estándar (DS) de la sensibilidad de las variables medidas mediante microperimetría MAIA en pacientes con DM2 y en controles sanos y su comparación. En rojo y negrita aparecen los valores que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$).

-Estudio de la correlación anatómico funcional entre el grupo control y el grupo DM2.

Al realizar un análisis de la correlación de los resultados anatómicos y funcionales mediante un análisis bivalente con el test de correlación de Spearman, se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 9.

Objetivamos una correlación negativa entre la MAVC y el E.S. con la sensibilidad retiniana mediante mediante microperimetría, lo que demuestra que el empeoramiento de la sensibilidad retiniana, se acompaña de peores AV ($p < 0,05$).

También se observó una correlación negativa significativa en relación a los niveles de HbA1c y la sensibilidad retiniana en las áreas IE, NE, SI, II, NI y C global, mostrando esta peores resultados al aumentar los niveles de HbA1c demostrados en la analítica.

El resto de variables analizadas no mostraron una correlación significativa (a excepción del tiempo de evolución en el área SI, y los niveles de TG a nivel CT).

Sensibilidad retiniana									
	MP SE	MP TE	MP IE	MP NE	MP SI	MP TI	MP II	MP NI	MP C global
Edad – coeficiente correlación	-0,242	-0,402	-0,336	-0,325	-0,278	-0,174	-0,277	-0,274	-0,367
Sig. (2-tailed)	0,091	0,004	0,017	0,021	0,053	0,231	0,054	0,057	0,009
Tiempo de evolución enfermedad – coeficiente correlación	-0,185	-0,120	-0,111	-0,216	-0,296	-0,137	-0,211	-0,234	-0,094
Sig. (2-tailed)	0,198	0,407	0,443	0,132	0,039	0,348	0,145	0,106	0,521
HbA1c – coeficiente correlación	-0,251	-0,197	-0,302	-0,411	-0,331	-0,251	-0,438	-0,368	-0,336
Sig. (2-tailed)	0,078	0,169	0,033	0,003	0,020	0,082	0,002	0,009	0,018
Colesterol –	-0,048	-0,043	0,045	0,030	-0,054	0,063	-0,059	-0,062	0,019

coeficiente correlación									
Sig. (2-tailed)	0,738	0,766	0,755	0,837	0,710	0,669	0,687	0,670	0,895
HDL – coeficiente correlación	-0,193	-0,132	-0,080	-0,020	-0,170	-0,140	-0,089	-0,044	-0,115
Sig. (2-tailed)	0,180	0,362	0,582	0,891	0,243	0,336	0,542	0,764	0,431
LDL – coeficiente correlación	,055	,032	,111	,173	,012	,100	,011	,058	,097
Sig. (2-tailed)	0,705	0,827	0,443	0,230	0,937	0,494	0,938	0,692	0,506
TG – coeficiente de correlación	0,132	0,139	0,022	-0,079	0,135	0,114	0,057	0,026	0,217
Sig. (2-tailed)	0,362	0,337	0,879	0,587	0,354	0,437	0,695	0,859	0,134
FG – coeficiente de correlación	-0,083	0,015	-0,003	-0,078	0,027	-0,116	-0,061	-0,065	-0,154
Sig. (2-tailed)	0,566	0,916	0,981	0,592	0,856	0,426	0,676	0,658	0,290
Creatinina – coeficiente correlación	0,195	-0,014	0,110	0,130	0,058	0,186	0,128	0,046	0,154
Sig. (2-tailed)	0,175	0,926	0,447	0,366	0,691	0,202	0,383	0,754	0,290
MAVC – coeficiente correlación	-0,327	-0,265	-0,269	-0,313	-0,313	-0,228	-0,458	-0,404	-0,414
Sig. (2-tailed)	0,020	0,063	0,059	0,027	0,028	0,115	0,001	0,004	0,003
E.S. – coeficiente de correlación	-0,358	-0,348	-0,448	-0,518	-0,322	-0,222	-0,457	-0,401	-0,459
Sig. (2-tailed)	0,011	0,013	0,001	0,000	0,024	0,125	0,001	0,004	0,001
L.A. – coeficiente correlación	0,232	0,122	0,175	0,309	0,251	0,168	0,285	0,226	0,328
Sig. (2-tailed)	0,106	0,399	0,223	0,029	0,082	0,248	0,048	0,118	0,022

PIO – coeficiente correlación	-0,289	-0,167	-0,069	-0,169	-0,181	-0,151	-0,195	-0,152	-0,251
Sig. (2-tailed)	0,042	0,246	0,632	0,241	0,213	0,299	0,179	0,298	0,081

Tabla 9: Coeficiente de Correlación de la sensibilidad retiniana medida mediante microperimetría MAIA en pacientes con DM2 y las diferentes variables estudiadas de función visual, duración de la enfermedad y control metabólico. En rojo y en negrita se muestran los valores que alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$).

