



# Universidad Zaragoza

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

**“CAMBIOS LONGITUDINALES EN LA MICROVASCULARIZACIÓN  
RETINIANA Y COROIDEA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 SIN  
RETINOPATÍA DIABÉTICA, VALORADOS MEDIANTE ANGIOGRAFÍA  
CON TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA”**

**Longitudinal changes in retinal and choroidal microvascularization  
in type 1 diabetic patients without diabetic retinopathy evaluated  
by OCT angiography**

Autora:

María Sopeña Pinilla

Directora:

Profa. Isabel Pinilla Lozano

Facultad de Medicina  
Universidad de Zaragoza  
Curso 2022/2023

**ÍNDICE**

1. Resumen y palabras clave .....	3
2. Abreviaturas .....	5
3. Introducción .....	7
a. Diabetes mellitus .....	7
b. Anatomía de la retina .....	11
c. Vascularización de la retina .....	15
d. Retinopatía diabética .....	15
i. Clasificación .....	16
e. Métodos diagnósticos de la retinopatía diabética .....	17
i. Tomografía de coherencia óptica .....	17
ii. Angiografía mediante tomografía de coherencia óptica .....	20
4. Antecedentes y justificación del estudio .....	23
5. Hipótesis y objetivos .....	24
a. Hipótesis del trabajo .....	24
b. Objetivos .....	24
6. Material y métodos .....	25
a. Selección de la muestra .....	25
b. Protocolo exploratorio .....	26
c. Análisis estadístico .....	28
7. Resultados .....	28
a. Hallazgos morfológicos .....	31
b. Cambio a nivel de espesores de retina total, GCL+ y GCL++ .....	33
c. Correlación entre valores anatómicos y parámetros endocrinológicos ....	35
8. Discusión .....	39
a. Sobre la metodología del estudio .....	39
b. Sobre los resultados obtenidos .....	40
c. Hallazgos en capas internas retinianas .....	45
d. Fortalezas y limitaciones del estudio .....	45
9. Conclusiones .....	47
10. Bibliografía .....	48
11. Anexos .....	54

## **RESUMEN**

**Propósito:** evaluar cambios longitudinales en el flujo y anatomía de los plexos capilares superficial (PCS) y profundo (PCP) de la retina y la coriocalilar (CC) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de larga evolución y sin signos de Retinopatía Diabética (RD), después de 4 años de evolución, valorados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (OCTA), y estudiar las modificaciones en los espesores de la retina total y retina interna que han ocurrido durante este periodo.

**Métodos:** realizamos un estudio prospectivo longitudinal unicéntrico incluyendo 40 ojos de 40 enfermos en 2018 con DM1 con evolución superior a 10 años y buen control glucémico. Se repitió el mismo estudio a los 4 años para valorar cambios evolutivos. Hubo 7 pérdidas de seguimiento, 5 enfermos desarrollaron una RD y 1 un glaucoma primario de ángulo abierto. En el segundo punto del estudio se valoraron 27 ojos de 27 pacientes. Se realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo angiografía mediante OCTA utilizando el *Deep Range Imaging* (DRI)-Triton Swept-Source OCT (SS-OCT). Se valoraron los espesores de retina total, y los protocolos GCL+ y GCL++.

**Resultados:** en el segundo punto del estudio se excluyeron 2 de los ojos estudiados tras la valoración de la calidad de las pruebas. La muestra quedó comprendida por 25 ojos de 25 pacientes con una edad media de  $46,84 \pm 11,28$  y un tiempo de evolución de la enfermedad de  $28,88 \pm 8,04$  años. Se detectaron cambios evolutivos estadísticamente significativos en la densidad vascular (DV) de todos los cuadrantes del PCS con un aumento de flujo en éstos salvo la del cuadrante inferior. No hubo cambios a nivel del área ni los diámetros de la zona avascular foveal (ZAF) a nivel del PCS. Se observó un aumento de la DV a nivel del PCP en el cuadrante temporal y una disminución de la DV en el cuadrante inferior, con una disminución en el diámetro horizontal de la ZAF. En la CC sólo se observó un aumento del flujo de la zona nasal. En el estudio morfológico se observaron frecuentes alteraciones incluyendo modificaciones de la ZAF (PCS 92%, PCP 88%), presencia de microaneurismas en ambos plexos (PCS 8%, PCP 20%), y pérdidas de capilares (PCS 96%, PCP 96%, CC 76%). No hubo cambios morfológicos entre ambos tiempos salvo en 2 enfermos. En la valoración de los espesores de la retina total y retina interna incluyendo capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), capa de células ganglionares (CCG) y capa plexiforme interna (CPI), no se observaron cambios en los 4 años de seguimiento. Se observó una correlación negativa entre el tiempo de evolución y la DV del PCS en el cuadrante T y en el espesor parafoveal de la unión CCG+CPI, con disminución del cuadrante perifoveal de CFNR+CCG+CPI en todos los cuadrantes salvo el S.

**Conclusiones:** los pacientes diabéticos tipo 1 de larga evolución sin lesiones de RD presentan tras 4 años un aumento de la DV a nivel del PCS con aumento del cuadrante temporal del PCP y una disminución en el cuadrante inferior de éste, y escasos cambios a nivel de la DV de la CC. Estos cambios no se relacionan con modificación de espesor de la retina total o la retina interna. El tiempo de evolución de la DM se correlaciona negativamente con la DV del PCS T y con el espesor parafoveal de la CCG+CPI. El control glucémico se relaciona negativamente con el espesor perifoveal del complejo de células ganglionares exceptuando en el cuadrante S.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus, retinopatía diabética, plexos capilares retinianos, coriocalilar, angiografía con tomografía de coherencia óptica

**ABSTRACT**

**Purpose:** to assess longitudinal changes in the flow and anatomy of the superficial (SCP) and deep (DCP) retinal capillary plexuses and choriocapillaris (CC) in long-term type 1 diabetic patients (DM1) without diabetic retinopathy (DR) after 4 years of progression and to evaluate modifications in total retinal and inner retinal thickness that have occurred during this period.

**Methods:** we performed a single-center prospective longitudinal study including 40 eyes of 40 well-controlled DM1 patients who had been diagnosed at least 10 years prior and maintained an adequate glycemic control. The same study was repeated after 4 years to check for any evolutionary changes. 7 patients were lost to follow-up, 5 developed Diabetic Retinopathy (DR), and 1 developed primary open angle glaucoma. In the second phase of the study, 27 eyes of 27 patients were evaluated. A comprehensive ophthalmic evaluation was performed, including optical coherence tomography angiography (OCTA) using Deep-Range Imaging (DRI)-Triton Swept-Source OCT (SS-OCT). Total retinal thickness and both GCL+ and GCL++ protocols were assessed.

**Results:** 2 eyes were excluded in the second phase of the study after checking the quality of our measurements, resulting in a final sample of 25 eyes from 25 patients. Mean age was  $46.84 \pm 11.28$  years and mean HbA1c level was  $7.34 \pm 0.94$  % at the last examination. SCP showed a statistically significant increase in vascular density (VD) in all areas except the inferior quadrant. There were no changes in the area or diameters of the foveal avascular zone (FAZ) in the SCP. In the DCP, there was a significant increase in VD in the temporal quadrant and a decrease in the inferior quadrant, along with a decrease in the horizontal diameter of the FAZ. The nasal area of the CC showed a significant increase in VD. The morphological study revealed frequent abnormalities, including FAZ modifications (SCP 92%, DCP 88%), presence of microaneurisms in both plexuses (SCP 8%, DCP 20%), and capillary loss (SCP 96%, DCP 96%, CC 76%). There were no morphological changes between the two time points except in 2 patients. Evaluation of total retinal thickness and inner retinal layers, including retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL) and inner plexiform layer (IPL) did not show any changes over the 4-year follow-up period. There was a negative correlation between disease duration and SCP VD in the temporal quadrant, as well as the parafoveal thickness of the combined GCL+IPL, with a decrease in the perifoveal thickness of RNFL+GCL+IPL in all quadrants except for the superior one.

**Conclusions:** type 1 diabetic patients with long-standing disease and no signs of DR exhibit an increase in VD in SCP after 4 years, as well as an increase in the temporal quadrant of the DCP and a decrease in the inferior quadrant. Few changes are observed in VD in the CC. These changes are not associated with modifications in the overall retinal thickness nor in the inner retinal thickness. The duration of DM is negatively correlated with the VD in the temporal quadrant of the SCP and the parafoveal thickness of combined GCL+IPL layer. Glycemic control is negatively associated with the perifoveal foveal thickness of the ganglion cell complex except the superior quadrant.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, retinal capillary plexuses, choriocapillaris, optical coherence tomography angiography.

## **ABREVIATURAS**

AAO: Academia Americana de Oftalmología  
ADN: ácido desoxirribonucleico  
AFI: adjusted flow index (índice de flujo ajustado)  
AGF: angiografía fluoresceínica  
AOSLO: *adaptative optics scanning laser ophthalmoscopy*  
ARN: ácido ribonucleico  
AV: agudeza visual  
AVMC: agudeza visual mejor corregida  
C: central  
CC: coriocapilar  
CCG: capa de células ganglionares  
CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón  
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina  
CNE: capa nuclear externa  
CNI: capa nuclear interna  
CPE: capa plexiforme externa  
CPI: capa plexiforme interna  
D: dioptría  
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial  
DLP: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
DM1: diabetes mellitus tipo 1  
DM2: diabetes mellitus tipo 2  
DRI: deep range imaging  
DV: densidad vascular  
EE: equivalente esférico  
EMD: edema macular diabético  
EPR: epitelio pigmentario de la retina  
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study  
FR: factores de riesgo  
GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto  
HbA1c: hemoglobina glicosilada  
HLA: *human leukocyte antigens* (antígeno leucocitario humano)  
HTA: hipertensión arterial  
I: inferior  
IE: inferior externo  
II: inferior interno  
IS: *photoreceptor inner segments* (segmentos internos de los fotorreceptores)  
LA: longitud axial  
LOCS III: *Lens Opacities Classification System III*  
LogMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución  
MA: microaneurisma  
MLE: membrana limitante externa

MLI: membrana limitante interna  
mmHg: milímetros de mercurio  
N: nasal  
NE: nasal externo  
NI: nasal interno  
OCT: tomografía de coherencia óptica  
OCTA: angiografía con tomografía de coherencia óptica  
OS: *photoreceptor outer segments* (segmentos externos de los fotorreceptores)  
PCI: plexo capilar intermedio  
PCP: plexo capilar profundo  
PCRP: plexo capilar radial peripapilar  
PCS: plexo capilar superficial  
PIO: presión intraocular  
PVR: plexo vascular radial  
RD: retinopatía diabética  
RDNP: retinopatía diabética no proliferativa  
RDP: retinopatía diabética proliferante  
RMN: resonancia magnética nuclear  
S: superior  
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño  
SE: superior externo  
SI: superior interno  
SLO: *scanning laser ophthalmoscopy*  
SS-OCT: OCT de barrido (Swept Source)  
T: temporal  
TE: temporal externo  
TI: temporal interno  
VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial  
ZAF: zona avascular foveal

## INTRODUCCIÓN

### DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica heterogénea y crónica caracterizada por la presencia de hiperglucemia, ya sea secundaria a un déficit en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o a ambas. La DM se asocia a largo plazo a la aparición de complicaciones crónicas tanto micro como macroangiopáticas<sup>[1]</sup>.

Es una de las enfermedades metabólicas más comunes del mundo y su prevalencia en adultos ha aumentado progresivamente en las últimas décadas debido a los cambios en el estilo de vida de la población. La Federación Internacional de Diabetes estima que, salvo que se tomen medidas para modificar la tendencia, la prevalencia se incrementará hasta afectar al 11,3% de la población en el 2030, llegando a superar a los 780 millones de afectados en el 2045, cifra que corresponde a más del 12% de la población mundial (Figura 1)<sup>[2,3]</sup>. Se asocia a un gran coste tanto directo como indirecto, derivado de la consecución y mantenimiento de la normoglucemia como por la aparición de complicaciones a largo plazo y la pérdida de actividad laboral.

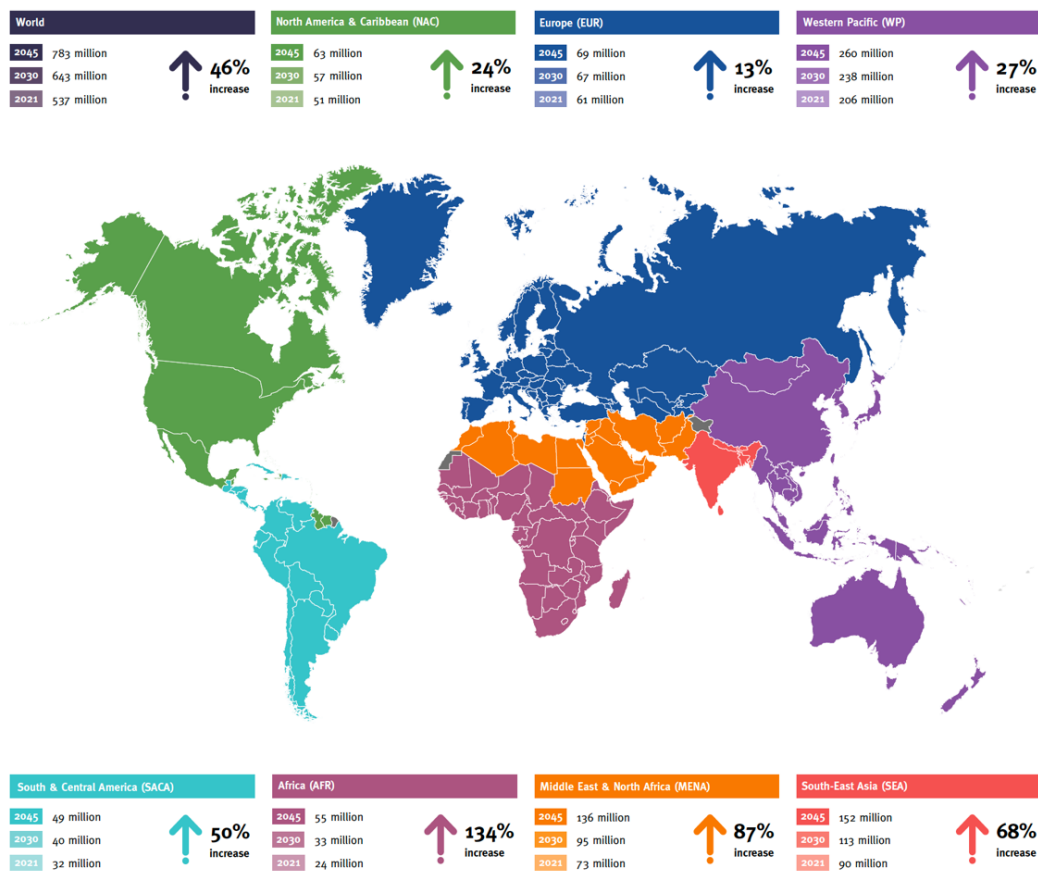


Figura 1. Estimación de aumento del número de personas afectadas por diabetes mellitus a nivel mundial y por regiones desde el 2021 al 2045. Tomado de: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10ª edición<sup>[3]</sup>. Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

Los pacientes diabéticos se dividen en dos grupos según la patogenia de la hiperglucemia.

**DM tipo 1A o inmunomediada.** Representa solamente el 5-10% de los casos de DM. Es una enfermedad heterogénea, de origen autoinmune, caracterizada por una pérdida selectiva de las células beta pancreáticas productoras de insulina, originando un déficit de insulina habitualmente absoluto. Aproximadamente en el 90% de los pacientes se detectan al diagnóstico distintos autoanticuerpos relacionados con esta destrucción (frente a la insulina, frente a los islotes pancreáticos, anti-GAD, frente a fosfatasa IA-2 e IA-2 $\beta$ ). Su aparición se da de preferencia en la infancia y en la adolescencia, aunque en este momento la edad no se considera determinante. El factor de riesgo más importante es la presencia de HLA clase II de alto riesgo, pero menos del 10% de los individuos que lo presentan padecerán la enfermedad<sup>[1,4]</sup>. Las manifestaciones clínicas iniciales incluyen hiperglucemia severa, hipoglucemia en ayunas y cetoacidosis que aumenta en situaciones de infección o de estrés. El ritmo de destrucción de células  $\beta$  es muy variable de unos pacientes a otros, aunque suele provocar un déficit de insulina habitualmente absoluto, con lo que los enfermos dependen de un aporte exógeno de insulina.

Su incidencia y prevalencia varía según los países siendo más frecuente en las poblaciones del norte de Europa; la incidencia en los países occidentales ha aumentado notablemente, calculándose el doble de casos entre el 2005 y el 2020<sup>[5]</sup>. Se trata de una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Es difícil calcular su coste físico y social, aunque el estudio SECCAID calculó que en el 2012 en España el coste directo total anual de la DM ascendió a 5.809 millones de euros, representando el 8,2% del gasto sanitario total<sup>[6,7]</sup>.

En su patogenia también están implicados factores ambientales, pobremente definidos. Existe una mayor susceptibilidad a presentar otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca o la tiroiditis de Hashimoto entre otras<sup>[1]</sup>.

Las formas idiopáticas o DM tipo 1B tienen una etiología desconocida. Son una minoría de pacientes en los cuales no se puede demostrar autoinmunidad frente a las células beta pancreáticas que presentan una insulinopenia permanente y tendencia a la cetoacidosis.

La DM1 se asocia a largo plazo a la aparición de complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas. Las complicaciones macroangiopáticas más frecuentes son las cardiovasculares<sup>[8]</sup>. Las microangiopáticas incluyen la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas. El control glucémico sigue siendo el factor de mayor riesgo modificable para el desarrollo de complicaciones tardías y ha habido una disminución de la incidencia de complicaciones microvasculares en países desarrollados<sup>[9]</sup>. La prevalencia de las complicaciones crónicas depende del tiempo de evolución de la DM1.



Los factores de riesgo (FR) de las complicaciones crónicas y de la RD se dividen en dos categorías, modificables y no modificables. Entre los FR modificables están los más conocidos, como la hiperglucemia mantenida, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) o la obesidad. Otros FR modificables son el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), los niveles de prolactina, adiponectina, homocisteína, hígado graso, y factores genéticos como mutaciones en el gen promotor de la eritropoyetina<sup>[10]</sup>. Entre los factores no modificables están la duración de la DM, así como la edad de aparición, la pubertad o el embarazo. La prevalencia de las complicaciones crónicas depende fundamentalmente del tiempo de evolución de la DM1 y del grado de control metabólico. Es importante conocer los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a lo largo de toda la evolución de la enfermedad para explicar el ritmo de aparición de las complicaciones<sup>[11]</sup>, debido al bien descrito fenómeno de la memoria metabólica<sup>[12]</sup>.