Al correlacionar las alteraciones observadas a nivel anatómico del anillo central del ETDRS (OCT) y las alteraciones a nivel funcional centrales y del anillo interno (MAIA), nuestros resultados mostraron una correlación significativa de $-0,305$ ($p = 0,033$) de la retina total, no siendo significativa para los protocolos GCL+ ($-0,158$, $p = 0,277$) ni para GCL++ ($-0,176$, $p = 0,227$), demostrando una correlación negativa que determina que al aumentar el espesor retiniano en estas, disminuye la sensibilidad retiniana (Tabla 10).

Sensibilidad retiniana	ETDRS C (RETINA TOTAL)	ETDRS C (GCL+)	ETDRS C (GCL++)
C global – coeficiente de correlación	-0,305	-0,158	-0,176
Sig. (2-tailed)	0,033	0,277	0,227

Tabla 10: Coeficiente de Correlación de la sensibilidad retiniana C global medida mediante microperimetría MAIA en pacientes con diabetes tipo 2 y espesor retiniano del anillo central medido mediante SS-OCT. Los números en rojo y negrita indican que hay diferencias significativas ($p < 0,05$).

Respecto a la correlación entre los anillos internos superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS (OCT) y los umbrales de los radios de 3 y 5° (MAIA), no se observó una correlación significativa entre ambos grupos (Tablas 11 A, B y C).

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (RETINA TOTAL)	ETDRS TI (RETINA TOTAL)	ETDRS II (RETINA TOTAL)	ETDRS NI (RETINA TOTAL)
SE – coeficiente de correlación	0,014	-0,069	0,004	-0,059
Sig. (2-tailed)	0,922	0,632	0,978	0,686
TE – coeficiente de correlación	0,067	-0,083	0,104	-0,034
Sig. (2-tailed)	0,644	0,565	0,473	0,816
IE – coeficiente correlación	0,096	-0,014	0,150	0,033
Sig. (2-tailed)	0,509	0,926	0,299	0,821
NE – coeficiente correlación	0,137	0,035	0,187	0,084
Sig. (2-tailed)	0,343	0,807	0,194	0,563
SI – coeficiente correlación	0,011	-0,101	-0,002	-0,156
Sig. (2-tailed)	0,943	0,489	0,991	0,283
TI – coeficiente correlación	-0,023	-0,160	0,025	-0,154
Sig. (2-tailed)	0,875	0,274	0,863	0,291
II – coeficiente correlación	0,071	-0,064	-0,043	-0,118
Sig. (2-tailed)	0,627	0,663	0,769	0,418
NI – coeficiente correlación	-0,003	-0,142	-0,035	-0,175
Sig. (2-tailed)	0,986	0,330	0,811	0,228

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (GCL+)	ETDRS TI (GCL+)	ETDRS II (GCL+)	ETDRS NI (GCL+)
SE – coeficiente correlación	-0,075	-0,079	0,071	0,033
Sig. (2-tailed)	0,602	0,585	0,626	0,818
TE – coeficiente correlación	0,033	0,073	0,242	0,053
Sig. (2-tailed)	0,820	0,613	0,091	0,714
IE – coeficiente correlación	-0,049	0,032	0,179	0,043
Sig. (2-tailed)	0,734	0,825	0,213	0,768
NE – coeficiente correlación	-0,018	0,065	0,180	0,084
Sig. (2-tailed)	0,900	0,653	0,211	0,564
SI – coeficiente correlación	-0,087	0,041	0,098	-0,051
Sig. (2-tailed)	0,553	0,779	0,501	0,730
TI – coeficiente de correlación	-,055	,030	,181	,042
Sig. (2-tailed)	0,709	0,836	0,213	0,776
II – coeficiente correlación	-0,096	,028	,023	-,145
Sig. (2-tailed)	0,510	0,847	0,874	0,322
NI – coeficiente correlación	-0,070	0,038	0,073	-0,086
Sig. (2-tailed)	0,633	0,797	0,619	0,555

Sensibilidad retiniana	ETDRS SI (GCL++)	ETDRS TI (GCL++)	ETDRS II (GCL++)	ETDRS NI (GCL++)
SE – coeficiente correlación	-0,127	-0,101	0,101	-0,044
Sig. (2-tailed)	0,381	0,487	0,485	0,759
TE – coeficiente correlación	-0,038	-0,052	0,191	-0,016
Sig. (2-tailed)	0,792	0,719	0,183	0,912
IE – coeficiente correlación	-0,045	-0,027	0,219	0,034
Sig. (2-tailed)	0,757	0,850	0,126	0,816
NE – coeficiente correlación	0,028	0,049	0,304	0,120
Sig. (2-tailed)	0,847	0,735	0,032	0,408
SI – coeficiente correlación	-0,057	-0,052	0,160	-0,056
Sig. (2-tailed)	0,698	0,723	0,273	0,701
TI – coeficiente correlación	-0,165	-0,134	0,103	-0,126
Sig. (2-tailed)	0,258	0,358	0,479	0,390
II – coeficiente correlación	-0,052	-0,024	0,108	-0,141
Sig. (2-tailed)	0,723	0,869	0,461	0,334
NI – coeficiente correlación	-0,016	-0,006	0,201	-0,090
Sig. (2-tailed)	0,910	0,969	0,166	0,539