Sin embargo, estos FR sólo explican parcialmente el desarrollo de la RD. Los comentados con mayor influencia como la duración de la DM, los niveles de HbA1c, la HTA, la DLP y la edad de instauración conjuntamente justifican un 44,6% de la etiopatogenia<sup>[13]</sup>. Se ha postulado la existencia de otros factores menos conocidos que puedan influir en el desarrollo de complicaciones, ya que está descrito que, en pacientes con evolución de la enfermedad superior a 50 años, la correlación de las complicaciones crónicas con la HbA1c es pobre<sup>[14]</sup>.

Entre otros FR modificables destaca la importancia de la inflamación. En pacientes DM1 el nivel de inflamación es mayor y se relaciona con las complicaciones macrovasculares<sup>[10]</sup>. Los factores relacionados con la patogenia de la DM, incluyendo la hiperglicemia, los factores de crecimiento, el estrés oxidativo y la inflamación pueden provocar una desregulación de los mecanismos epigenéticos relacionados con la memoria metabólica, incluyendo metilación del ADN, modificación de las histonas o del ARN no codificante<sup>[12]</sup>.

La inflamación, como hemos comentado, tiene un papel fundamental como mecanismo etiopatogénico en las complicaciones crónicas de los DM1, igual que en los procesos relacionados con el envejecimiento, o en la rigidez de las paredes arteriales<sup>[15]</sup>.

Los mecanismos implicados en la progresión de determinadas complicaciones en los pacientes DM se están estudiando con las nuevas tecnologías ómicas. La metabolómica utiliza técnicas analíticas como la espectrometría de masas o la resonancia magnética nuclear (RMN) y se presenta como una apuesta prometedora para la identificación de biomarcadores de la DM y de la resistencia a la insulina, o de sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad, enfocada al estudio de aminoácidos o del metabolismo de los lípidos<sup>[16]</sup>.

**DM tipo 2 (DM2).** Un 90-95% de las DM son DM2, incluyendo a individuos con resistencia a la insulina y que habitualmente asocian un déficit parcial de ésta. Es una pandemia en nuestro siglo, relacionada con la obesidad y el sedentarismo; además, son individuos con una susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad, sin que se conozca del todo su

etiopatogenia. Puede ser asintomática en etapas iniciales ya que la instauración de la hiperglucemia es gradual, retrasándose su diagnóstico durante varios años, en los que el paciente tiene un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones crónicas micro y macrovasculares. A diferencia de los pacientes DM1, hasta un 5% de los enfermos con DM2 pueden presentar lesiones de RD en el momento del diagnóstico<sup>[17,18]</sup>.

**Otros tipos de DM.** Pueden aparecer con menor frecuencia otros tipos de DM, algunos de ellos asociados a determinados patrones de herencia (diabetes tipo MODY, de herencia autosómico dominante) o a alteraciones cromosómicas (síndrome de Down, Klinefelter), a enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, fibrosis quística, neoplasias), u otros estados como el embarazo (diabetes gestacional). Hay formas de diabetes secundarias a fármacos o tóxicos, o a infecciones.

## ANATOMÍA DE LA RETINA

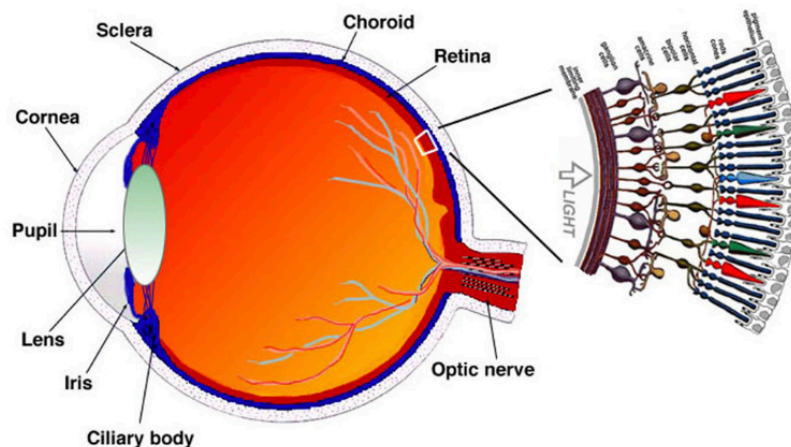


Figura 2. Esquema de una sección del globo ocular y magnificación de un corte de la retina. Tomado de Kolb H. Webvision.com

La retina es la capa sensitiva del globo ocular. Está situada entre el humor vítreo (interior del globo ocular) separado por la hialoides y entre la capa vascular del globo ocular, la coroides (mayor parte de la úvea) (Figura 2). En ella se producen los procesos que conducen a la visión, desde el estímulo con un fotón lumínico, la fototransducción y la transmisión a través de las distintas neuronas con salida de la información por el nervio óptico que contiene los axones de las células ganglionares, hasta el sistema nervioso central.

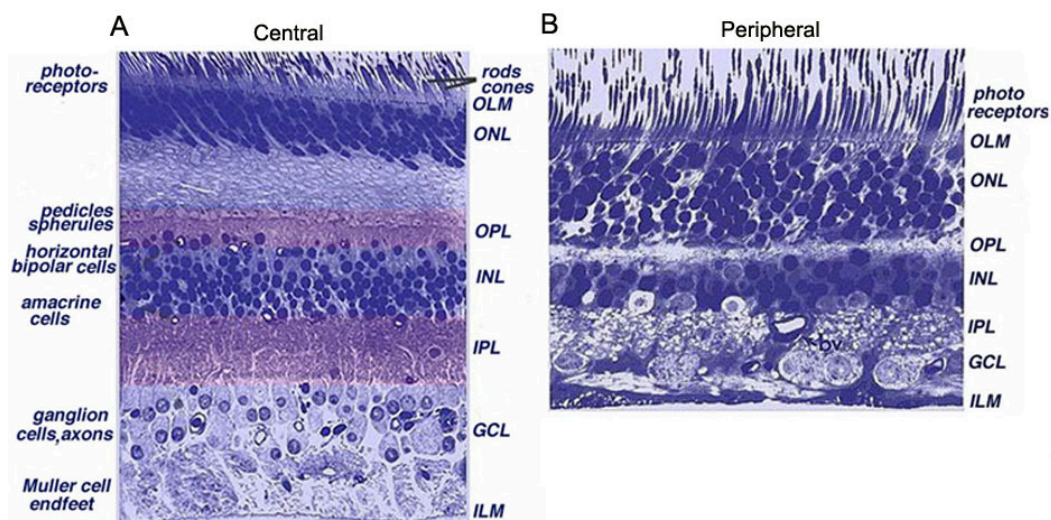


Figura 3. Estructura de la retina central y periférica humana. Tomada de: Kolb H. Simple Anatomy of the Retina 1995<sup>[19]</sup>

La retina tiene aproximadamente 0,5 mm de grosor. Está compuesta por múltiples neuronas y células gliales, que en los animales vertebrados forman 3 capas de somas neuronales y dos capas de sinapsis (Figura 3, Figura 4). Los cuerpos celulares componen las 3 capas nucleares: la capa nuclear externa (CNE) que contiene el cuerpo de los fotorreceptores (conos y bastones), en contacto con en el epitelio pigmentario de la retina (EPR). La capa nuclear interna (CNI) contiene los cuerpos de las células bipolares y de las neuronas interplexiformes, las células horizontales y amacrinas. La última capa nuclear contiene los cuerpos de las células

ganglionares y células amacrinas desplazadas, formando la capa de las células ganglionares (CCG). Las sinapsis se producen a nivel de las capas plexiformes, la primera es la capa plexiforme externa (CPE), donde sinaptan los conos y bastones con células bipolares y células horizontales. La segunda capa sináptica es la capa plexiforme interna (CPI), donde se producen las sinapsis entre las células bipolares y las células ganglionares<sup>[19]</sup>.

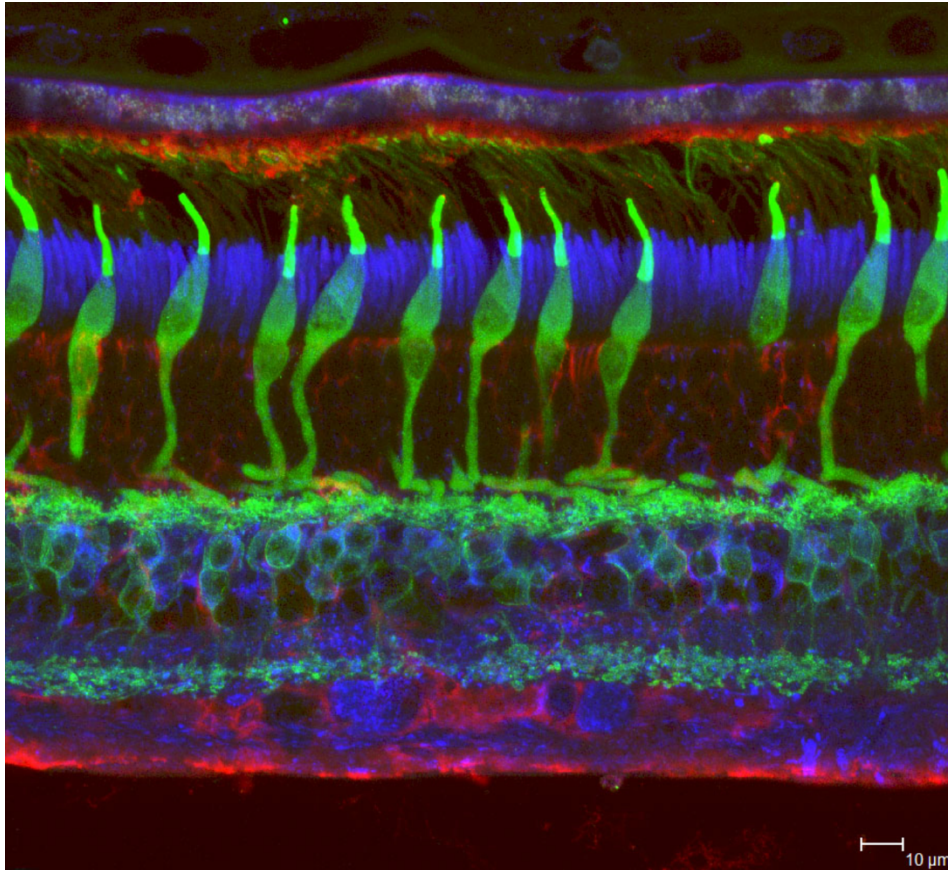


Figura 4. Inmunotinción de retina humana con GNB3 (conos), CRALBP (EPR) y Cit-C (mitocondrias). Tomada de Cuenca N. [www.retinalmicroscopy.com](http://www.retinalmicroscopy.com)

La retina posee además células gliales, una célula glial propia, la célula de Müller, y astrocitos y microglía. Las células de Müller forman dos de las capas de la retina, la membrana limitante externa (MLE) e interna (MLI). La MLE está formada por las uniones entre las células de Müller y los segmentos internos de los fotorreceptores, formando una barrera con el espacio subretiniano. La MLI la forman los contactos laterales de los pies terminales de las células de Müller. La MLI está situada en la parte más interna de la retina, limitando con el humor vítreo creando una barrera de difusión entre él y la retina neural<sup>[19]</sup>.

La región central de la retina posee una organización especial para facilitar la visión de detalle, formando la fóvea. En esta zona la retina es más gruesa que a nivel periférico (Figura 3). Este aumento de espesor es debido a un aumento de la densidad de los fotorreceptores, particularmente de los conos, y de sus células bipolares y ganglionares correspondientes. En la retina central hay un predominio de conos y en la periferia de bastones. La fóvea está situada en la parte temporal de la cabeza del nervio óptico o papila con un tamaño

aproximado de 1,5 mm. Se conoce también como mácula lútea por su color amarillento proporcionado por el pigmento xantófilo de los carotenoides zeaxantina y luteína, que le protege las células de la luz azul. Es la zona con máxima concentración y densidad de conos, dispuestos en forma de un mosaico hexagonal. La mácula lútea comprende la perifóvea, parafovea y la fovea. Dentro de la fovea se pueden distinguir otras tres estructuras: la zona avascular foveal (ZAF), la fovéola y el umbo. El umbo es un adelgazamiento central donde únicamente tenemos cuerpos nucleares de conos y de células de Müller para obtener la mejor agudeza visual (AV), desplazándose el resto de las capas concéntricamente. Junto con el clivus y la fovéola forman la ZAF. Los axones de los conos dirigiéndose hacia su célula bipolar toman un aspecto radial y, junto a los procesos de las células de Müller, forman la capa de fibras de Henle (Figura 5, Figura 6). A nivel de la parafovea se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas desplazadas, el área de mayor espesor de la retina.

Así, desde la descripción de Santiago Ramón y Cajal, se han descrito clásicamente 10 capas de la retina que desde la parte más interna a la externa comprenderían: MLI, capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, MLE, capa de los segmentos de los fotorreceptores y EPR<sup>[20]</sup>. La fovea carece de la mayoría de estas capas. A ellas podríamos añadir la capa de fibras de Henle.

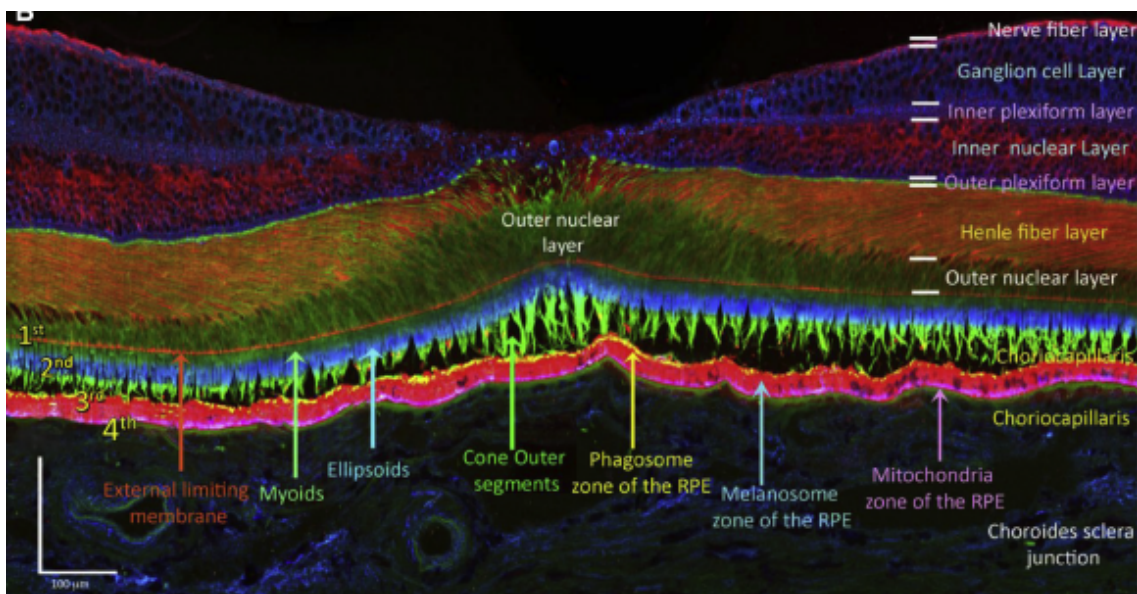


Figura 5. Capas de la retina a nivel foveal teñidas mediante inmunocitoquímica. Tomada de Cuenca N, et al 2018<sup>[21]</sup>. Abreviaturas: Nerve fiber layer: capa de fibras nerviosas de la retina; Ganglion cell layer: capa de células ganglionares; Inner plexiform layer: capa plexiforme interna; Inner nuclear layer: capa nuclear interna; Outer plexiform layer: capa plexiforme externa. Henle fiber layer: capa de fibras de Henle; Outer nuclear layer: capa nuclear externa; Choriocapillaris: coriocapilar; External limiting membrane: membrana limitante externa; Myoids: mioides de los conos; ellipsoids: elipsoides de los conos; Cone outer segments: segmentos externos de los conos; Phagosome zone of the RPE: fagosomas del epitelio pigmentario de la retina; Melanosome zone of the RPE: melanosomas del epitelio pigmentario de la retina; Mitochondria zone of the RPE: mitocondrias del epitelio pigmentario de la retina; Choroid sclera junction: unión corioescleral.

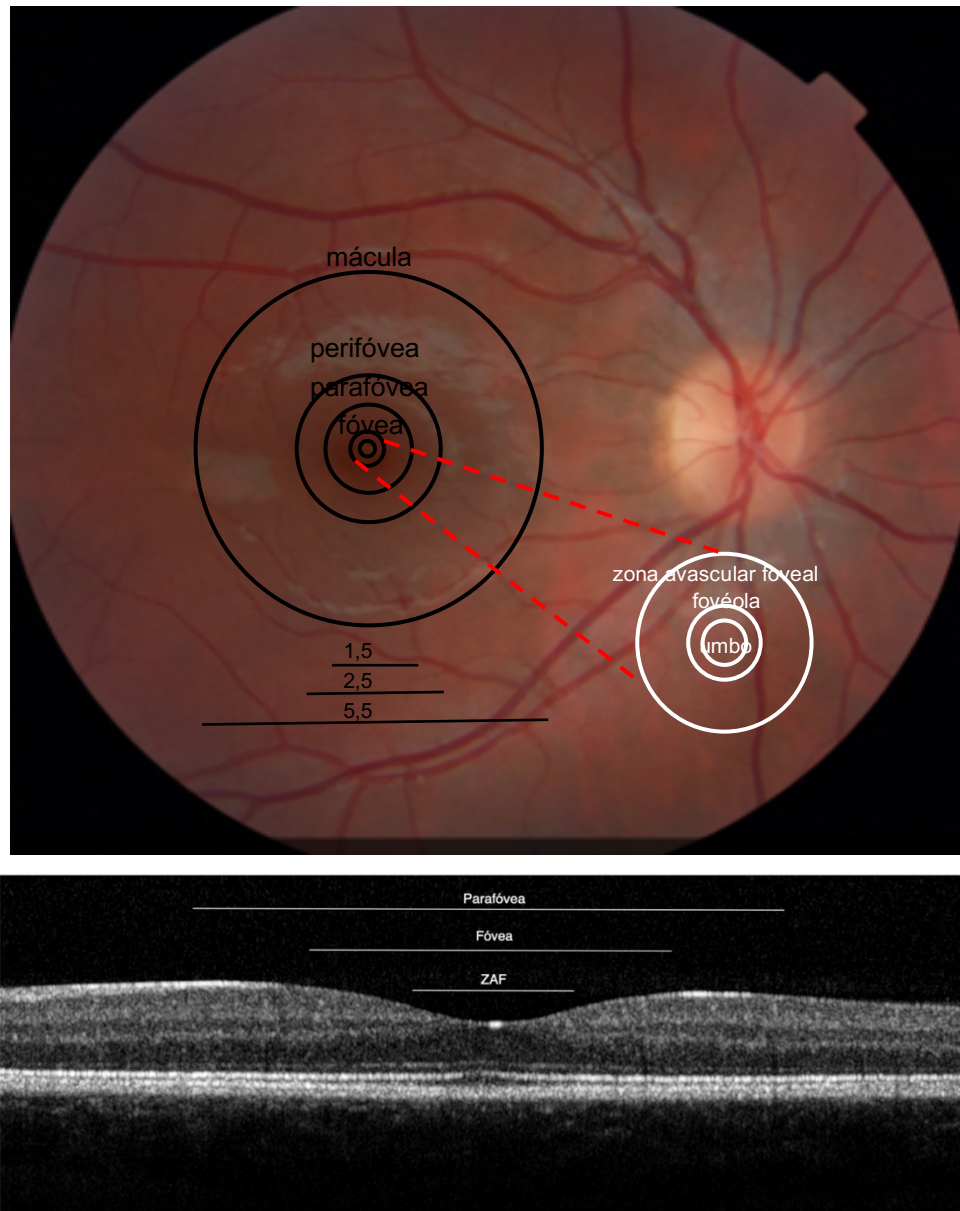


Figura 6. Organización de la mácula. A/ Imagen de fondo de ojo mostrando el polo posterior con la papila óptica y la mácula apreciando las diferentes áreas maculares (perifóvea, parafovea y fovea) y detalle de la organización a nivel foveal con la zona avascular foveal, foveola y el umbo. B/ Imagen mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral donde se reflejan las áreas centrales incluyendo la parafovea, la fovea y la ZAF o zona avascular foveal.

## VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA

La retina está vascularizada a partir de dos sistemas diferentes. La arteria central de la retina, rama terminal de la arteria oftálmica, procedente de la carótida interna, se encarga de la nutrición de los dos tercios internos, hasta la CNI. El resto de la retina externa recibe el flujo de las arterias coroideas. La arteria central de la retina entra atravesando la cabeza del nervio óptico dividiéndose habitualmente en 4 grandes ramas que formarán los 4 plexos vasculares que cubren el tejido retiniano a excepción de la retina periférica y de la ZAF<sup>[22]</sup>. En el resto de la retina los plexos capilares varían entre 1-4 dependiendo de la excentricidad del tejido. Estos 4 plexos son el plexo capilar radial peripapilar (PCRP), plexo capilar superficial (PCS), plexo capilar intermedio (PCI) y el plexo capilar profundo (PCP)<sup>[21,23]</sup>. La ZAF es una región libre de capilares que rodea la foveola. Su aporte sanguíneo proviene de la circulación coroidea<sup>[24]</sup>. Las enfermedades que afectan a la vascularización de la retina como la DM pueden provocar cambios a nivel de la morfología, circularidad o el tamaño de la ZAF.

## RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de pérdida visual en la población en edad laboral, de ahí la gran importancia que requiere su prevención y diagnóstico precoz<sup>[8]</sup>. La RD afecta al 15-50% de los pacientes con DM2 y casi al 90% de los pacientes con DM1<sup>[25]</sup>. El 66,6% de los DM1 tiene RD tras 11 años<sup>[26]</sup>, y la mayoría tras 20 años de evolución<sup>[27]</sup>. Las formas severas de retinopatía alcanzan hasta el 50 % de los pacientes DM1<sup>[28]</sup>. El 20-30% de las cegueras registradas es consecuencia de la RD. En España se estima que la prevalencia de ceguera en personas diabéticas se sitúa entre el 4 y el 11%, mayor que en otros países del primer mundo. En Aragón, en 2016 se registraron 10.982 casos de retinopatía y/o ceguera en pacientes diabéticos mayores de 40 años.

Es una patología en la que se asocian tanto alteraciones vasculares como neurodegenerativas. Entre los mecanismos patogénicos cada vez se enfatiza más en el aumento del estrés oxidativo y el estado inflamatorio, como ya hemos comentado<sup>[10,15]</sup>.

Existe también una alteración del balance entre los factores que inhiben y estimulan la angiogénesis, especialmente un aumento del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos cambios inducen modificaciones en la microvascularización de la retina y la coroideas<sup>[29,30]</sup>.

Los principales factores de riesgo para su aparición son el tiempo de duración de la diabetes y el grado de control glucémico, y su incidencia aumenta en presencia de nefropatía y de otros factores de riesgo vascular como la HTA y DLP<sup>[31]</sup>. En la DM1, la pubertad y el embarazo son también factores de riesgo para el desarrollo y empeoramiento de RD. Otros factores son la raza (más frecuente en asiáticos) y los antecedentes familiares de RD. La RD se considera en

sí misma un FR para la aparición de complicaciones vasculares sistémicas, incluyendo insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica de manera independiente a otros FR cardiovascular<sup>[32]</sup>.

Desde la instauración de la DM y la aparición de los primeros signos de RD existe un intervalo de tiempo variable. En esta fase, sin signos clínicos, se produce un proceso neurodegenerativo generando pérdida neuronal afectando principalmente a la retina interna <sup>[33-36]</sup> y cambios microvasculares no detectables mediante las pruebas convencionales<sup>[37]</sup>. Se ha visto que puede haber una disminución de la densidad capilar, aumento del tamaño de la ZAF y modificaciones anatómicas en los capilares<sup>[38-42]</sup>. Es importante una detección precoz de estos cambios subclínicos para evitar la progresión de la enfermedad.

#### CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La presencia de una hiperglucemia mantenida con los cambios metabólicos que genera junto con otros factores como el estrés oxidativo o la inflamación, origina alteraciones a nivel de los capilares retinianos, incluyendo la pérdida de pericitos y el engrosamiento de la membrana basal<sup>[43]</sup>. Estos cambios originan una menor difusión del oxígeno o hipoxia, y modificaciones en la permeabilidad vascular con la alteración de la barrera hematorretiniana interna<sup>[44]</sup>. Conforme aumente su gravedad, seguirá un patrón evolutivo con mayor permeabilidad vascular, oclusiones y aparición de neovascularización retiniana.

La primera manifestación detectable de la RD son las dilataciones saculares a nivel capilar rodeando zonas de isquemia, los microaneurismas (MA). Seguidamente aparecerán hemorragias y extravasación de líquido al espacio intersticial, con aparición de edema que origina engrosamiento retiniano y la aparición de depósitos lipídicos en forma de exudados duros. Conforme aumenta la isquemia, aumentará el número de hemorragias y alteraciones arteriales y venosas y, por último, la aparición de neovasos dando lugar a formas de RD proliferativas (RDP).

La clasificación clásica del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)<sup>[45]</sup> es compleja para su utilización en la práctica clínica habitual. Con frecuencia se sustituye por la recomendada por la Academia Americana de Oftalmología (AAO) que simplifica la clasificación según los hallazgos a nivel de fondo de ojo (Tabla 1).



Grado	Hallazgos en fondo de ojo
Ausencia retinopatía	Sin alteraciones
RD no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosamiento venoso en sólo un cuadrante
RD no proliferativa severa	Microaneurismas junto a uno de los siguiente hallazgos: - Hemorragias intrarretinianas severas en cada uno de los 4 cuadrantes - Arrosamiento venoso en 2 ó más cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas en un cuadrante o más
RD no proliferativa muy severa	Microaneurismas junto al menos 2 de los hallazgos anteriores
RD proliferante	Neovascularización y/o hemorragia vítrea y/o prerretiniana

Tabla 1. Clasificación de la RD según la Academia Americana de Oftalmología (American Academy of Ophthalmology). Modificado de: Flaxel C, et al. *Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern* @ 2020<sup>[46]</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

En la RD hay cambios a nivel de la microvascularización retiniana previos a la aparición de signos clínicos de la RD que es importante detectar y cuantificar para mejorar la comprensión de la enfermedad<sup>[47]</sup>. Reconocer estos cambios puede ser de gran interés para el control de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El *gold estándar* para la valoración de los cambios vasculares retinianos ha sido la angiografía fluoresceínica (AGF). En la RD permite identificar MA, difusión a través de las paredes vasculares que provoquen edema macular, zonas de isquemia y neovasos. También permite medir el flujo sanguíneo de manera cuantitativa. A pesar de su elevada sensibilidad en la detección de lesiones preclínicas y estadios precoces de RD, no se recomienda su uso como una herramienta de cribado<sup>[48]</sup>, ya que es invasiva, requiere tiempo y no está exenta de efectos secundarios y complicaciones. Además, su uso si hay enfermedad renal es controvertido, siendo ésta una patología muy frecuente en diabéticos<sup>[49]</sup>.

## TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica no invasiva que obtiene imágenes retinianas semejantes a un corte de la retina *in vivo* y en tiempo real, que ha revolucionado el diagnóstico de la patología retiniana y, de modo especial, de la RD. Introducida por Huang en 1991, la técnica se ha mejorado y modificado hasta llegar a la actualidad proporcionando una visión tridimensional y transversal de la retina con una gran resolución<sup>[49]</sup>. Basada en la interferometría, obtiene imágenes utilizando luces de baja coherencia. Los avances tecnológicos han logrado una mayor capacidad de penetración hasta capas más profundas incluidas coroides y esclera, y una menor dispersión óptica a nivel del EPR, al utilizar luces con una

longitud de onda más alta (1050 nm). Estos nuevos sistemas tomográficos, la OCT de barrido o Swept-Source (SS-OCT), aumentan la resolución y la velocidad de escaneo<sup>[50]</sup>. Uno de los dispositivos de SS-OCT es el *Deep Range Imaging (DRI)-Triton SS-OCT* (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón), con una velocidad de 100.000 cortes por segundo, y una resolución axial y transversal de 8 y 20  $\mu\text{m}$ , respectivamente (Figura 7).



Figura 7. Dispositivo Swept-Source OCT DRI-Triton OCT (Eye Care, Topcon, Tokio, Japón). Tomada de: DRI-Triton OCT Handbook - Second Edition.

La SS-OCT nos va a mostrar en una escala de grises o código cromático las capas de la retina dependiendo de sus propiedades ópticas, de su reflectividad<sup>[51]</sup>. Los tonos blancos o el color rojo señalan alta reflectividad, mientras que el negro o azul corresponde a una reflectividad baja o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (Figura 8).

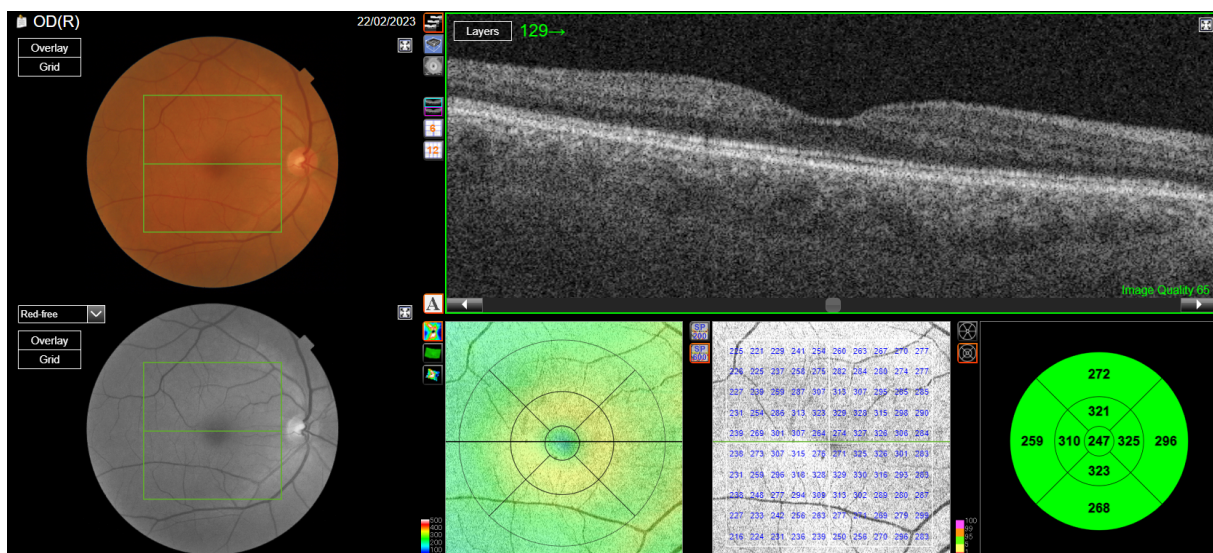


Figura 8. Corte tomográfico adquirido con el DRI-Triton SS-OCT mostrando una retina normal. En la izquierda observamos la imagen del fondo de ojo y la imagen del infrarrojo con el área de escaneo delimitada en verde. Arriba a la derecha se observa el perfil tomográfico; en la parte inferior se observa la localización de la rejilla del ETDRS, el espesor macular en los distintos puntos de la mácula, así como en las áreas de la rejilla del ETDRS.

El estudio macular se realiza mediante distintos protocolos de escaneo y obtiene 9 áreas similares a las descritas en el ETDRS<sup>[45]</sup>. Una zona central de 1 mm de diámetro centrado en la fovea, un anillo interno o parafoveal de 3 mm de diámetro y un anillo externo o perifoveal de 6 mm de diámetro. Estos dos anillos están a su vez subdivididos en 4 cuadrantes, superior (S), inferior (I), temporal (T) y nasal (N).

El DRI-Triton SS-OCT posee un software de segmentación de las capas de la retina, el Topcon Advanced Boundary Software®. Define 7 líneas en la retina, en dependencia de las refringencias del tejido (Figura 9).

1. ILM: MLI
2. RNFL/GCL: Límite entre la CCG y la CFNR.
3. IPL/INL: Límite entre la CPI y la CNI.
4. IS (*photoreceptor inner segments*)/OS (*photoreceptor outer segments*): Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.
5. RPE: Límite del EPR.
6. BM: Membrana de Bruch.
7. Límite externo de la coroides.

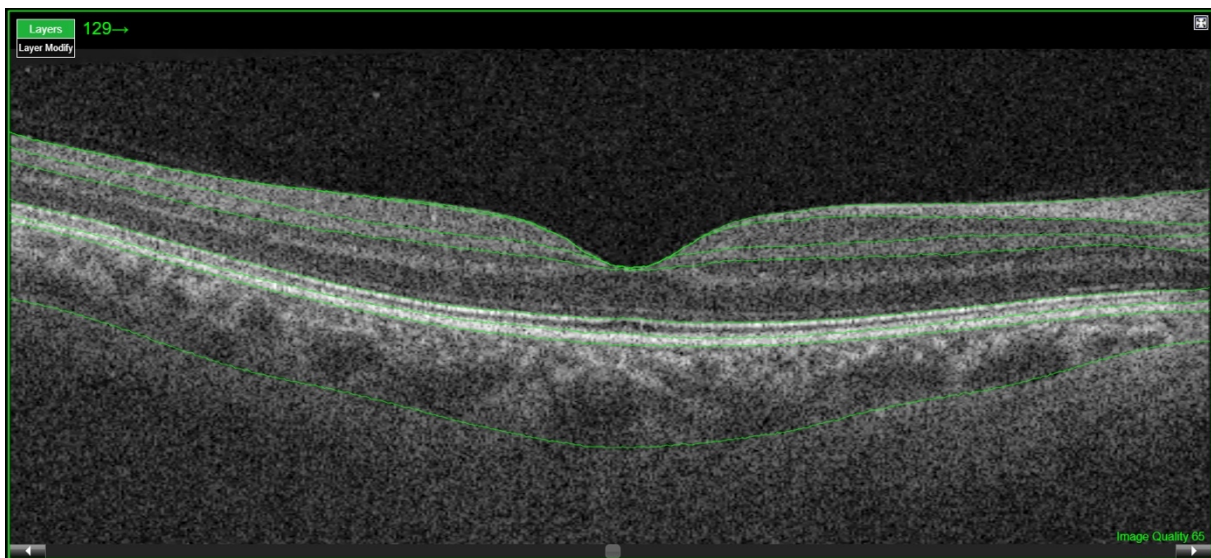


Figura 9. Segmentación automática de las capas de la retina mediante el Topcon Advanced Boundary Software en corte tomográfico adquirido con el DRI-Triton SS-OCT.

A partir de estas 7 líneas el software delimita los protocolos de los cuales va a proporcionar el espesor, tanto en la rejilla del área macular como en los sectores del área peripapilar (Figura 10):

1. Espesor total de la retina: desde MLI hasta el límite entre el EPR y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE).
2. Espesor de la CFNR: desde la MLI hasta el límite interno de la CCG (línea RNFL/GCL).
3. Espesor GCL+: desde el límite interno de la CCG (línea RNFL/GCL) hasta el límite externo de la IPL (la línea IPL/INL). Este protocolo comprende tanto la CCG como la CPI.

4. Espesor GCL++: desde la MLI hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la CCG y la CPI, el llamado complejo de células ganglionares.

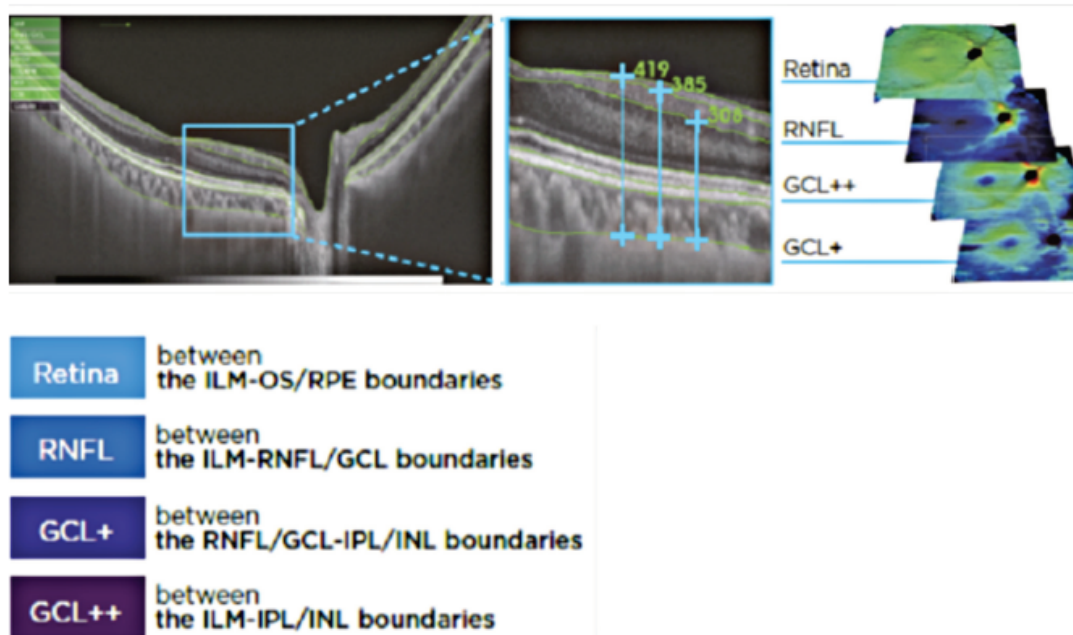


Figura 10. Protocolos retinianos proporcionados por el DRI-Triton SS-OCT. Tomada de: DRI OCT Triton Handbook - Second Edition.

## ANGIOGRAFIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Gracias a las continuas mejoras tecnológicas en la OCT se ha podido desarrollar la Angiografía mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)<sup>[52]</sup>. La OCTA proporciona un mapa tridimensional de la microvascularización retiniana y coroidea. Mediante la realización de escáneres B repetidos de un área retiniana determinada objetiva los cambios producidos entre ellos, detectando el movimiento de los glóbulos rojos. Genera una imagen con apariencia de angiograma, con las señales generadas de forma intrínseca por el tejido, y permitiendo la evaluación el flujo vascular de la retina y coroides de forma estratificada, reconstruyendo los distintos plexos capilares en las imágenes *en face*, y apreciando incluso alteraciones clínicamente indetectables<sup>[53]</sup>. La OCTA ofrece ventajas frente a la AGF: la AGF solamente permite visualizar el PCS, mientras que la OCTA permite visualizar el PCS y el PCP, la retina externa avascular y la capa coriocapilar (CC); según la OCTA utilizada también proporciona la imagen del PCI (Figura 11)<sup>[48]</sup>. Sin embargo, la OCTA no puede detectar difusión de líquido a través de las paredes vasculares ni lesiones en las que el flujo vascular sea muy lento, como MA de bajo flujo. Uno de los problemas a tener en cuenta con el uso de la OCTA es la aparición de artefactos en la imagen. Su identificación es fundamental para la interpretación de la prueba. Hay artefactos producidos durante la obtención del angiograma, por las características del ojo, por movimientos oculares y secundarios al procesamiento de la imagen<sup>[54]</sup>. La introducción en el DRI-Triton SS-OCT de un sistema de seguimiento, el SMARTTrack™, detecta y compensa en tiempo real movimientos oculares involuntarios,

microsacádicos, parpadeos o defectos de fijación, consiguiendo imágenes de una alta calidad y disminuyendo el número de artefactos.

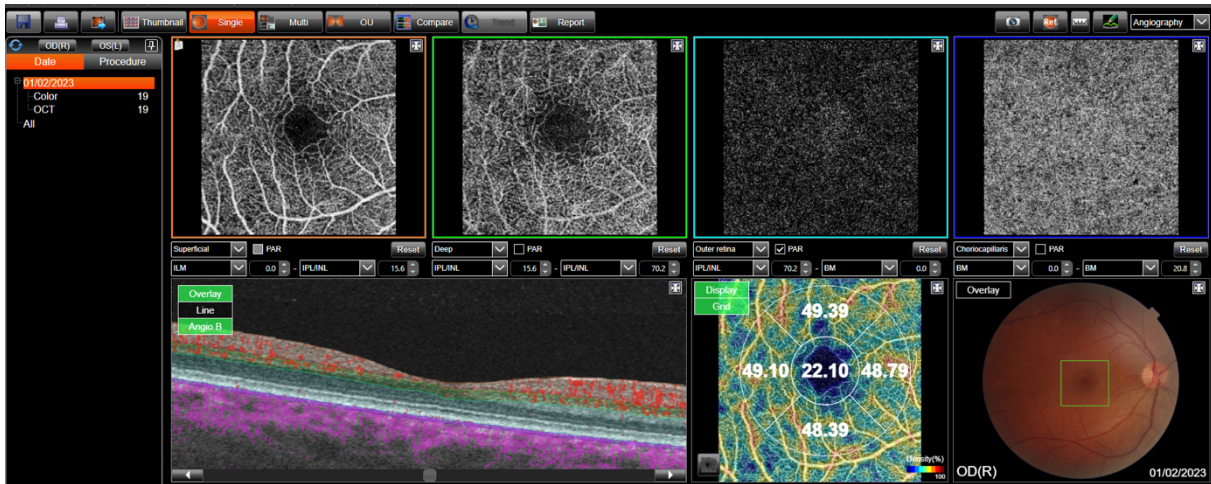


Figura 11. Imagen de OCTA de campo de 3x3 mm obtenida con el DRI-Triton SS-OCT. En la hilera superior se muestra el plexo capilar superficial, plexo capilar profundo, corte a nivel del EPR y la coriocapilar. En la hilera inferior observamos el escáner B de la OCT con las señales de intensidad de flujo en colores, el mapa de densidad vascular a nivel del plexo capilar superficial en cada una de las áreas de la rejilla de 3x3 y la retinografía del fondo de ojo con el área evaluada dentro de un cuadrado azul.

Los enfermos con DM pueden presentar alteraciones en la microvascularización retiniana detectadas con la OCTA previas a la instauración de la RD clínica; una vez la RD se ha instaurado se observarán alteraciones más severas incluyendo MA, áreas de no perfusión en cualquiera de los plexos, irregularidad en los capilares, alteraciones en la ZAF, y modificaciones en la CC (Figura 12)<sup>[55,56]</sup>. En casos más avanzados se observará una mayor isquemia, anomalías vasculares intrarretinianas y neovascularización. Además, la OCTA puede proporcionar un análisis cuantitativo de la densidad vascular (DV) y el flujo a nivel de los capilares retinianos en cada uno de los plexos y de la CC<sup>[57]</sup>.

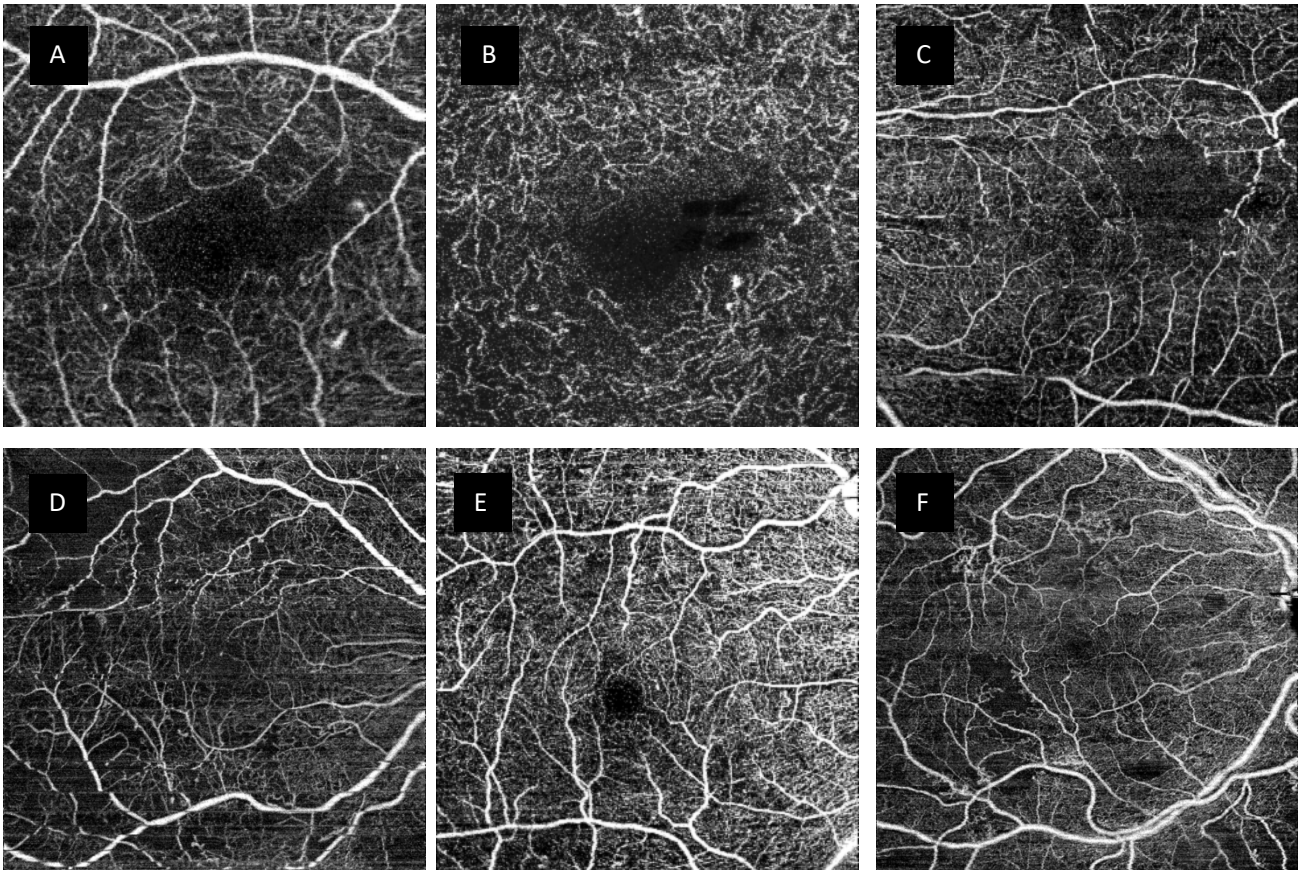


Figura 12. Anomalías observadas en la OCTA de pacientes con retinopatía diabética. A. Cambios en la ZAF y MA en el PCS en OCTA de 3x3. B. Cambios en la ZAF y MA en el PCP en OCTA de 3x3. C. Rotura de la ZAF y zonas de pérdida capilar en PCS en OCTA de 6x6. D. Isquemia macular y zonas de pérdida capilar en PCS en OCTA de 12x12 y anomalías microvasculares intrarretinianas. E. Zonas de pérdida capilar con anomalías de la ZAF en PCS en OCTA de 9x9 y anomalías microvasculares intrarretinianas. F. Zonas de falta de perfusión capilar con cambios vasculares y anomalías microvasculares intrarretinianas en PCS en OCTA de 12x12.

**ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

La RD 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<sup>[58]</sup>. En la práctica clínica habitual nos basamos fundamentalmente en los valores de AV, la exploración de fondo de ojo y la OCT para diagnosticar la presencia de la RD, sin valorar signos indirectos de su posible desarrollo. Las OCT de alta resolución han permitido identificar diversas alteraciones estructurales en estos enfermos, incluyendo modificaciones del espesor a nivel de determinadas capas de la retina. La OCTA permite valorar los cambios a nivel de los plexos capilares de la retina y de la CC que pueden aparecer previamente a que podamos clínicamente detectar las lesiones.

Con estos antecedentes, nuestro estudio pretende evaluar si existe una afectación en la microvascularización retiniana de pacientes DM1, sin RD detectable por los métodos habituales, y valorar como estas alteraciones vasculares y de flujo cambian evolutivamente. Finalmente se pretende relacionar los cambios a nivel microvascular con posibles hallazgos neurodegenerativos a nivel de la retina interna, que puedan justificar cambios en el flujo. Los cambios se correlacionarán con el tiempo de evolución de la enfermedad y su control.

Los resultados derivados del estudio de las alteraciones microvasculares y neuronales de pacientes DM1 sin signos clínicos de RD pueden suponer un avance en la detección precoz de alteraciones anatómicas en pacientes diabéticos, ofreciendo una oportunidad de valorar de forma inicial el daño vascular y neuronal secundario a esta patología, mejorando el control previo a la incidencia de las complicaciones, y brindando la posibilidad de un abordaje precoz, una mejora del pronóstico y de futuras opciones terapéuticas.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

Los pacientes diabéticos tipo 1, sin signos previos de RD, pueden presentar evolutivamente cambios en la microvascularización tanto a nivel de los plexos capilares retinianos superficial y profundo como de la CC, detectables con técnicas diagnósticas como la OCTA.

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal:**

- Estudiar cambios longitudinales en la DV de los plexos capilares retinianos superficiales y profundos en pacientes DM1 sin signos de RD después de una evolución de 4 años.

#### **Objetivos secundarios:**

- Valorar si existen cambios a nivel del flujo de la CC en pacientes DM1 sin RD después de una evolución de 4 años.
- Estudiar si después de 4 años de evolución de la enfermedad en pacientes DM1 sin RD se detectan cambios en el tamaño y morfología de la ZAF en los plexos capilares de la retina, tanto superficial como profundo.
- Valorar si hay modificaciones anatómicas del riego capilar retiniano y coroideo después de 4 años de evolución en pacientes DM1 sin RD.
- Valorar si después de 4 años existe una pérdida neuronal a nivel de la retina interna en DM1 de larga evolución sin RD.
- Correlacionar los hallazgos en la OCTA con las modificaciones del espesor a nivel de la retina total y de la retina interna.
- Valorar la relación entre los hallazgos anatómicos, tanto microvasculares como cambios en los espesores de la retina interna, con el tiempo de evolución de la enfermedad, así como con el control glucémico.



## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

El estudio es una continuación del proyecto previo valorado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con número de expediente PI17/0298. Se desarrolló siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, solicitándose nueva aprobación, con número de expediente del CEICA PI23/063 (Anexo 1).

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, unicéntrico, en un grupo de pacientes con DM1 de larga evolución sin RD, que habían sido sometidos a exploraciones previas buscando alteraciones microvasculares, durante el año 2018, controlándose nuevamente en un periodo comprendido entre septiembre del 2022 y diciembre del 2022.

Todas las exploraciones se llevaron a cabo en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza por dos observadores experimentados (MS, GF). Se realizaron las pruebas diagnósticas en los pacientes buscando cambios longitudinales en la DV y en los cambios anatómicos de los plexos capilares retinianos y coroideos, estudiados mediante OCTA, y modificaciones de espesor a nivel de la retina interna sugerentes de neurodegeneración.

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

**Grupo DM1:** los criterios de inclusión de los DM1 fueron los mismos que los utilizados en el estudio previo: pacientes DM1 con un tiempo de evolución largo de la enfermedad, sin presentar signos oftalmológicos de RD, ni en la exploración con oftalmoscopia indirecta, retinografía de campo amplio ni OCT.

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Pacientes DM de más de 15 años de evolución.
- Control periódico por Servicio de Endocrinología.
- Edad comprendida entre los 18 y 70 años.
- Raza caucásica.
- Firma de consentimiento informado en ambos tiempos.
- AV mejor corregida (AVMC) igual o superior a 20/25 en la escala de Snellen.
- Defectos de refracción con equivalente esférico inferior a 6D, menos de 5D de esfera o 3D de astigmatismo.
- Cristalino transparente u opacidades cristalinas inferior a 1.0 en la escala de *Lens Opacities Classification System III* (LOCS III)<sup>[59]</sup>.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Hallazgos de cualquier signo de RD a nivel del fondo de ojo.
- Signos sugerentes de padecer glaucoma, incluyendo presión intraocular (PIO) objetivada con tonometría de aplanación de Goldman igual o superior de 20 mmHg o cualquier cambio a nivel de la cabeza de nervio óptico sugerente de padecer glaucoma.

- Antecedente de cualquier patología oftalmológica que pudiera interferir en los resultados.
- Antecedente de cirugía ocular incluyendo cirugía de catarata.
- Patología sistémica mal controlada incluyendo cardiovascular.

## PROTOCOLO EXPLORATORIO

Todos los sujetos estudiados siguieron el siguiente protocolo exploratorio:

Historia clínica completa del sujeto incluyendo edad y fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de la enfermedad y modo de debut, antecedentes personales y familiares y cualquier antecedente oftalmológico. En todos ellos se valoró el grado de control glucémico con el nivel de HbA1c y los tratamientos habituales, incluyendo la terapia insulínica para el control de su DM, y los tratamientos de la HTA y de la DLP.

## EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica efectuada fue la siguiente:

- AVMC: la AVMC se recogió en la escala de ETDRS y se convirtió en unidades LogMAR para la realización de las pruebas estadísticas.
- Refracción objetiva valorada mediante autorrefractómetro.
- Biomicroscopía de polo anterior y polo posterior con lámpara de hendidura.
- Toma de PIO con tonómetro de aplanación de Goldman.
- Oftalmoscopia indirecta.
- Retinografía de campo amplio con retinógrafo Clarus 500 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, EEUU).
- SS-OCT y OCTA de 3x3 mm con DRI-Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón). Para la segmentación de las capas retinianas del área macular utilizamos el protocolo macular 3D Mácula H y el programa informático IMAGeNet 6 Versión 1.22.1.14101© 2014 (Topcon Corporation) que realiza las mediciones sobre una rejilla de 100 celdas situada en la mácula, teniendo cada celda un tamaño de 600x600  $\mu\text{m}$ , recogiendo el espesor macular en cada uno de los 9 cuadrantes de la rejilla del ETDRS. De las medidas proporcionadas tomamos tres espesores: espesor total de la retina (desde MLI hasta el límite entre el EPR y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE)), espesor GCL+ (desde el límite interno de la CCG (línea RNFL/GCL) hasta el límite externo de la MPI (la línea IPL/INL)) y espesor GCL++ (desde la MLI hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la CCG y la CPI).

Las imágenes *en face* de los angiogramas se segmentaron automáticamente por el software del aparato definiendo los plexos estudiados: el PCS, PCP y CC. Tras la obtención de las imágenes de la OCTA se aseguró el centrado y la calidad de la imagen, descartando aquellas en las que se detectaban áreas de hiporreflectividad o hiperreflectividad compatibles con

artefactos. Se realizó una medida manual de los diámetros horizontales y verticales (medidos en  $\mu\text{m}$ ), así como del área de la ZAF (valorada en  $\mu\text{m}^2$ ) tanto a nivel del PCS como del PCP, considerándose ZAF la zona con ausencia de flujo (Figura 13). Todas las medidas las realizó el mismo investigador (MS). La DV la obtuvo el software del aparato en la zona foveal y parafoveal. Se consideró parafovea la zona correspondiente al anillo interno del ETDRS, comprendida entre los anillos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la ZAF. La DV se valoró como el % del área total que está ocupada por vasos sanguíneos (% de píxeles con señal positiva respecto a los píxeles totales en el área de interés). Se modificaron de modo manual los puntos del corte del PCP y de la CC a nivel de la imagen del PCS para obtener automáticamente datos de flujo de estos dos plexos. El DRI-Triton SS-OCT por defecto da únicamente la DV a nivel del PCS. Se estudiaron todas las anomalías morfológicas tanto de la ZAF como de los capilares de los distintos plexos. La DV se recogió a nivel del sector central (C) y de los 4 cuadrantes, S, I, N y T.