Tablas 11 A, B, y C: Coeficiente de Correlación de la sensibilidad retiniana de cuadrantes internos y externos medida mediante microperimetría MAIA en pacientes con diabetes tipo 2 y espesor retiniano del anillo interno medido mediante SS-OCCT. Los números en rojo y negrita indican la existencia de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

- 10 -

DISCUSIÓN

Con el presente estudio hemos pretendido hacer un análisis transversal para valorar la sensibilidad retiniana de la población diabética con DM2 y RD moderada mediante valoración de la sensibilidad retiniana por medio de microperimetría, comparada con un grupo control, y relacionada con los parámetros morfológicos de la OCT ⁽¹⁰⁾. Actualmente, la RD sigue siendo la causa más importante de ceguera evitable en la población en edad laboral en muchos países del primer mundo. Aunque tradicionalmente, las complicaciones oculares de la DM se han considerado vasculopatías derivadas de la enfermedad, recientemente se está tomando cada vez más fuerza la teoría de la neurodegeneración retiniana, llegándose a la conclusión de que coexisten dos procesos: uno neuropático y otro vascular, tal y como describe Simó y cols. ⁽⁴⁴⁾. Aunque algunos defienden que la neurodegeneración retiniana no es más que una manifestación de la polineuropatía diabética, independiente de las alteraciones vasculares, otros como Shahidi , Salvi y Simó y cols. ^(43,44), consideran que los signos de neurodegeneración retiniana son previos a las alteraciones microvasculares, sin conocerse bien cuáles son los vínculos que se establecen entre ambos procesos.

Así, además de las alteraciones vasculares (como son los microaneurismas, hemorragias y exudados), a través de estudios experimentales se ha puesto en evidencia múltiples cambios precoces en la neurorretina de la DM, como son el aumento de la apoptosis de células nerviosas de la retina (especialmente ganglionares), la activación de la microglía y la respuesta inflamatoria. Además en modelos animales y estudios postmortem, también se ha identificado de manera histológica cambios sugestivos de neurodegeneración retiniana (pérdida de fibras axonales, de células ganglionares, y aumento de células gliales) ^(27,46-51).

Por ello, y gracias a los avances en resolución y tiempo de adquisición de las nuevas técnicas de imagen, especialmente la OCT, ⁽⁵²⁾ y su capacidad de segmentar las capas de la retina de forma fiable y reproducible, podemos

identificar la pérdida selectiva de determinados tipos celulares, como son las células ganglionares, de forma precoz, antes de que las lesiones vasculares sean evidentes⁽⁵³⁾.

Estos cambios estructurales se han demostrado preferentemente en pacientes con evidencia de lesiones microvasculares visibles (como en los estudios de Van Dijk et al^(52,54-57), que demostró la pérdida tanto de la capa de células ganglionares como de la CFNR), y cada vez aparecen más estudios sobre diabéticos sin signos de RD o con mínimas alteraciones pero con hallazgos estructurales compatibles con neurodegeneración⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ (61,62).

SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Selección de la muestra

Los pacientes reclutados fueron derivados desde Consultas Externas o los Centros Médicos de Especialidades de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, ya diagnosticados de RD. Todos ellos fueron reevaluados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para asegurarse que cumplieran los criterios de inclusión y el nivel de RD establecido.

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, pero presentaran ya signos de RD moderada y con cualquier control metabólico, considerando que de este modo la muestra sería más representativa de nuestra población diabética resultando una serie de pacientes heterogénea, pudiendo existir factores de confusión que no se hayan controlado.

Por otro lado, el grupo control se constituyó por voluntarios sanos pertenecientes al personal del hospital, amigos y familiares de los investigadores, existiendo la posibilidad de conllevar sesgo de pertenencia o membresía, al compartir un subgrupo de sujetos algún rasgo en particular que puede influir en alguna variable estudiada.

Respecto a la PIO, se seleccionaron cifras de 20 mm de Hg como la presión intraocular máxima para la inclusión en el estudio dado que este es el punto a

partir del cual aumenta de forma importante el riesgo de padecer glaucoma con la posible pérdida de células ganglionares.

Características de la muestra

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 PIO. Sin embargo, al realizar el estudio estadístico se observó que, aún estando ambos grupos comprendidos entre unos rangos de edades similares, la edad media del grupo DM2 era discretamente superior que la del grupo control, alcanzando significación estadística. Este hecho hace que haya que valorar con cautela nuestros resultados ya que está demostrado que con la edad existe una pérdida de CFNR y células ganglionares, aunque siempre en menor ritmo en los sujetos sanos que en los pacientes con DM ⁽⁶⁰⁾. Los pacientes de nuestra muestra presentaban una DM2 de 3,79 años de evolución media y con un control metabólico próximo a los objetivos (media de 7,64% en la HbA1c). En todos los enfermos se realizó una valoración de los parámetros analíticos (como la HbA1c, el perfil lipídico y el FG), que tomamos como reflejo del control general de la enfermedad.

SOBRE LOS RESULTADOS

MAVC

Los resultados eran mejores en el grupo control, con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,04$). La MAVC media en nuestro grupo DM2 con RD Moderada era buena ($0,12 \pm 0,17$ logMAR), tal como se recogía en los criterios de inclusión.

Aunque no se ha establecido una correlación precisa entre las alteraciones estructurales determinadas mediante OCT y la MAVC, la alteración de ambas señala hacia la presencia de neurodegeneración a nivel retiniano. No hemos estudiado otros datos como la AV con distintos contrastes que nos podía haber indicado alteraciones en la funcionalidad de la retina.

Estudio estructural de la retina en DM2 con RD moderada en comparación con el grupo control

Respecto al estudio del espesor macular con OCT Triton, el espesor macular del grupo DM2 fue menor en las áreas SI y C presentando una diferencia significativa respecto a los sanos ($p = 0,030$ y $p = 0,022$ respectivamente), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas en el resto de los cuadrantes del ETDRS.

La fovea (ETDRS C) registraba el menor espesor en ambos grupos ($241,39 \mu\text{m}$ en el grupo control y $263,29 \mu\text{m}$ en el grupo DM2) y el sector más adelgazado resultó el inferior externo ($260,95 \mu\text{m}$ en control y $271,02 \mu\text{m}$ en DM2).

Las diferencias más marcadas entre los diabéticos y los sanos se encontraron en el área nasal interna ($17,46 \mu\text{m}$ más grueso en el grupo control).

Al igual que lo reportado en un estudio realizado con OCT Spectralis en una muestra de diabéticos similar (63), las áreas maculares internas mostraron un espesor mayor que las externas, las nasales mayor que las temporales, y las superiores mayor que las inferiores.

El espesor retiniano es reflejo de lo que ocurre en todo el conjunto de las capas de la retina y sus valores variarán en función de qué fenómenos predominen (isquémicos, tóxicos, inflamatorios o neurodegenerativos...).

Aunque muchos de los estudios orientan hacia un aumento del espesor retiniano en pacientes con RD en comparación con pacientes sanos (Schaudig y cols. ⁽⁶⁴⁾), llegando a postularse un aumento progresivo de dichos espesores conforme avanza la RD ^(11,65,66), y existe evidencia de que el espesor macular del área foveal es significativamente mayor en los sujetos diabéticos frente a los controles sin diferencias entre aquellos con y sin RD; algún estudio detecta una disminución del espesor macular y foveal en sujetos con RD leve o sin RD a medida que aumenta la duración de la enfermedad e incluso en el metaanálisis de De Clerck no encontraron claramente un aumento ni una disminución en la comparación de DM2 con controles sanos ^(46,67).

Esta variabilidad en los resultados obtenidos se debe a los cambios del espesor macular en relación con la evolución de la enfermedad y a que esto no tiene un comportamiento uniforme. Verma y cols. encontraron también que el espesor macular y central foveal estaban disminuidos en pacientes con edades entre 40 - 45 años con DM2, pero no en el resto, demostrando que según en qué fase se encuentre el proceso, el valor del espesor macular puede variar ⁽⁶⁸⁾. Además, dicho espesor disminuye por la pérdida de tejido nervioso, pero también aumenta si el incremento de la permeabilidad vascular y el proceso inflamatorio son suficientes, contrarrestando así el efecto de la neurodegeneración sobre el espesor macula, tal y como demostró Sugimoto ⁽⁶⁹⁾. La mácula, al carecer de vascularización propia y debido a su riqueza en células de Müller, tiene una estructura especial que la hace más susceptible al edema y a los cambios isquémicos y tóxicos, enmascarando los efectos de la neurodegeneración cuando se mide el espesor de la retina en el área macular. Todo ello demuestra la existencia de cambios tanto de tipo vascular como de tipo neurodegenerativo y que un espesor macular aumentado no es suficiente para descartar la existencia de un proceso neurodegenerativo asociado, como desarrolló Oshitari ⁽⁷⁰⁾.

Por todo ello y como consecuencia, al no detectar posibles alteraciones en la microestructura de las capas intrarretinianas, la medida del espesor macular resulta insuficiente como único parámetro para evaluar los cambios tempranos de la DM en la retina con OCT.

Para solventarlo, se están realizando estudios de segmentación de las capas de la retina. En nuestro estudio, se analizó el espesor medio de cada uno de los cuadrantes de la rejilla ETDRS utilizando los protocolos GCL+ y GCL++ que proporciona el SS-OCT DRI Triton.