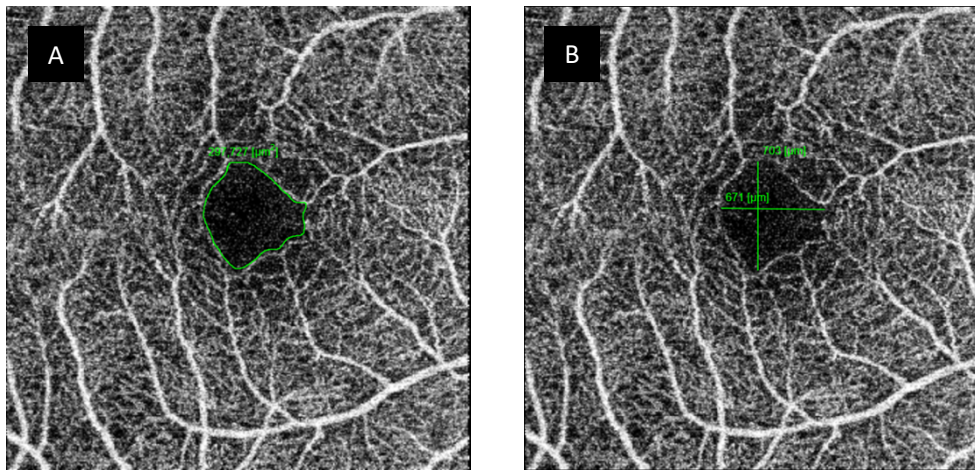


Figura 13 a y b. Área y diámetros horizontal y vertical de la zona avascular foveal delimitada a nivel del plexo capilar superficial calculados manualmente. El área queda expresada en  $\mu\text{m}^2$  y los diámetros en  $\mu\text{m}$ .

Se analizaron también los resultados obtenidos con el protocolo macular (3D Mácula H) para asegurarnos de la correcta posición de las líneas de referencia a nivel del perfil tomográfico, y se extrajeron los valores de los espesores de retina total y de los protocolos GCL+ y GCL++, recogidos en las distintas áreas que proporciona la rejilla del ETDRS: central; anillo parafoveal: superior interno (SI), temporal interno (TI), inferior interno (II) y nasal interno (NI). El anillo perifoveal quedó también dividido en 4 cuadrantes: superior externo (SE), temporal externo (TE), inferior externo (IE) y nasal externo (NE).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2021 para Mac, versión 16.49 y posteriormente la información se importó al programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versión 25.0, SPSS Statistics, IBM, Armonk, NY, 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 para valorar la normalidad de la muestra. Como alguna de las variables estudiadas no seguía la normalidad, se utilizaron test no paramétricos.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas. Posteriormente se analizaron las diferencias entre los enfermos diabéticos valorados en los dos tiempos de estudio con los resultados de las pruebas estructurales oftalmológicas del protocolo exploratorio. Para determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre ambas se empleó el test de los rangos con signo de Wilcoxon. Se estudiaron también fuerza de asociación y la dirección de la relación entre el tiempo de evolución y el control glucémico (HbA1c) y los datos obtenidos mediante la OCTA y la OCT utilizando el test de la rho de Spearman.

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

## **RESULTADOS**

En el estudio del 2018 se evaluaron 46 ojos de 46 pacientes excluyendo 6 de ellos por problemas de la calidad de las imágenes. Desde este primer punto de estudio ha habido 7 pérdidas de seguimiento; 5 enfermos desarrollaron RD 3 de ellos requiriendo tratamiento, y 1 enfermo ha sido diagnosticado de glaucoma primario de ángulo abierto. La muestra ha quedado comprendida por 27 ojos de 27 pacientes con DM1. Después de valorar las imágenes adquiridas y viendo la imposibilidad de una correcta segmentación por su calidad o por la presencia de artefactos, se excluyeron 2 ojos. La muestra quedó compuesta por 25 ojos de 25 pacientes DM1 con una edad media de  $46,84 \pm 11,28$  años (rango 28-69 años) y una distribución por sexos de 14 hombres y 11 mujeres (Figura 14).

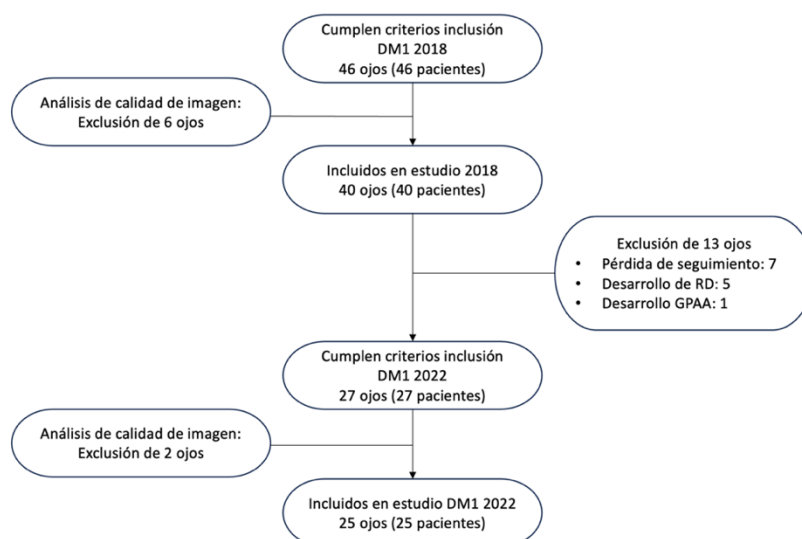


Figura 14. Diagrama de flujo que refleja los pacientes incluidos en el estudio de 2018 y 2022, así como las pérdidas de seguimiento y los motivos de exclusión de los pacientes. Abreviaturas: DM1: diabetes mellitus tipo 1; RD: retinopatía diabética; GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto.

En la Tabla 2 quedan recogidos los datos endocrinológicos del grupo DM, con una edad media al diagnóstico de  $17,96\pm 13,43$  años, duración media de su enfermedad de  $28,88\pm 8,04$  años y una HbA1c media en el momento del segundo estudio de  $7,34\pm 0,94\%$ . No se observó durante los 4 años transcurridos empeoramiento ni en los valores lipídicos ni en la función renal salvo un discreto aumento de la microalbuminuria.

Los datos de AV logMAR, equivalente esférico (EE), longitud axial (LA) y PIO de ambos grupos quedan recogidos en la Tabla 3. Tampoco se objetivó disminución de la AVMC después de los 4 años del estudio, ni cambios en el EE, la LA o la PIO.

GRUPO DM1	Media $\pm$ DS
Duración de la diabetes (años)	28,88 $\pm$ 8,04
Edad al diagnóstico (años)	17,96 $\pm$ 13,43
Hemoglobina glicosilada (%) 2018	7,60 $\pm$ 0,99
Hemoglobina glicosilada (%) 2022	7,34 $\pm$ 0,94
Glucemia (mg/dL) 2018	186,60 $\pm$ 113,61
Glucemia (mg/dL) 2022	160,40 $\pm$ 71,21
Colesterol total (mg/dL) 2018	194,08 $\pm$ 34,95
Colesterol total (mg/dL) 2022	189,80 $\pm$ 35,79
Colesterol HDL (mg/dL) 2018	57,24 $\pm$ 13,78
Colesterol HDL (mg/dL) 2022	62,24 $\pm$ 12,75
Colesterol LDL (mg/dL) 2018	119,84 $\pm$ 27,13
Colesterol LDL (mg/dL) 2022	115,00 $\pm$ 29,28
Urea (mg/dL) 2018	35,00 $\pm$ 7,67
Urea (mg/dL) 2022	35,89 $\pm$ 11,02
Creatinina (mg/dL) 2018	0,80 $\pm$ 0,12
Creatinina (mg/dL) 2022	0,81 $\pm$ 0,10
Microalbuminuria (mg/g Cr) 2018	7,31 $\pm$ 7,83
Microalbuminuria (mg/g Cr) 2022	8,46 $\pm$ 12,66

Tabla 2. Datos del grupo de diabéticos incluyendo tiempo de evolución, edad al diagnóstico, control glucémico, lipídico y función renal en los dos tiempos exploratorios, 2018 y 2022.

	DM1 2018		DM1 2022	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS
AV (LogMAR)	-0,059	0,23	-0,19	0,11
EE (D)	-0,834	1,72	-1,16	1,86
LA (mm)	23,55	1,00	23,71	1,12
PIO (mmHg)	16,85	2,47	16,59	3,00

Tabla 3. Medias y desviaciones estándar (DS) respectivas de la agudeza visual (AV) medida en escala LogMAR, equivalente esférico (EE) en dioptrías (D), longitud axial (LA) en mm y presión intraocular (PIO) en mm Hg. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas revisiones.

Dado que la muestra no alcanzó una  $n=30$  y tras comprobar mediante el test de Kolmogorov-Smirnov que algunas variables no seguían una distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas.

**DV A NIVEL DEL PCS:** en la valoración de la DV en los dos tiempos estudiados vemos que, a nivel del PCS los enfermos DM1 estudiados presentan un aumento significativo del flujo en todas las áreas del ETDRS exceptuando el cuadrante inferior. En la valoración de la ZAF del PCS, tanto de su área como de sus diámetros, no observamos cambios durante este tiempo (Tabla 4).

	DM1 2018	DM1 2022	P
PCS C	19,63±2,66	22,27±3,41	<b>&lt;0,001</b>
PCS S	46,14±3,61	48,14±3,32	<b>0,005</b>
PCS T	44,62±3,38	48,10±2,52	<b>&lt;0,001</b>
PCS N	43,54±2,84	46,68±2,72	<b>&lt;0,001</b>
PCS I	46,81±3,07	47,80±3,08	0,114
ZAF área	289,00±104,30	288,37±92,84	0,977
ZAF Ø horizontal	622,16±121,56	609,40±104,03	0,236
ZAF Ø vertical	576,92±145,57	589,20±136,59	0,206

Tabla 4. Diferencias entre el PCS del grupo de los DM1 en 2018 y en 2022. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo y en negrita. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; PCS: plexo capilar superficial; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en  $\mu\text{m}^2$  y los diámetros en  $\mu\text{m}$ .

**DV A NIVEL DEL PCP:** al estudiar el PCP sólo observamos un aumento de la DV a nivel del área central y del cuadrante T, alcanzando las diferencias significación estadística únicamente a nivel del cuadrante T. En el resto de los cuadrantes (S, N e I) la DV disminuyó, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en el caso del cuadrante I. En la valoración de la ZAF a nivel del PCP se objetiva una disminución estadísticamente significativa del diámetro horizontal, sin cambios en el área o en el diámetro vertical (Tabla 5).

	DM1 2018	DM1 2022	P
PCP C	20,02±4,05	20,30±5,93	0,757
PCP S	49,29±2,99	48,41±3,18	0,300
PCP T	45,84±2,75	47,84±3,66	<b>0,021</b>
PCP N	48,06±3,46	47,66±3,68	0,451
PCP I	51,39±3,19	49,17±3,30	<b>0,020</b>
ZAF área	304,75±86,36	319,36±92,80	0,619
ZAF Ø horizontal	704,00±135,62	648,32±95,76	<b>0,007</b>
ZAF Ø vertical	572,04±119,38	605,20±116,91	0,146

Tabla 5. Diferencias entre el PCP del grupo de los DM1 en 2018 y en 2022. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo y en negrita. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; PCP: plexo capilar profundo; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø: diámetro; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés, el área de la ZAF en  $\mu\text{m}^2$  y los diámetros en  $\mu\text{m}$ .

**DV A NIVEL DE LA CC:** en la valoración de la DV de la CC vemos un discreto incremento de los valores que sólo alcanza significación estadística a nivel del cuadrante N ( $p=0,045$ ) (Tabla 6).

	DM1 2018	DM1 2022	P
<b>CC C</b>	53,85±2,64	54,48±2,23	0,367
<b>CC S</b>	51,48±1,96	52,16±2,35	0,313
<b>CC T</b>	54,00±1,86	54,28±1,56	0,600
<b>CC N</b>	52,74±1,81	53,69±1,50	<b>0,045</b>
<b>CC I</b>	52,97±2,45	53,17±2,09	0,657

Tabla 6. Diferencias entre la CC del grupo de los DM1 en 2018 y en 2022. Las diferencias que alcanzaron significación estadística quedan remarcadas en rojo y en negrita. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; CC: coriocapilar; C: central; S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; p: significación estadística. El flujo queda expresado como % de píxeles con señal positiva respecto al total de píxeles del área de interés.

## HALLAZGOS MORFOLÓGICOS

Valoramos los cambios morfológicos observados tanto en los tiempos precoces como tardíos, para detectar cambios evolutivos en ellos. En el PCS la gran mayoría de los pacientes tenían alteraciones en la ZAF, así como pérdida de capilares. El hallazgo de isquemia y MA en estos pacientes fue menos frecuente, y tan solo 1 ojo se consideró como normal. Los hallazgos en el PCP fueron similares tanto en alteraciones de la ZAF, isquemia como pérdida de capilares, pero aumenta el número de MA. Finalmente en cuanto a la CC se consideró normal en una cuarta parte de los pacientes, ya que los restantes presentaban alguna zona de pérdida de capilares (Tabla 7). En cuanto a cambios de 2018 a 2022, dos ojos habían empeorado en ese tiempo, uno de ellos con mayor área de isquemia y otro con la aparición de MA en zonas nuevas de isquemia (Figura 15, Figura 16).

	PCS	PCP	CC
<b>Anomalías ZAF</b>	92%	88%	
<b>Isquemia franca</b>	4%	4%	0%
<b>Pérdida de capilares</b>	96%	96%	76%
<b>MA</b>	8%	20%	
<b>Normal</b>	4%	4%	24%

Tabla 7. Porcentajes de cada hallazgo morfológico en los plexos estudiados. Abreviaturas: PCS: plexo capilar superficial, PCP: plexo capilar profundo; CC: coriocapilar; ZAF: zona avascular foveal; MA: microaneurismas.

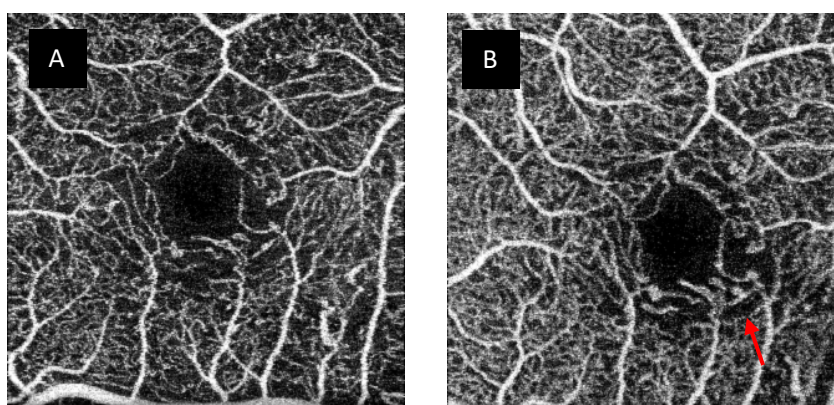


Figura 15 a y b. Ejemplo de un ojo que presentó empeoramiento a nivel del plexo capilar superficial, con aparición de un microaneurisma en una zona de isquemia nueva (marcado con una flecha roja). A: 2018; B: 2022.

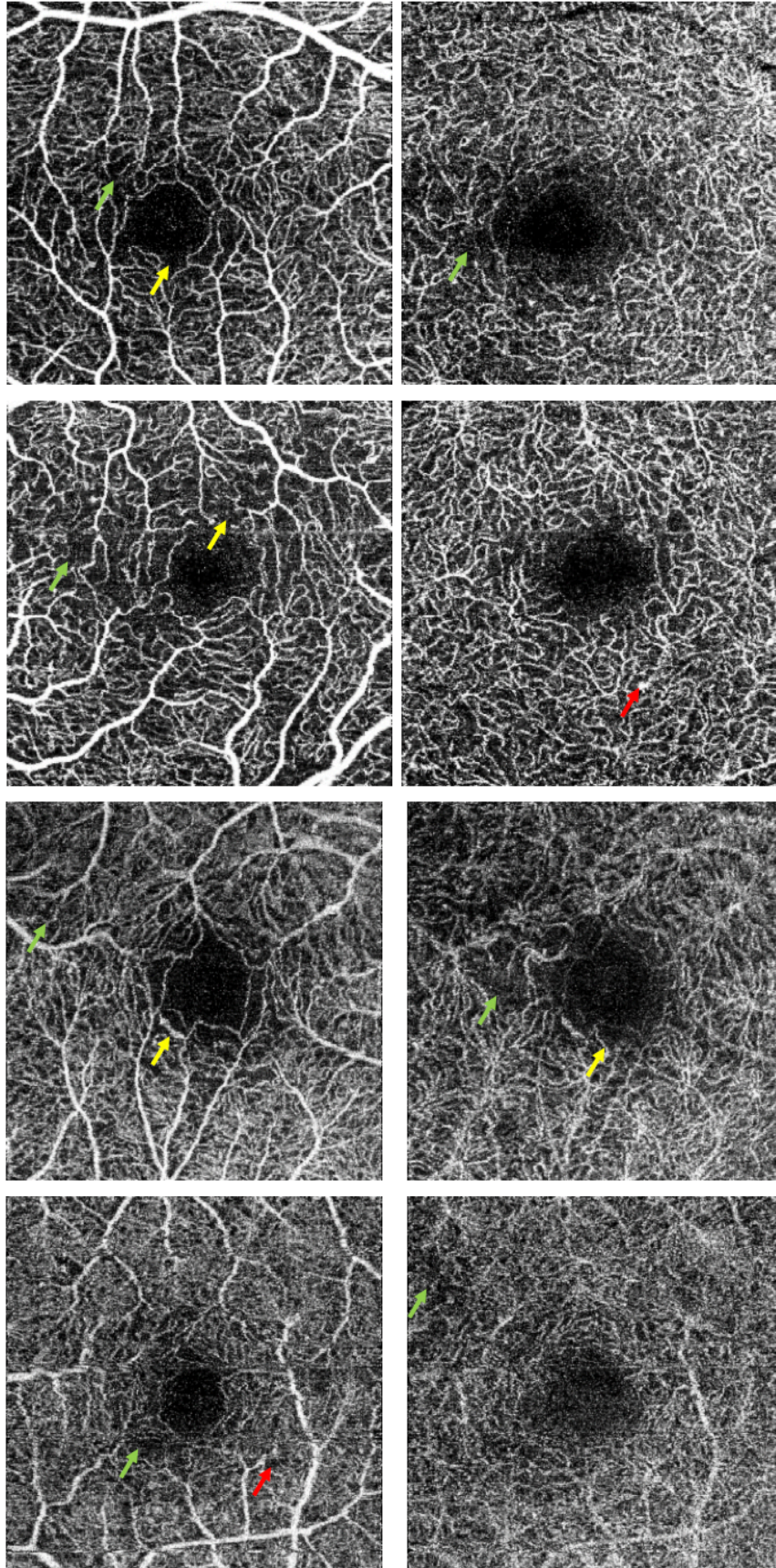


Figura 16. Ejemplos de cambios morfológicos detectados tanto a nivel del PCS (izquierda) como del PCP (derecha) en enfermos DM1 sin signos de RD. Las flechas amarillas representan cambios en la ZAF, flechas rojas microaneurismas; flechas verdes zonas con pérdida de capilares.