Respecto a las capas incluidas en el protocolo GCL+, los sectores Internos mostraron un adelgazamiento en el grupo DM2, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,001$ para SI, $p = 0,002$ para TI, $p = 0,007$ para II y $p = 0,020$ para NI).

Los resultados coinciden con los publicados por Bandello y cols. ⁽⁷¹⁾, con un adelgazamiento a nivel de las mismas capas en el grupo de pacientes con DM2.

Algunos autores consideran que la medida de la GCL es preferible frente a la CFNR para cuantificar la pérdida de células ganglionares, dado que los cuerpos de las células ganglionares tienen un diámetro 10-20 veces mayor que sus axones que forman la CFNR y presentan diferentes necesidades metabólicas que podrían implicar diferentes resultados ante un mismo daño ⁽⁷¹⁻⁷²⁾.

En el estudio de Chhablani ⁽⁷⁴⁾ realizado en DM2, el espesor medio de la CFNR en la mácula no mostró diferencias entre un grupo control y tres grupos de diabéticos (sin RD, con RDNP y con RDP), mientras que el complejo GCL-IPL (equiparable a GCL+), en cambio, sí era significativamente más delgado en todos los subgrupos de diabéticos, incluidos aquellos sin RD. Al igual que estudios anteriores ⁽⁵⁴⁾, 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. También fueron más evidentes las diferencias entre diabéticos y sanos para el espesor del protocolo GCL+ que para la CFNR en el estudio de Dorothy Ng ⁽⁷²⁾ entre sujetos con DM2 y sanos.

Scarinci ⁽⁵⁸⁾ y Gundogan ⁽⁷⁵⁾ también han demostrado un adelgazamiento en la capa de células ganglionares del área macular en DM1 sin RD.

Por otro lado, al evaluar el espesor de las capas incluidas en el protocolo GCL++, los sectores SI y TI mostraron un adelgazamiento en el grupo DM2 con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,002$ para SI y $p = 0,041$ para TI).

En este respecto, otro estudio llevado a cabo en diabéticos tipo 2 sin RD detectó una reducción del complejo GCL++ en el área macular superior ⁽⁶¹⁾ y algunos trabajos, como el de Tavares Ferreira, analizaron también las capas más externas de la retina en el área macular y encontraron una reducción significativa en la capa de fotorreceptores de pacientes diabéticos en comparación con sujetos sanos ^(2,17).

Salvi y cols ⁽⁵³⁾ en cambio analizaron el complejo de células ganglionares (delimitado por la MLI y el borde externo de la capa IPL) en pacientes con DM2 e individuos sanos, sin encontrar diferencias en el grupo completo de DM2 en comparación con los controles pero demostrando adelgazamiento en el subgrupo sin RD frente a los controles.

Estudio funcional de la retina en DM2 con RD moderada en comparación con el grupo control

El microperímetro es una herramienta útil para cuantificar la sensibilidad de la retina en todo tipo de pacientes, y en nuestro caso en pacientes con RD. La mayoría de los resultados sugieren que, aunque muchas veces será mínimamente detectables, la diabetes actúa como un efecto adicional en el deterioro visual normal en relación con el daño de las células de las capas internas de la retina, incluso en ausencia de alteraciones vasculares diabéticas (RD) ⁽³⁰⁾.

Nuestros enfermos con DM 2 y RD moderada presentaron una disminución de sensibilidad similar a la detectada por otros autores, demostrando diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en todas las áreas excepto en SE.

Son muchos los estudios que demuestran esta alteración ^(2,17,20,33,42). Nittala y cols. ⁽²⁰⁾, estudiando pacientes con RDNP vieron que aquellos en estadios severos presentaban una menor sensibilidad de la retina que aquellos con otros estadios de RD (leve o moderada). Además, los resultados de este estudio demuestran que la sensibilidad de los 20° centrales de la mácula se reduce de forma significativa con la severidad de la RD, siendo significativamente menor en pacientes con RDNP Severa que en pacientes con RDP (lo cual podría explicarse por la mayor afectación del área macular de los primeros, dependiendo la sensibilidad retiniana de la localización de las lesiones de la RD, a diferencia de las RD proliferativas donde la isquemia retiniana predomina en la retina periférica). También postulan que en pacientes diabéticos sin RD existe una pérdida de la sensibilidad retiniana entre el centro, 2° y 20° (2°, 8°, 10°, 12°, 20°) así como en los cuadrantes inferior y nasal, pero no del temporal.

Respecto al resto de medidas tomadas mediante la microperimetría, tan solo el índice de Integridad Macular y el Promedio Umbral Total demostraron diferencias estadísticamente significativas entre DM2 y controles ($p = 0,001$ y $p < 0,0001$ respectivamente), no encontrándose una afectación significativa de la Estabilidad de Fijación ni la Fijación, como en los estudios de Vujosevic y Carpineto ^(26,27). Estos parámetros hacen referencia a la probabilidad de que los resultados de los pacientes sean secundarios al deterioro de la sensibilidad normal asociada a la edad en el caso de los resultados más bajos o patológicos para los valores más elevados (mayor al 60%). En nuestro caso, estos valores son mayores en los pacientes del grupo DM2, tal y como cabía suponer.

Estudio correlación anatomo-funcional de la retina en DM2 con RD moderada en comparación con el grupo control

En nuestro estudio, objetivamos una correlación negativa entre la MAVC y el E.S. con la sensibilidad retiniana mediante mediante microperimetría, lo que demuestra que los cambios a nivel de la sensibilidad retiniana también empeoran la AV ($p < 0,05$); tal y como postulan algunos estudios como los de Okada y Nittala^(19, 30), posiblemente por el aumento de la zona avascular foveal y un aumento en la duración y severidad de la enfermedad, así como por las alteraciones morfológicas detectadas con OCT, si bien otros no encuentran una relación estadísticamente significativa⁽⁷⁶⁾.

También observamos una correlación negativa significativa en relación a los niveles de HbA1C y la sensibilidad retiniana en las áreas IE, NE, SI, II, NI y C global, mostrando esta peores resultados al aumentar los niveles de HbA1c demostrados en la analítica. Esto traduce el hecho de que un peor control de la enfermedad, con valores más elevados de HbA1c, empeora el pronóstico de la enfermedad y aumenta el riesgo de desarrollo de EMD, tal y como demuestran van Dijk, Martin y Verma^(17,47,56,77).

El resto de variables analizadas no mostraron una correlación significativa (a excepción del tiempo de evolución en el área SI, y los niveles de TG a nivel CT), tampoco el tiempo de evolución de la enfermedad que sin embargo diversos estudios, como los de Verma⁽¹⁷⁾ y Nittala⁽²⁰⁾ indican que se correlaciona de forma negativa con la pérdida de sensibilidad retiniana, no siendo así en paciente con DM2 sin Retinopatía. Del mismo modo, la sensibilidad retiniana de los cuadrantes superior e inferior foveal también se correlacionarían de forma significativa con la duración de la enfermedad (quizás por la rigidez y la disminución de la reactividad vascular), sin encontrarse correlación significativa con los cuadrantes nasal y temporal foveal, según Bengtsson y cols.⁽⁷⁸⁾.

También en este sentido, el estudio de Neriyanuri y cols.⁽²²⁾ demostró un mayor tiempo de la evolución de la enfermedad en pacientes con neuropatía diabética de forma significativa, pudiendo ser debido por tanto a la fibrosis y angiogénesis que afectarían de forma directa a la función visual.

Por otro lado, al correlacionar las alteraciones observadas a nivel anatómico del anillo central del ETDRS (OCT) y las alteraciones a nivel funcional centrales y del anillo interno (MAIA), nuestros resultados mostraron una correlación significativa de $-0,305$ ($p = 0,033$) de la retina total, no siendo significativa para las capas del protocolo GCL+ ($-0,158$, $p = 0,277$) ni para GCL++ ($-0,176$, $p = 0,227$), demostrando una correlación negativa con resultado de que al aumentar el espesor retiniano en estas, disminuye la sensibilidad retiniana; mientras que no se observó una correlación significativa entre ambos grupos respecto a la correlación entre los anillos internos superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS (OCT) y los umbrales de los radios de 3 y 5 grados (MAIA).

Estos resultados son semejantes a los investigados en varios estudios que tratan de demostrar la alteración precoz neuronal en pacientes diabéticos en términos morfológicos y funcionales ⁽³⁹⁾. Algunos como el de Verma ⁽¹⁷⁾ correlacionan los hallazgos de la OCT el espesor foveal y la sensibilidad retiniana, mientras que otros además tratan de correlacionar la sensibilidad retiniana con las capas internas retiniana, comparando pacientes sanos con aquellos con DM2 sin RD mediante microperimetría y OCT para estudiar las capas de células ganglionares y la capa de células plexiforme interna ^(39,42).

De este modo, se logró correlacionar los hallazgos microperimétricos (función) con los datos obtenidos mediante OCT (anatomía), explorando así la relación entre anatomía retiniana y función visual en la diabetes

Combinar los resultados funcionales medidos con Microperimetría y los datos estructurales obtenidos mediante OCT constituye un método para la evaluación del daño neuroretiniano precoz en pacientes con retinopatía diabética moderada, en los que los signos de neurodegeneración retiniana son previos a las alteraciones microvasculares.