### CAMBIOS A NIVEL DE LOS ESPEORES DE RETINA TOTAL, GCL+ Y GCL++:

Con la intención de correlacionar los posibles cambios existentes a nivel de la retina interna con los cambios a nivel de la DV de los distintos plexos, especialmente de los valores obtenidos a nivel del PCS que se encargaría de la vascularización de la CFNR y de la CCG, hemos comparado los resultados obtenidos en el área macular con los distintos protocolos. Los valores quedan recogidos en las Tablas 8, 9 y 10. Los valores tanto del espesor retiniano total, como de los dos protocolos estudiados, GCL+ y GCL++ fueron similares en ambas exploraciones. Sólo encontramos un aumento estadísticamente significativo en el espesor del cuadrante II con el protocolo GCL+ ( $p=0,04$ ). En la Figura 17 se ve reflejado el espesor central del protocolo de retina total en los dos tiempos evolutivos con cambios mínimos entre ellos.

Retina	DM1 2018		DM1 2022		p
	Media	DS	Media	DS	
C	251,28	23,41	250,16	23,10	0,32
SI	322,16	15,18	321,60	16,36	0,67
TI	291,48	62,32	307,12	17,96	0,65
NI	323,04	14,31	321,92	14,78	0,11
II	319,72	15,57	318,96	17,01	0,71
SE	282,08	14,49	282,88	14,92	0,24
TE	264,44	14,16	264,16	14,01	0,79
NE	298,84	13,77	297,68	14,65	0,13
IE	269,28	11,79	271,96	18,81	0,56

Tabla 8. Media y desviación estándar (DS) del espesor retiniano (en micrómetros,  $\mu\text{m}$ ) medido mediante el SS-OCT DRI-Triton en pacientes con DM1 en los dos tiempos de estudio. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviaturas 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). En rojo y negrita se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p<0,05$ ).

GCL+	DM1 2018		DM1 2022		p
	Media	DS	Media	DS	
C	47,72	7,57	48,44	6,70	0,23
SI	95,40	5,18	95,24	8,39	0,07
TI	90,92	6,51	92,16	9,08	0,31
NI	94,72	6,98	94,52	10,75	0,21
II	94,16	7,34	94,04	11,30	<b>0,04</b>
SE	67,56	3,97	67,84	7,80	0,33
TE	71,80	3,58	72,36	6,01	0,85
NE	73,56	4,87	74,28	10,29	0,13
IE	63,76	3,90	64,96	9,22	0,53

Tabla 9. Media y desviación estándar (DS) de los espesores (en micrómetros,  $\mu\text{m}$ ) del protocolo GCL+ medidos mediante el SS-OCT DRI-Triton en pacientes con DM1 en los dos tiempos de estudio. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviaturas 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). GCL+: CCG+CPI desde la CFNR hasta el límite de la capa nuclear interna. En rojo y negrita se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p<0,05$ ).

GCL++	DM1 2018		DM1 2022		P
	Media	DS	Media	DS	
C	52,52	9,95	52,76	9,08	0,67
SI	123,76	6,29	123,28	10,28	0,77
TI	111,36	7,93	111,44	9,75	0,41
NI	120,48	6,95	119,64	9,03	0,97
II	124,24	7,22	124,04	10,82	0,30
SE	108,92	7,27	109,32	11,75	0,11
TE	94,44	4,86	94,36	7,69	0,69
NE	127,24	6,35	125,24	12,75	0,92
IE	107,20	5,95	106,56	11,33	0,32

Tabla 10. Media y desviación estándar (DS) de los espesores (en micrómetros,  $\mu\text{m}$ ) del protocolo GCL++ medidos mediante el SS-OCT DRI-Triton en pacientes con DM1 en los dos tiempos de estudio. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviaturas 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). GCL++: CFNR+CCG+CPI desde la MLI hasta el límite de la capa nuclear interna. En rojo y negrita se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ ).

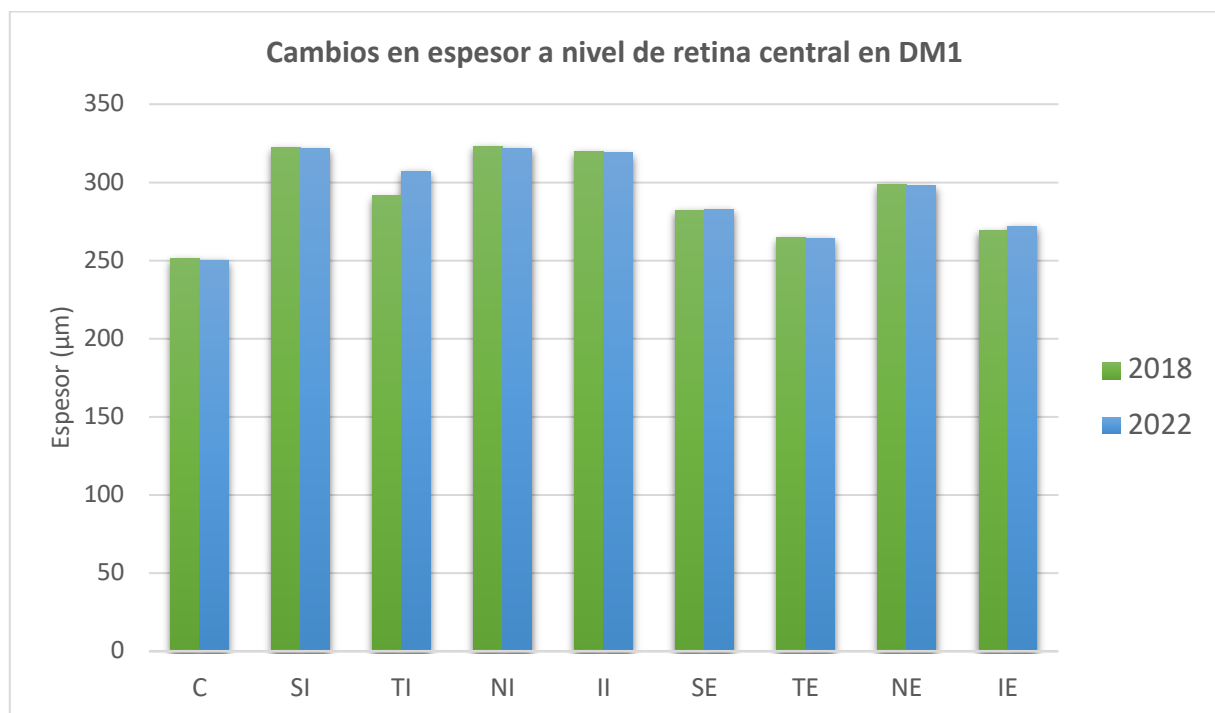


Figura 17. Representación gráfica de los cambios en espesor (medido en  $\mu\text{m}$ ) a nivel de la retina central en DM1 de 2018 a 2022, medido mediante el SS-OCT DRI-Triton. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviaturas SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central).

**CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES ANATÓMICOS Y PARÁMETROS ENDOCRINOLÓGICOS:**

Por último, realizamos un análisis de la correlación de los resultados anatómicos obtenidos con la OCTA y en los protocolos retinianos estudiados y de parámetros relacionados con la enfermedad incluyendo el tiempo de duración de la DM y los niveles de HbA1c mediante un análisis bivalente con el test de correlación de Spearman. Las correlaciones quedan recogidas en las Tablas 11 y 12.

**CORRELACIONES EN EL PRIMER PUNTO DEL ESTUDIO:**

En el primer punto del estudio encontramos una correlación negativa entre el tiempo de evolución y la DV en el cuadrante T del PCS (-0,79;  $p < 0,0001$ ) y una correlación positiva con la DV del PCP en el área C (0,497;  $p = 0,01$ ). Encontramos además correlaciones negativas entre el tiempo de evolución y los espesores de distintos protocolos: en el protocolo de retina total con los cuadrantes NI e II (-0,425  $p = 0,034$  y -0,433  $p = 0,031$  respectivamente); el espesor retiniano del protocolo GCL+ una correlación negativa con todos los cuadrantes del área parafoveal: SI (-0,443;  $p = 0,02$ ), TI (-0,570;  $p = 0,003$ ), NI (-0,428;  $p = 0,03$ ) e II (-0,504;  $p = 0,01$ ) y en el protocolo GCL++ una correlación negativa también en las zonas del anillo interno TI (-0,556;  $p = 0,004$ ) e II (-0,469;  $p = 0,018$ ).

**CORRELACIONES EN EL SEGUNDO PUNTO DE ESTUDIO:**

En el segundo punto de estudio también estudiamos la correlación con el tiempo de duración de la enfermedad y con los niveles de HbA1c. En las correlaciones con los años de evolución nuevamente encontramos una correlación negativa con el cuadrante T del PCS de la OCTA (-0,410;  $p = 0,042$ ), una correlación negativa en el cuadrante II del espesor retina total (-0,445,  $p = 0,026$ ) y con los valores del anillo parafoveal del protocolo GCL+ (SI: -0,473,  $p = 0,017$ ; TI: -0,558,  $p = 0,004$ ; NI: -0,444,  $p = 0,026$  e II: -0,439,  $p = 0,028$ ).

Las correlaciones con el nivel de HbA1c fueron las siguientes: correlación negativa en los cuadrantes S tanto del PCS (-0,471;  $p = 0,017$ ) como del PCP (-0,567;  $p = 0,003$ ) y con el área C de la CC (-0,517;  $p = 0,008$ ). En el estudio de los espesores tomográficos encontramos correlaciones negativas en el protocolo GCL++ a nivel de C (-0,401;  $p = 0,047$ ), y de todos los cuadrantes parafoveales (SI: -0,707,  $p < 0,0001$ ; TI: -0,399,  $p = 0,048$ ; NI: -0,619,  $p = 0,0001$  e II: -0,427,  $p = 0,003$ ) y de la mayoría de los cuadrantes perifoveales exceptuando el SE (TE: -0,493  $p = 0,012$ ; NE: -0,478,  $p = 0,016$  e IE: -0,434,  $p = 0,030$ ).

CORRELACIONES Rho de Spearman		Años de evolución (1ª exploración)	Años de evolución (2ª exploración)	HbA1c (2ª exploración)
PCS C	C. correlación	0,062	-0,114	-0,240
	p	0,769	0,586	0,248
PCS S	C. correlación	-0,294	-0,170	<b>-0,471</b>
	p	0,153	0,416	<b>0,017</b>
PCS T	C. correlación	<b>-0,679</b>	<b>-0,410</b>	-0,313
	p	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,042</b>	0,128
PCS N	C. correlación	-0,257	-0,338	-0,174
	p	0,215	0,098	0,406
PCS I	C. correlación	-0,248	-0,352	0,096
	p	0,231	0,085	0,650
PCS ZAF AREA	C. correlación	0,237	0,271	0,272
	p	0,254	0,189	0,188
PCS ZAF Ø HOR	C. correlación	0,234	0,312	0,008
	p	0,261	0,129	0,969
PCS ZAF Ø VERT	C. correlación	0,019	0,155	0,235
	p	0,927	0,458	0,258
PCP C	C. correlación	<b>0,497</b>	-0,007	0,087
	p	<b>0,012</b>	0,976	0,678
PCP S	C. correlación	-0,180	-0,086	<b>-0,567</b>
	p	0,389	0,682	<b>0,003</b>
PCP T	C. correlación	-0,167	0,030	-0,077
	p	0,426	0,888	0,713
PCP N	C. correlación	-0,104	-0,043	-0,351
	p	0,620	0,840	0,085
PCP I	C. correlación	0,063	-0,230	0,036
	p	0,764	0,269	0,864
PCP ZAF AREA	C. correlación	-0,078	-0,190	0,031
	p	0,710	0,363	0,882
PCP ZAF Ø HOR	C. correlación	-0,318	-0,042	-0,128
	p	0,122	0,843	0,541
PCP ZAF Ø VERT	C. correlación	-0,065	-0,267	0,183
	p	0,757	0,197	0,381
CC C	C. correlación	0,035	0,071	<b>-0,517</b>
	p	0,866	0,735	<b>0,008</b>
CC S	C. correlación	-0,070	-0,106	0,055
	p	0,739	0,613	0,794
CC T	C. correlación	-0,127	0,261	-0,123
	p	0,547	0,208	0,559
CC N	C. correlación	-0,205	0,361	-0,313
	p	0,325	0,076	0,128
CC I	C. correlación	-0,077	0,222	0,290
	p	0,714	0,286	0,160

Tabla 11. Correlaciones entre el tiempo de evolución en ambas exploraciones y la HbA1c en la segunda exploración, con la densidad vascular en ambos plexos retinianos y en la CC así como el área y los diámetros de la ZAF del PCS y del PCP valoradas con el test de la Rho de Spearman. Los valores que alcanzaron significación estadística se muestran en rojo y negrita. Se considera significativo el valor de  $p < 0,05$ . Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicada; C: coeficiente; PCS: plexo capilar superficial; PCP: plexo capilar profundo; CC: coriocapilar; C: central, S: superior; T: temporal; N: nasal; I: inferior; ZAF: zona avascular foveal; Ø diámetro.

CORRELACIONES Rho de Spearman		Años de evolución (1ª exploración)	Años de evolución (2ª exploración)	HbA1c (2ª exploración)
RETINA TOTAL C	C. correlación	-0,041	-0,151	0,173
	p	0,846	0,471	0,410
RETINA TOTAL SI	C. correlación	-0,310	-0,255	-0,029
	p	0,131	0,218	0,889
RETINA TOTAL TI	C. correlación	-0,114	-0,341	0,123
	p	0,588	0,096	0,559
RETINA TOTAL NI	C. correlación	<b>-0,425</b>	-0,376	0,091
	p	<b>0,034</b>	0,064	0,664
RETINA TOTAL II	C. correlación	<b>-0,433</b>	<b>-0,445</b>	0,037
	p	<b>0,031</b>	<b>0,026</b>	0,862
RETINA TOTAL SE	C. correlación	0,059	-0,041	0,035
	p	0,788	0,844	0,869
RETINA TOTAL TE	C. correlación	-0,044	-0,208	-0,096
	p	0,834	0,319	0,647
RETINA TOTAL NE	C. correlación	-0,289	-0,319	-0,069
	p	0,161	0,120	0,745
RETINA TOTAL IE	C. correlación	-0,205	-0,178	0,037
	p	0,325	0,394	0,087
GCL+ C	C. correlación	-0,051	-0,207	-0,349
	p	0,807	0,321	0,087
GCL+ SI	C. correlación	<b>-0,433</b>	<b>-0,473</b>	-0,220
	p	<b>0,026</b>	<b>0,017</b>	0,291
GCL+ TI	C. correlación	<b>-0,570</b>	<b>-0,558</b>	-0,199
	p	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	0,340
GCL+ NI	C. correlación	<b>-0,428</b>	<b>-0,444</b>	-0,263
	p	<b>0,033</b>	<b>0,026</b>	0,203
GCL+ II	C. correlación	<b>-0,504</b>	<b>-0,439</b>	-0,131
	p	<b>0,010</b>	<b>0,028</b>	0,532
GCL+ SE	C. correlación	0,192	-0,052	0,342
	p	0,359	0,804	0,095
GCL+ TE	C. correlación	0,080	-0,341	-0,217
	p	0,702	0,095	0,297
GCL+ NE	C. correlación	-0,058	-0,184	0,219
	p	0,784	0,380	0,293
GCL+ IE	C. correlación	-0,014	-0,075	0,011
	p	0,945	0,721	0,960
GCL++ C	C. correlación	0,001	-0,222	<b>-0,401</b>
	p	0,996	0,286	<b>0,047</b>
GCL++ SI	C. correlación	-0,374	-0,373	<b>-0,707</b>
	p	0,065	0,066	<b>&lt;0,001</b>
GCL++ TI	C. correlación	<b>-0,586</b>	-0,340	<b>-0,399</b>
	p	<b>0,004</b>	0,096	<b>0,048</b>
GCL++ NI	C. correlación	-0,287	-0,231	<b>-0,619</b>
	p	0,164	0,266	<b>0,001</b>
GCL++ II	C. correlación	<b>-0,469</b>	-0,297	<b>-0,427</b>
	p	<b>0,018</b>	0,149	<b>0,033</b>
GCL++ SE	C. correlación	0,379	0,018	-0,322

	p	0,062	0,933	0,117
<b>GCL++ TE</b>	C. correlación	0,132	-0,309	<b>-0,493</b>
	p	0,528	0,133	<b>0,012</b>
<b>GCL++ NE</b>	C. correlación	0,022	-0,045	<b>-0,478</b>
	p	0,917	0,832	<b>0,016</b>
<b>GCL++ IE</b>	C. correlación	0,029	0,058	<b>-0,435</b>
	p	0,890	0,782	<b>0,030</b>

Tabla 12. Correlaciones entre el tiempo de evolución en ambas exploraciones y la HbA1c en la segunda exploración, con los espesores retinianos de la retina total, protocolo GCL+ y GCL++ valoradas con el test de la Rho de Spearman. Los valores que alcanzaron significación estadística se muestran en rojo y negrita. Se considera significativo el valor de  $p < 0,05$ . Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicada; C: coeficiente; C: central, SI: superior interno; TI: temporal interno; NI: nasal interno; II: inferior interno; SE: superior externo; TE: temporal externo; NE: nasal externo; IE: inferior externo; GCL+: CCG+CPI; GCL++: CFNR+CCG+CPI.