Por todo ello, podemos concluir que los resultados derivados del estudio de las alteraciones funcionales y estructurales a nivel retiniano en pacientes diabéticos con Retinopatía Diabética Moderada pueden suponer un avance en la detección precoz de alteraciones funcionales y anatómicas en pacientes diabéticos, ofreciendo una oportunidad de detectar de forma inicial el daño neuronal secundario a esta patología, reduciendo así la incidencia de las complicaciones, y brindando la posibilidad de un abordaje precoz y una mejora del pronóstico

-11-

CONCLUSIONES

1. En pacientes con la Retinopatía Diabética Moderada, existen cambios tanto de tipo vascular como de tipo neurodegenerativo retinianos, pudiendo preceder estos a las alteraciones microvasculares. De este modo, un espesor macular aumentado no es suficiente para descartar la existencia de un proceso neurodegenerativo asociado dado que, aunque el espesor macular disminuye por la pérdida de tejido nervioso, también aumenta si el incremento de la permeabilidad vascular y el proceso inflamatorio son suficientes.
2. En nuestro estudio, el espesor macular central del grupo Retinopatía Diabética Moderada estaba aumentado de forma significativa, mientras que los sectores Internos mostraron un adelgazamiento en el protocolo GCL+ y los sectores SI y TI lo demostraron en el protocolo GCL++ del SS-OCT DRI triton.
3. Al no detectar posibles alteraciones en la microestructura de las capas intrarretinianas, la medida del espesor macular resulta insuficiente como único parámetro para evaluar los cambios tempranos de la Retinopatía Diabética en la retina con OCT, siendo de utilidad la segmentación de las capas de la retina: retina total, GCL+ y GCL++, proporcionando una cuantificación más adecuada de la pérdida de células ganglionares frente a la medida de la capa de fibras nerviosas de la retina.
4. Nuestros pacientes con Retinopatía Diabética Moderada presentaron una disminución de sensibilidad con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en casi todas las áreas examinadas por el Microperímetro. La Microperimetría, en relación con los datos estructurales obtenidos mediante Tomografía de Coherencia Óptica, es una herramienta efectiva para la evaluación de la afectación en la sensibilidad retiniana de pacientes Diabéticos tipo 2 con Retinopatía Diabética Moderada sin Edema Macular Diabético.
5. Al correlacionar las alteraciones observadas a nivel anatómico del anillo central del ETDRS y las alteraciones a nivel funcional centrales y del anillo interno, nuestros resultados mostraron una correlación negativa significativa de la retina total (al aumentar el espesor retiniano en estas, disminuye la sensibilidad retiniana), no siendo significativa para las capas incluidas en el protocolo GCL+ ni en el GCL++. Sin embargo, no se observó una correlación

significativa entre ambos grupos entre los anillos internos superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS y los umbrales de los radios de 3 y 5 grados.

6. De este modo, se logró correlacionar los hallazgos microperimétricos (función) con los datos obtenidos mediante OCT (anatomía), explorando así la relación entre anatomía retiniana y función visual en la diabetes
7. Combinar los resultados funcionales medidos con Microperimetría y los datos estructurales obtenidos mediante OCT constituye un método para la evaluación del daño neurorretiniano precoz en pacientes con Retinopatía Diabética moderada, en los que los signos de neurodegeneración retiniana son previos o coincidentes con las alteraciones microvasculares.
8. Se observó correlación negativa entre los niveles de HbA1c y la sensibilidad retiniana en diversos cuadrantes en pacientes con Retinopatía Diabética Moderada, al igual que entre la Agudeza Visual y el Equivalente Esférico y la sensibilidad retiniana. Los enfermos con menores Agudeza Visual tuvieron un menor valor de sensibilidad al utilizar la microperimetría.
9. Los resultados derivados del estudio de las alteraciones funcionales y estructurales a nivel retiniano en pacientes diabéticos con Retinopatía Diabética Moderada pueden suponer un avance en la detección precoz de alteraciones funcionales y anatómicas en pacientes diabéticos, ofreciendo una oportunidad de detectar de forma inicial un daño neuronal secundario a esta patología, reduciendo así la incidencia de las complicaciones, y brindando la posibilidad de un abordaje precoz y una mejora del pronóstico así como abriendo la puerta a nuevas opciones terapéuticas.

-13-

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14.
2. Guías, SERV de PC de la. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2019;3(1):4–98.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye.* 2004;18(10):963–83.
4. Song SJ, Wong TY. Current concepts in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J.* 2014;38(6):416–25.
5. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis.* 2015;2(1):17.
6. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540–53.
7. Montesano G, Gervasoni A, Ferri P, Allegrini D, Migliavacca L, De Cilla S, et al. Structure–function relationship in early diabetic retinopathy: a spatial correlation analysis with OCT and microperimetry. *Eye.* 2017;31(6):931–9.
8. American Diabetes Association AD. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl(Supplement 1):S8–16.
9. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
10. Koblin Klein BE. Overview of Epidemiologic Studies of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(4):179–83.
11. 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.* 2017;57(1):83–8.