Podemos decir por tanto que el tiempo de evolución se correlaciona de modo negativo en nuestra serie con la DV del PCS en el cuadrante temporal y que provoca una pérdida de espesores preferentemente al estudiar el espesor conjunto de la CCG+CPI a nivel del área parafoveal. El control glucémico reflejado como los valores de HbA1c se correlacionan negativamente con los valores de los cuadrantes superiores de la OCTA, tanto del PCS como del PCP, y los enfermos con peor control metabólico experimentaron una pérdida de espesores de la retina interna a nivel parafoveal valorando tanto el complejo de células ganglionares como la CCG+CPI con disminución de espesores en el anillo perifoveal al valorar el protocolo GCL++, en todos los cuadrantes menos el S.

## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio hemos querido valorar de modo prospectivo y longitudinal los cambios que aparecen a nivel de la microvascularización retiniana en pacientes DM1 sin RD, centrándonos en los hallazgos que proporciona la OCTA, tanto en medidas cuantitativas de la DV o de los tamaños de la ZAF, como en cambios cualitativos a nivel de la morfología vascular. La existencia de cambios vasculares en la OCTA en pacientes DM sin signos de RD visibles está descrito en la literatura<sup>[60]</sup>, pero no hemos encontrado estudios similares al nuestro donde se estudie una población de DM1 de larga evolución, sin lesiones de RD, valorando cambios en la DV de los distintos plexos después de un tiempo prolongado. Hemos querido correlacionar los hallazgos con posibles modificaciones a nivel de la retina interna que pudieran suponer un cambio en el flujo relacionado con una pérdida de células ganglionares. 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 problemas microvasculares derivados de la enfermedad, cada vez existe más certeza de que existe una neurodegeneración previa a la aparición de las lesiones vasculares, concluyendo que coexisten dos procesos: uno neuropático y otro vascular, tal y como describe Simó y cols.<sup>[37]</sup>. 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.<sup>[61-63]</sup>, 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.

Gracias a los avances en resolución y tiempo de adquisición de las nuevas técnicas de imagen, especialmente la OCT<sup>[64]</sup>, 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<sup>[63]</sup>.

Estos cambios estructurales se han demostrado preferentemente en pacientes con evidencia de lesiones microvasculares visibles (como en los estudios de Van Dijk y cols.<sup>[64-68]</sup>, 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<sup>[69-73]</sup>.

### **SOBRE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

Hemos examinado a una muestra de pacientes DM controlados durante años para valorar los cambios antes de la instauración de la DM. La muestra ha ido disminuyendo con los años por pérdidas de seguimiento y por el desarrollo de RD. Hay que considerar que son pacientes con una larga evolución de la enfermedad (28,88±8,04 años de evolución) y desde la última exploración 5 enfermos habían desarrollado una RD. Al ser un estudio longitudinal y de estas características, la muestra ha quedado reducida por las pérdidas en el seguimiento o por

aplicación de criterios de exclusión. Es difícil mantener un grupo de DM1 después de tantos años sin lesiones retinianas.

En nuestro grupo de DM1, los pacientes tenían una larga evolución de la enfermedad (media de 28 años) y un control bueno, manteniendo cifras de HbA1c medias de 7,4%. Las recomendaciones del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) para evitar la progresión de la RD es el mantenimiento de cifras de HbA1c inferiores a 7%, en ocasiones difícil de obtener en enfermos de tan larga evolución<sup>[74,75]</sup>. Hemos visto que DM1 bien controlados no cumplen los hallazgos del ETDRS donde prácticamente el 100% de los DM1 presentaban RD a los 15 años de evolución<sup>[17]</sup>. Las mejoras terapéuticas y los sistemas de monitorización de glucosa en sangre han mejorado espectacularmente estos resultados. Se ha visto que hay enfermos con DM1 de larga evolución que no desarrollan lesiones de RD después de una larga evolución. Se ha relacionado con la persistencia de una secreción residual valorada por la presencia del péptido C superactivo<sup>[14]</sup>, que protege de las hipoglucemias y del desarrollo de complicaciones crónicas<sup>[76,77]</sup>.

### **SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS:**

Hemos observado un aumento de la vascularización a nivel del PCS después de 4 años de seguimiento. Sin embargo, no hemos observado una disminución de los espesores a nivel de la retina interna durante estos 4 años de seguimiento, que pudiera hacer pensar que este aumento a nivel del flujo vascular pueda estar relacionado con una disminución de las necesidades de oxígeno y nutrientes de la CFNR y de la CCG.

La vascularización retiniana carece de inervación autonómica y la regulación del flujo vascular depende de mecanismos de señalización local<sup>[78]</sup>. Desde 1930 se conoce que el flujo sanguíneo a nivel de la retina está alterado en los pacientes DM<sup>[79]</sup>. Kohner y cols. encontraron un aumento del flujo sanguíneo a nivel de la retina en pacientes DM sin RD o con RD leve, pero no en pacientes con RD moderada o severa<sup>[80]</sup>. No existe una uniformidad en los resultados obtenidos, dependiendo las valoraciones del flujo retiniano de la tecnología utilizada para su medida y de las diferencias demográficas y de parámetros metabólicos de la cohorte estudiada (control glucémico, lipídico, de presión arterial, duración de la DM entre otros).

En resumen, la mayoría de los estudios dicen que, en enfermos con DM de menos de 5 años de evolución, existe una constricción de arterias y arteriolas con disminución del flujo sanguíneo<sup>[81]</sup>. Feke y cols.<sup>[82]</sup> observaron en pacientes DM1 sin RD una dilatación de las arterias retinianas con una disminución de la velocidad del flujo vascular, valorando este hecho como un intento de contrarrestar el aumento de la resistencia al flujo a nivel de los pequeños vasos retinianos. Los hallazgos de Sinclair<sup>[83]</sup> sugieren que la presencia de obstrucciones capilares transitorias o permanentes en los pacientes diabéticos, pueden originar vasodilatación de la microvascularización adyacente secundaria a la hipoxia tisular relativa.



En DM más prolongadas y con la aparición de lesiones de la RD, el flujo retiniano aumenta en proporción a la severidad de la RD. Estos cambios en el flujo están ampliamente reconocidos, pero existe escasa evidencia de como estas alteraciones contribuyen al desarrollo de la patología<sup>[84,85]</sup>.

Según Curtis y cols.<sup>[86]</sup> esta hipoperfusión detectada en las etapas precoces de la enfermedad, puede contribuir a un estado inflamatorio leve y crónico de los vasos de la retina, provocando pérdida de capilares y el desarrollo de una hipoxia progresiva e irreversible. Este daño tisular provoca vasodilatación retiniana y aumento del flujo vascular de la retina<sup>[87]</sup> (Figura 18). Entre los mecanismos propuestos para esta vasodilatación secundaria a la hipoxia esta la liberación de factores metabólicos desde el tejido neural y la producción de agentes vasoactivos desde el endotelio<sup>[88]</sup>.

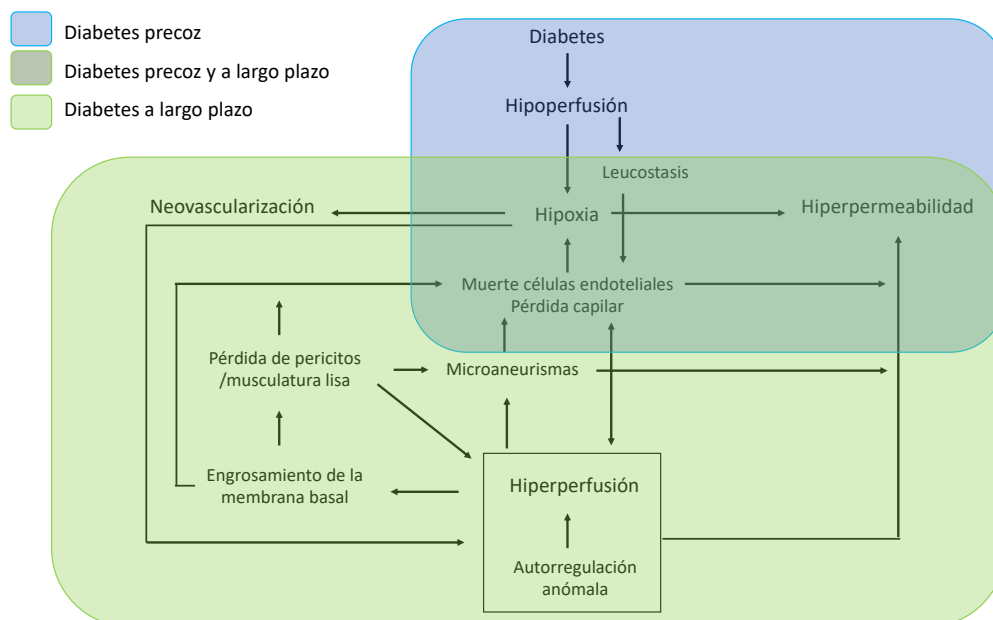


Figura 18. Esquema de un modelo hemodinámico de la patogénesis de la retinopatía diabética. En etapas precoces de la enfermedad hay una hipoperfusión que conduce a una hipoxia progresiva y a un aumento de la adherencia de los leucocitos a la pared de los capilares retinianos. Conforme progresa la enfermedad la microvasculatura retiniana muestra una hiperperfección que se acompañará de engrosamiento de la membrana basal, pérdida del tomo arteriolar, microaneurismas y pérdida de capilares que provocan un aumento del daño isquémico de la retina. Modificada de Curtis y cols<sup>[86]</sup>.

Los estudios de flujo se han realizado con distintas técnicas de imagen, mayoritariamente con AGF, video angiografía y con técnicas de láser doppler. La OCTA es una técnica diagnóstica de instauración reciente de la que existen pocos estudios longitudinales. LA OCTA proporciona parámetros estructurales vasculares como la DV o las mediciones del a ZAF, pero también puede reflejar el flujo vascular si se utiliza el índice de flujo ajustado (AFI)<sup>[89]</sup>, siendo un sistema para monitorizar el impacto que tiene la enfermedad en la velocidad del flujo retiniano<sup>[90]</sup>. En general, con la progresión de la enfermedad, el AFI disminuye a nivel del PCI y del PCP. Sin embargo, los resultados a nivel del PCS son controvertidos, y se ha visto una tendencia a aumentar el flujo. Hay estudios que han demostrado un aumento del AFI a nivel del PCS en pacientes DM sin RD en comparación con los controles, pero no en estadios más avanzados

de la enfermedad<sup>[89,91]</sup>. Se ha sugerido que se produce como respuesta a la isquemia subclínica o a la liberación de mediadores vasoactivos, que provocan una dilatación capilar o un reclutamiento de capilares previamente no perfundidos<sup>[92]</sup>. Usando técnicas de óptica adaptativa mediante *scanning laser ophthalmoscopy* (SLO) (AOSLO), Palochak y cols.<sup>[93]</sup> han encontrado un aumento de la densidad de flujo en paciente DM sin RD que disminuye con la instauración de la RD comparado con los sujetos sanos.

Estos estudios sugieren que el aumento del flujo a nivel del PCS puede ser un marcador de la aparición de los cambios microvasculares antes de la instauración de la RD (Figura 19).

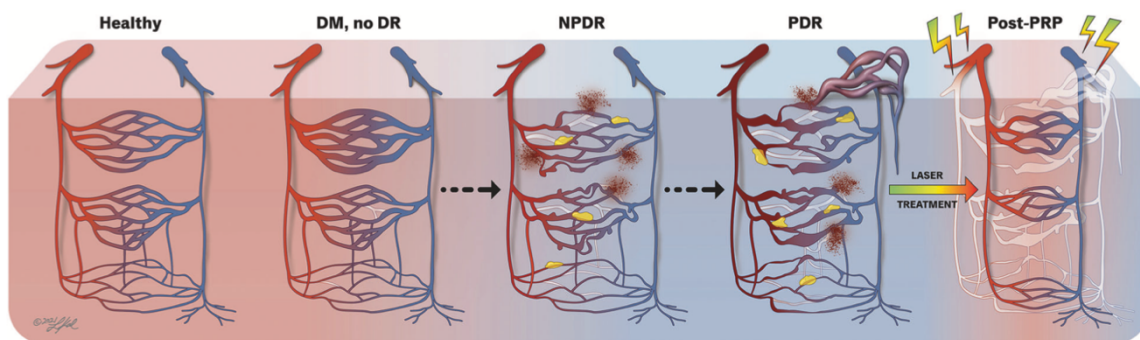


Figura 19. Modelo propuesto por Ong y cols.<sup>[90]</sup> sobre la progresión de la RD basado en sus hallazgos con técnicas avanzadas de imagen. El fondo azul indica un aumento de la isquemia. La hiperglucemia en estadios precoces sin RD provoca respuestas neurovasculares anómalas que conducen a un aumento compensatorio del flujo en los vasos superficiales. El fracaso en los mecanismos compensatorios conducirá a la disminución del flujo junto con un daño continuado de los capilares y la aparición de RD. La difusión de fluido con proteínas y rico en lípidos a través de los capilares contribuye a la formación de exudados duros (amarillo). La progresión a RD proliferante ocurre cuando el aumento de los niveles de VEGF secundarios a la isquemia alcanza el umbral para el desarrollo de neovasos. La panfotocoagulación retiniana provoca una regresión de la neovascularización con disminución del flujo a nivel periférico y mejoría a nivel macular. Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; DR: retinopatía diabética; NPDR: RD no proliferativa; PDR: RD proliferativa; PRP: panfotocoagulación láser. Tomado de Ong. Y cols.<sup>[90]</sup> 2022.

Los cambios en la vascularización de los pacientes DM sin RD también se han valorado como biomarcador del desarrollo de esta en los enfermos. La hiperemia funcional es un componente importante en la regulación del flujo vascular de la retina; cuando las neuronas se activan por el estímulo lumínico existe un aumento importante del flujo, de más de un 50%, generado por la dilatación activa de arterias, arteriolas y capilares y provocando una dilatación venosa en humanos. El “emparejamiento neurovascular” son una serie de mecanismos moleculares y celulares que generan esta hiperemia funcional; las neuronas activas mandan señales a los vasos sanguíneos provocando su dilatación, al relajar la musculatura lisa y los pericitos vía liberación de óxido nítrico y de prostaglandinas y mediante la estimulación de la microglía<sup>[94]</sup>. A nivel retiniano las células de Müller tienen un papel fundamental en esta regulación<sup>[95]</sup>. La respuesta a la luz parpadeante o al *flicker* que en condiciones normales provoca esta hiperemia, está alterada en los enfermos DM tanto DM1 como DM2 al igual que en los modelos animales de DM<sup>[96]</sup>. Estos cambios vasculares se producen en etapas muy precoces de la enfermedad, sin necesidad de que haya lesiones de RD, aunque la afectación es mayor cuando las lesiones están presentes. Puede por tanto servir de indicador diagnóstico de la instauración de la RD o de su progresión<sup>[97–99]</sup>.

De todos estos hallazgos podemos deducir que existe una alteración de la autorregulación del flujo de la retina, demostrable por distintas técnicas diagnósticas, incluidas las modificaciones en la DV de los capilares retinianos medida mediante la OCTA.

En el estudio de las relaciones existentes entre las variables tiempo de evolución y control de la DM hemos visto que un mayor tiempo de evolución se correlaciona negativamente con la DV del PCS en el cuadrante temporal. Puede ser que los enfermos que padezcan la enfermedad durante mayor tiempo superen esta etapa de hiperemia relativa del PCS e inicien una disminución del flujo, de preferencia en el área temporal. La DV en nuestra serie ha sido superior en valores absolutos en los cuadrantes verticales que en los horizontales, exceptuando en el segundo tiempo analizado del PCS. El espesor retiniano temporal es inferior que el del resto de los cuadrantes por ser la localización donde las estructuras retinianas tienen más espacio. Los valores temporales también fueron los más bajos al valorar el complejo de células ganglionares (CFNR+CCG+CPI); los valores absolutos en el protocolo GCL+ fueron inferiores en los cuadrantes I que en los T. Una explicación podría ser la neurodegeneración que experimentan estos enfermos con la evolución, afectando de preferencia a la retina interna, que provocara una disminución de las necesidades de oxígeno con la consiguiente reducción del flujo más marcado en esta zona anatómica.

En trabajos previos hemos mostrado que existen cambios preclínicos valorables mediante la OCTA en pacientes DM1 de larga evolución de la enfermedad, sin signos evidenciables de RD mediante oftalmoscopia y retinografía de campo amplio. En los datos recogidos previamente de estos enfermos, encontramos una disminución del flujo vascular en todas las áreas estudiadas del PCS, en la zona parafoveal del PCP y en la zona C de la CC, comparada con sujetos sanos<sup>[100]</sup>, al igual que queda reflejado en la literatura<sup>[38,101-103]</sup>, aunque no todos los autores encuentran variaciones en ambos plexos retinianos. No encontramos cambios a nivel de la ZAF, a diferencia de De Carlo, Dimitrova o Takase<sup>[40,42,101]</sup> pero igual que Carnevali, Simonett o Scarinci<sup>[102-104]</sup>. Aunque no exista una unanimidad en los resultados, es evidente que los DM presentan cambios en la OCTA previo a la instauración de la RD, y la posibilidad de detectar estos cambios antes de la instauración de los primeros signos de la RD nos puede ayudar a actuar antes de que la enfermedad esté instaurada y establecer un mejor control en aquellos enfermos con mayor riesgo de progresión a una RD. Estos cambios harían de biomarcadores del desarrollo de la retinopatía.

A la detección de los cambios microvasculares comparados con sujetos sanos hemos añadido los cambios longitudinales observados en estos enfermos. En nuestros hallazgos hemos encontrado un aumento del flujo a nivel preferentemente del PCS de la retina, sin que los pacientes hayan desarrollado lesiones. En el momento actual, la única manera de prevenir el desarrollo de la RD es establecer un control estricto de la glucemia y de otros factores de riesgo vasculares. Las opciones terapéuticas se instauran una vez que ya existen complicaciones microvasculares visibles a nivel del fondo de ojo. La utilización de diversos

biomarcadores o pruebas, tanto analíticos como en la exploración anatómica, como sería el caso de la OCTA, nos permiten reconocer cambios funcionales y estructurales en pacientes sin RD y para en un futuro próximo establecer estrategias neuroprotectoras que puedan evitar el desarrollo de la RD. La utilización de determinadas sustancias o la disminución del estímulo lumínico que pueda originar la hiperemia funcional comentada como inhibidores de la óxido nítrico sintetasa inducida, pueden revertir esta alteración neurovascular en modelos animales pero precisa de más estudios en humanos<sup>[105,106]</sup>. La conocida relación entre la hipoxia y el desarrollo de la RD<sup>[107]</sup> es controvertida en determinados momentos del desarrollo de la RD, con el hallazgo de la existencia de un aumento del flujo sanguíneo y de los niveles retinianos de oxígeno<sup>[108-110]</sup>. Tenemos que comentar de nuestros resultados que, aunque hayamos objetivado aumento en la DV de nuestros enfermos preferentemente a nivel del PCS, esta DV estaba disminuida comparada con el grupo control, como vimos en estudios previos<sup>[100]</sup>.

La presencia de cambios en la OCTA en enfermos DM sin RD se ha detectado en varios trabajos<sup>[60]</sup>, incluido nuestros resultados previos<sup>[100]</sup>. En general se puede detectar un daño de la microvascularización retiniana antes del desarrollo de la RD, con aumento del área y diámetros de la ZAF y disminución de la DV a nivel macular, exceptuando la fóvea al igual que una disminución en el flujo a nivel de PCRP. En el metaanálisis de Zhang y cols.<sup>[60]</sup> recogen los trabajos publicados sobre hallazgos en DM sin RD. En ninguno de los trabajos recogido el tiempo medio de la DM era tan alto como en nuestra serie (el mayor tiempo medio de evolución de la enfermedad es el trabajo de Czako y cols.<sup>[111]</sup> con 17,72 años de evolución detectando un mayor riesgo de desarrollo de RD en enfermos con una disminución de la DV con una odds ratio de 1,24, que aumenta a 3,22 en enfermos con disminución de la DV mayor del 50%.

Aunque, como hemos comentado, no hemos visto estudios longitudinales en enfermos sin RD, otros autores han valorado la OCTA como marcador predictivo de la progresión de la RD o de la aparición de edema macular diabético (EMD). Sun y cols.<sup>[112]</sup> valoraron los datos proporcionados por la OCTA como predictivos de la progresión. Después de seguir 205 pacientes durante algo más de 2 años (27,14 meses), 28 de los enfermos presentaron empeoramiento del cuadro clínico. Vieron que los valores obtenidos en las medidas del PCP, incluido el aumento del área de la ZAF, la disminución de la DV o la menor dimensión fractal eran predictivos de la progresión de la RD mientras que la disminución de la DV a nivel del PCS ayudaba a detectar a los enfermos que desarrollaban EMD de modo independiente a otros factores de riesgo. Al igual que podemos deducir de nuestros resultados, los valores proporcionados por la OCTA proporcionan información independiente de otros factores de riesgo bien conocidos como son el tiempo de duración de la DM o el nivel de HbA1c. Como en nuestra serie, Sun y cols. sólo incluyeron los datos de las OCTAs de 3x3 mm. Este hecho es una limitación en los estudios; por una parte, los datos proporcionados por exploraciones de 3x3 mm son los más reproducibles que OCTAs de mayor tamaño, pero desconocemos lo que está pasando en el resto de la retina, sobre todo en la retina periférica.

**HALLAZGOS EN LAS CAPAS INTERNAS RETINIANAS:**

Con la intención de justificar la variación a nivel de la OCTA en el PCS y para descartar que el motivo de este aumento de la DV a nivel del PCS fuera debida a una disminución de los espesores retinianos y, por tanto, a una disminución de la necesidad vascular a nivel de las CCG y de la CFNR, hemos valorado los espesores retinianos totales, el complejo de células ganglionares y la CFNR. Antes de la aparición de lesiones de RD hay una disminución del espesor macular tanto en DM1 como en DM2 preferentemente por reducción de la CCG-CPI y de la CFNR<sup>[33-35,70]</sup>. No hemos visto cambios en los espesores durante estos 4 años de seguimiento, aunque hemos demostrado en trabajos previos que se produce un adelgazamiento progresivo de la retina interna, pero en tiempos de estudio más prolongados<sup>[71]</sup>. En los pacientes DM1 comparados con controles encontramos en un primer momento un aumento del espesor retiniano total comparado con los controles. Después de un seguimiento de 8 años encontramos un adelgazamiento de las capas internas de la retina sin afectación foveal en enfermos con un tiempo de evolución de la enfermedad largo, 24,88 años. Sin embargo, no hemos detectado estos mismos cambios en un grupo menor de sujetos cuando el seguimiento queda reducido a 4 años.

Ya hemos comentado la relación negativa entre el tiempo de evolución y la DV del PCS en el cuadrante temporal. Hemos objetivado también una correlación negativa entre este tiempo y los espesores preferentemente al estudiar el espesor conjunto de la CCG+CPI a nivel del área parafoveal. El área parafoveal están localizados los cuerpos celulares de las células ganglionares con lo que nos indicaría una pérdida celular en enfermos de mayor tiempo desde el diagnóstico. El control glucémico reflejado como los valores de HbA1c, sin embargo, se ha relacionado de modo negativo con los valores de los cuadrantes superiores de la OCTA, tanto del PCS como del PCP. Los enfermos con niveles superiores de HbA1c experimentaron una pérdida de espesores de la retina interna a nivel parafoveal tanto valorando el complejo de células ganglionares como la CCG+CPI con disminución de espesores en el anillo perifoveal al valorar el protocolo GCL++, en todos los cuadrantes menos el S. Estos enfermos por tanto experimentan una pérdida no sólo de los cuerpos de las células ganglionares localizadas en el área parafoveal, sino también de sus axones, en esta ocasión de localización preferente en el anillo perifoveal.

**FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE NUESTRO TRABAJO:**

Nuestro trabajo es un estudio de diseño prospectivo, longitudinal con un seguimiento de 4 años y una cuantificación automática de la DV. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones: la muestra ha quedado reducido a un tamaño pequeño por las pérdidas de seguimiento y por tratarse de enfermos con un gran tiempo de evolución de la enfermedad; hay datos métricos que se han hecho de modo subjetivo como las medias de la ZAF; la valoración de la ZAF del PCS es fácil pero no lo es la del PCP, siendo difícil marcar sus límites. Sólo hemos evaluado

campos de 3x3 perdiendo los datos de la retina periférica y hemos utilizado las segmentaciones proporcionadas por el aparato que no está exento de errores de segmentación. Sin embargo, dado lo inusual del tiempo evolutivo de la DM pensamos que los datos proporcionados tienen una gran validez y proporcionan datos fundamentales para la valoración de los cambios de la DV retiniana.

## **CONCLUSIONES:**

- 1- Los enfermos DM1 sin RD de largo tiempo de evolución controlados durante 4 años mediante OCTA presentan un aumento de la DV a nivel del PCS. A nivel del PCP experimentan un aumento en el cuadrante temporal con disminución en el cuadrante inferior. Los cambios a nivel de la CC quedan limitados al cuadrante nasal.
- 2- La ZAF tanto del PCS como del PCP prácticamente no varía después de 4 años de evolución.
- 3- Se detectan anomalías anatómicas en ambos plexos retinianos incluyendo anomalías de la ZAF, presencia de MA y pérdida de capilares, con mínimos cambios evolutivos en los 4 años estudiados.
- 4- Los enfermos DM1 sin RD de largo tiempo de evolución no presentaron cambios en los espesores de la retina total ni en la retina interna después de 4 años.
- 5- El tiempo de evolución de la enfermedad se correlaciona negativamente con la DV del cuadrante T del PCS, el espesor parafoveal de la unión CCG+CPI y el perifoveal del complejo de células ganglionares exceptuando el cuadrante superior.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(SUPPL.1):81–90.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
3. Magliano D, Boyk E, Balkau Beverley, Barengo N, Barr E, Basit A, et al. *IDF Diabetes Atlas [Internet]*. 10th ed. 2021.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(January):S15–33.
5. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373(9680):2027–33.
6. Dall TM, Mann SE, Zhang Y, Quick WW, Seifert RF, Martin J, et al. Distinguishing the Economic Costs Associated with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Popul Health Manag* 2009;12(2):103–10.
7. Tao B, Pietropaolo M, Atkinson M, Schatz D, Taylor D. Estimating the cost of type 1 diabetes in the U.S.: A propensity score matching method. *PLoS One* 2010;5(7).
8. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(3):625–40.
9. Gale EAM. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. *Diabetologia* 2005;48(8):1435–8.
10. Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C, Lavaris A, Rouvas A, Asproudis I, Garmpi A, et al. Association of serum inflammatory markers and diabetic retinopathy: A review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(21):7113–28.
11. Hirose A, Furushima D, Yamaguchi N, Kitano S, Uchigata Y. Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using mean metabolic memory-free HbA1c values: the importance of using HbA1c data of total, not partial, diabetes duration. *Diabetes Care* 2013;36(11):3812–4.
12. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015;58(3):443–55.
13. Taouk Y FE. Relative Importance and Contribution of Risk Factors for Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *J Diabetes Metab* 2014;05(02):1000337.
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. Monti D, Ostan R, Borelli V, Castellani G, Franceschi C. Inflammaging and human longevity in the omics era. *Mech Ageing Dev* 2017;165(Pt B):129–38.
16. Roberts LD, Koulman A, Griffin JL. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: Progress from the metabolome. *Lancet Diabetes Endocrinol*.2014;2(1):65–75.
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: A review. *Diabetes Metab Rev* 1989;5(7):559–70.
18. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):140–9.
19. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. *Webvision Organ Retin Vis Syst* 1995;1–24.
20. Ramón y Cajal S. La rétine des vertébrés. *Cellule* 1893;9:119–257.
21. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res* 2020;77(July 2019):100828.
22. Provis JM. Development of the primate retinal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):799–



- 821.
23. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2017;7(2016):1–11.
  24. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 2000;32(6):249–56.
  25. Goday A. [Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):657–70.
  26. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Andrew H, Neil W. Poor Prognosis of Young Adults With Type 1 Diabetes A longitudinal study.
  27. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators. A continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications* 2001;15(6):287–94.
  28. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BEK, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)* 2004;122(4):546–51.
  29. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):7–14.
  30. Kanski J, Bowling B. *Oftalmología Clínica: Un Enfoque Sistemático*. 8th ed. España: Elsevier; 2016.
  31. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(January):S151–67.
  32. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376(9735):124–36.
  33. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal Nerve Fiber Layer Defect as an Early Manifestation of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100(8):1147–51.
  34. Bronson-Castain KW, Bearnse MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina* 2012;32(1):92–102.
  35. DeBuc DC, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using optical coherence tomography. *Med Sci Monit* 2010;16(3):15–21.
  36. 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).
  37. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902–12.
  38. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(5):469–77.
  39. Alibhai AY, Moulton EM, Shahzad R, Rebhun CB, Moreira-Neto C, McGowan M, et al. Quantifying Microvascular Changes Using OCT Angiography in Diabetic Eyes without Clinical Evidence of Retinopathy. *Ophthalmol Retin* 2018;2(5):418–27.
  40. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2364–70.
  41. Choi W, Waheed NK, Moulton EM, Adhi M, Lee B, De Carlo T, et al. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Retina* 2017;37(1):11–21.
  42. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377–83.
  43. Kuwabara T, Cogan D. Retinal vascular patterns: VI. Mural cells of the retinal capillaries. *Arch*

- Ophthalmol 1963;69(4):492–502.
44. Cogan D, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns: IV. Diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1961;66(3):366–78.
  45. 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.
  46. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology 2020;127(1):66–145.
  47. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani K. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy [Internet]. J. Ophthalmic Vis. Res.2018;13(4):487–97.
  48. Tran K, Pakzad-Vaezi K. Multimodal imaging of diabetic retinopathy. Curr Opin Ophthalmol 2018;29(6):566–75.
  49. Agemy SA, Sripesema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. Retina 2015;35(11):2353–63.
  50. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. Opt Express 2003;11(18):2183.
  51. 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.
  52. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. Prog Retin Eye Res 2018;64(2017):1–55.
  53. Zhang A, Zhang Q, Chen CL, Wang RK. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. J Biomed Opt 2015;20(10):100901.
  54. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in Optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35(11):2163–80.
  55. Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, Ameri H, Puliafito CA, Kashani AH. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects. Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin 2015;46(8):796–805.
  56. Bandello F, Corbelli E, Carnevali A, Pierro L, Querques G. Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy. Dev Ophthalmol 2016;56:107–12.
  57. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. Investig Ophthalmology Vis Sci 2016;57(9):OCT362.
  58. 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.
  59. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. Arch Ophthalmol 1993;111(6):831–6.
  60. Zhang B, Chou Y, Zhao X, Yang J, Chen Y. Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis [Internet]. Am. J. Ophthalmol.2021;222:226–37.
  61. Shahidi AM, Sampson GP, Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, Russell AW, et al. Retinal nerve fibre layer thinning associated with diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 2012;29(7):e106–11.
  62. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. Br J Ophthalmol 2012;96(10):1285–90.
  63. 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.
  64. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. Vision Res 2017;139:101–7.
  65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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* 2020;40(7):1379–86.
72. 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.
73. 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.
74. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44(8):968–83.
75. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019;42(5):875–82.
76. Oram RA, Jones AG, Besser REJ, Knight BA, Shields BM, Brown RJ, et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014;57(1):187–91.
77. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of c-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 2014;63(2):739–48.
78. Delaey C, van de Voorde J. Regulatory Mechanisms in the Retinal and Choroidal Circulation. *Ophthalmic Res* 2000;32(6):249–56.
79. Wagener HP, Dry TJS, Wilder RM. Retinitis in Diabetes. *N Engl J Med* 1934;211(25):1131–7.
80. Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, Sutcliffe BA, Bulpitt CJ. The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia* 1975;11(1):27–33.
81. Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(5):886–97.
82. Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP, et al. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(7):2968–75.
83. Sinclair SH. Macular Retinal Capillary Hemodynamics in Diabetic Patients. *Ophthalmology* 1991;98(10):1580–6.
84. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular Endothelial Growth Factor and Severity of Nonproliferative Diabetic Retinopathy Mediate Retinal Hemodynamics In Vivo: A Potential Role for Vascular Endothelial Growth Factor in the Progression of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;124(4):433–46.
85. Grunwald JE, Riva CE, Baine J, Brucker AJ. Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic

- patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(2):356–63.
86. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye* 2009;23(7):1496–508.
  87. Scholfield CN, McGeown JG, Curtis TM. Cellular Physiology of Retinal and Choroidal Arteriolar Smooth Muscle Cells. *Microcirculation* 2007;14(1):11–24.
  88. Delaey C, Boussery K, Van de Voorde J. A retinal-derived relaxing factor mediates the hypoxic vasodilation of retinal arteries. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11):3555–60.
  89. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2017;58(6):BIO307.
  90. Ong JX, Fawzi AA. Perspectives on diabetic retinopathy from advanced retinal vascular imaging. *Eye* 2022;36(2):319–27.
  91. Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, Moharram GA, Chai H, Liu L, et al. Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2018;59(5):2167.
  92. Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, Mo S, Fawzi AA, Linderman RE, et al. Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density. *Am J Ophthalmol* 2019;203:103–15.
  93. Palochak CMA, Lee HE, Song J, Geng A, Linsenmeier RA, Burns SA, et al. Retinal Blood Velocity and Flow in Early Diabetes and Diabetic Retinopathy Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *J Clin Med* 2019;8(8):1165.
  94. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010;468(7321):232–43.
  95. Newman EA. Glial cell regulation of neuronal activity and blood flow in the retina by release of gliotransmitters. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2015;370(1672):20140195.
  96. Nippert AR, Newman EA. Regulation of blood flow in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci* 2020;37:E004.
  97. Lim LS, Ling LH, Ong PG, Foulds W, Tai ES, Wong TY. Dynamic Responses in Retinal Vessel Caliber With Flicker Light Stimulation and Risk of Diabetic Retinopathy and Its Progression. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2017;58(5):2449.
  98. Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, Müller N, Kloos C, Wolf G, et al. Influence of Flickering Light on the Retinal Vessels in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2007;30(12):3048–52.
  99. Mozolewska-Piotrowska K, Nowacka M, Masiuk M, Świder M, Babiak K, Safranow K, et al. Flicker-induced retinal vessels dilatation in diabetic patients without clinically detectable diabetic retinopathy. *Klin Oczna* 2019;2019(2):94–9.
  100. Sopeña-Pinilla M. Modificaciones en la microvascularización retiniana y coroidea en pacientes diabéticos tipo 1 sin retinopatía diabética, valoradas mediante angiografía con tomografía de coherencia óptica. 2021; Universidad de Zaragoza.
  101. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2017;58(1):190–6.
  102. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, Giorno P, De Geronimo D, Di Renzo A, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e751–5.
  103. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(7):695–702.
  104. Scarinci F, Picconi F, Giorno P, Boccassini B, De Geronimo D, Varano M, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*.2018;96(2):264–5.
  105. Sivaprasad S, Vasconcelos JC, Prevost AT, Holmes H, Hykin P, George S, et al. Clinical efficacy

- and safety of a light mask for prevention of dark adaptation in treating and preventing progression of early diabetic macular oedema at 24 months (CLEOPATRA): a multicentre, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):382–91.
106. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, et al. Randomized Trial of an Inhibitor of Formation of Advanced Glycation End Products in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24(1):32–40.
  107. Sivaprasad S, Arden G. Spare the rods and spoil the retina: revisited. *Eye* 2016;30(2):189–92.
  108. Wanek J, Teng P yu, Blair NP, Shahidi M. Inner Retinal Oxygen Delivery and Metabolism in Streptozotocin Diabetic Rats. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2014;55(3):1588.
  109. Wright WS, McElhatten RM, Harris NR. Increase in retinal hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ , but not hypoxia, early in the progression of diabetes in the rat. *Exp Eye Res* 2011;93(4):437–41.
  110. Lau JCM, Linsenmeier RA. Increased Intraretinal PO<sub>2</sub> in Short-Term Diabetic Rats. *Diabetes* 2014;63(12):4338–42.
  111. Czako C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Z, Horváth H, Szepessy Z, et al. Decreased retinal capillary density is associated with a higher risk of diabetic retinopathy in patients with diabetes. *Retina* 2019;39(9):1710–9.
  112. Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SKH, Chan JCK, et al. OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2019;126(12):1675–84.

## ANEXO 1



### **Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos**

C.I. PI23/063

5 de abril de 2023

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/04/2023, Acta N° 07/2023 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Cambios longitudinales en la microvascularización en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin retinopatía diabética.**

**Alumna: María Sopeña Pinilla**

**Tutora: Isabel Pinilla Lozano**

**Versión protocolo: Versión 3.0 de 27/03/2023**

**Versión documento de información y consentimiento: VII de 16/01/2023 (casos y controles)**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2023.04.10  
15:38:14 +02'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)