12. Wilkinson C., Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677–82.
13. Kanski J BB. *Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático*. 8ª. España: Elsevier; 2016.
14. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, Schaefer EJ, Sell DR, et al. Protection From Retinopathy and Other Complications in Patients With Type 1 Diabetes of Extreme Duration: The Joslin 50-Year Medalist Study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):968–74.
15. Kanski J BB. *Oftalmología Clínica*. 7ª. España: Elsevier; 2012.
16. Agarwal P, Jindal A, Saini V, Jindal S. Advances in diabetic retinopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):772.
17. 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.
18. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res*. 9(3):362–73.
19. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(1):3–8.
20. Nittala MG, Gella L, Raman R, Sharma T. Measuring retinal sensitivity with the microperimeter in patients with diabetes. *Retina*. 2012;32(7):1302–9.
21. Efron N. Fry Award Lecture 2010: Ophthalmic Markers of Diabetic Neuropathy. *Optom Vis Sci*. 2011;88(6):661–83.
22. Neriyanuri S, Pardhan S, Gella L, Pal SS, Ganesan S, Sharma T, et al. Retinal sensitivity changes associated with diabetic neuropathy in the absence of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1174–8.
23. Nilsson M, Wendt G von, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using Rarebit Fovea Test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1596.
24. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical Coherence Tomography Measurements and Analysis Methods in Optical Coherence Tomography Studies of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1366-1371.e1.

25. Sociedad Española de Oftalmología. E. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 81, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología; 2006. 185–186 p.
26. Carpineto P, Ciancaglini M, di Antonio L, Gavalas C, Mastropasqua L. Fundus microperimetry patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema. *Retina*. 2007;27(1):21–9.
27. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2006;47(7):3044.
28. Park HY-L, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1223–8.
29. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. In: Virgili G, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. CD008081.
30. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(5):1588–94.
31. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2006;20(7):805–9.
32. Costa RA, Skaf M, Melo LAS, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(3):325–53.
33. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387–429.
34. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced Visualization of the Choroido-Scleral Interface Using Swept-Source OCT. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin*. 2013;44(6 (Supl)):S40–2.
35. Liu H, Bittencourt MG, Wang J, Sepah YJ, Ibrahim-Ahmed M, Rentiya Z, et al. Retinal sensitivity is a valuable complementary measurement to visual acuity — a microperimetry study in patients with maculopathies. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(12):2137–42.

36. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(5):620–8.
37. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496–500.
38. Longhin E, Convento E, Pilotto E, Bonin G, Vujosevic S, Kotsafti O, et al. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(5):375–80.
39. Rohrschneider K, Bültmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(5):536–48.
40. Li S-T, Wang X-N, Du X-H, Wu Q. Comparison of spectral-domain optical coherence tomography for intra-retinal layers thickness measurements between healthy and diabetic eyes among Chinese adults. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177515.
41. Morales MU, Saker S, Mehta RL, Rubinstein M, Amoaku WM. Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(5):368–74.
42. Group. DC and CTR. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology.* 1995;102(4):647–61.
43. Group. ETDRS research. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1985;103(12):1796–806.
44. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018;61(9):1902–12.
45. Fujii GY, De Juan E, Humayun MS, Sunness JS, Chang TS, Rossi J V. Characteristics of visual loss by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1067–78.
46. 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.

47. Hernández C, Simó R. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Current concepts and therapeutic implications. *Av en Diabetol.* 2014;30(3):72–9.
48. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(10):1285–90.
49. Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, González-Rodríguez Á, Hernández C, Simó R. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2013;19:47–53.
50. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2003;27(2):283–90.
51. 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.* 2016;113(19):E2655–64.
52. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017;139:101–7.
53. 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.
54. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, Lee K, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(7):3660–5.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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*. 2016;30(5):673–9.
 60. Pinilla I, Idoipe M, Perdices L, Sanchez-Cano A, Acha J, Lopez-Galvez MI, et al. Changes in total and inner retinal thicknesses in type 1 diabetes with no retinopathy after 8 years of follow-up. *Retina*. 2019;1.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Chalam KV1, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, Grover S, Gupta SK NJDRCRN. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8154–61.
 64. 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*. 31(3):182–6.
 65. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of Diabetic Foveal Edema. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):330.
 66. 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.e2.
 67. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(5):455–63.
 68. 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*. 2017;57(1):83–8.
 69. 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.
70. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye*. 2009;23(4):884–9.
 71. 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.
 72. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, 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.
 73. Bristow EA, Griffiths PG, Andrews RM, Johnson MA, Turnbull DM. The distribution of mitochondrial activity in relation to optic nerve structure. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002;120(6):791–6.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Kube T, Schmidt S, Toonen F, Kirchhof B, Wolf S. Fixation Stability and Macular Light Sensitivity in Patients with Diabetic Maculopathy: A Microperimetric Study with a Scanning Laser Ophthalmoscope. *Ophthalmologica*. 2005;219(1):16–20.
 77. Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of Retinal Neurons in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004;45(9):3330.
 78. Bengtsson B, Heijl A, Agardh E. Visual fields correlate better than visual acuity to severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2005;48(12):2494–500.