

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

COMPARACIÓN DEL  
ESPESOR MACULAR ENTRE  
NIÑOS DIABÉTICOS SIN  
RETINOPATÍA DIABÉTICA Y  
NIÑOS SANOS

TESIS DOCTORAL



RAQUEL BAÑÓN NAVARRO

DIRECTORES: PROFESOR DR. JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ

DRA.ELENA MARÍA SORLÍ CLEMENTE

BARCELONA 2012



JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio del Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona.

CERTIFICA:

Que RAQUEL BAÑÓN NAVARRO, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología ha trabajado bajo mi dirección habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado:

“COMPARACIÓN DEL ESPESOR MACULAR ENTRE NIÑOS DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA Y NIÑOS SANOS”

Se considera que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal estipulado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

Y para que conste a todos los efectos firmo la presente en

Barcelona Mayo del 2012



ELENA MARÍA SORLÍ CLEMENTE Doctora en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA:

Que RAQUEL BAÑÓN NAVARRO, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología ha trabajado bajo mi dirección habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado:

“COMPARACIÓN DEL ESPESOR MACULAR ENTRE NIÑOS DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA Y NIÑOS SANOS”

Se considera que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal estipulado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

Y para que conste a todos los efectos firmo la presente en

Barcelona Mayo del 2012



A mis cuatro pilares: Amparo y José

María Amparo y David



Al Dr. José García-Arumí, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona, y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Vall d'Hebrón por confiar en mí y por dirigir esta tesis haciendo posible su desarrollo.

A la Dra. Elena M<sup>a</sup> Sorlí Clemente, Doctora en Medicina y Cirugía y Oftalmóloga del Hospital General de Castellón, por ayudarme en la realización de este trabajo con sus ideas y consejos.

A la Dra. M<sup>a</sup> Carmen Arias López, Jefa de Servicio de Oftalmología del Hospital General de Castellón, por creer en mí, en este proyecto y por su incondicional apoyo en todo momento.

A todo el personal del Servicio de Oftalmología del Hospital General de Castellón, por haberme introducido en el fantástico y maravilloso mundo de la oftalmología, gracias a cada uno de vosotros por todo lo que me habéis aportado durante mi periodo de formación y en el inicio de mi vida laboral, **MUCHÍSIMAS GRACIAS A TODOS.**

Al Dr. José Manuel Martín Arenós, Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital General de Castellón y a la Dra. Sandra Garzón Pastor, adjunta de Endocrinología del Hospital General de Castellón, por su inestimable ayuda y colaboración con los sujetos diabéticos de este estudio.

Al Catedrático Jorge Mateu Mahiques del Departamento de Matemáticas de la Universidad Jaime I de Castellón, a Francisco Javier Rodríguez Cortés y Jonathan González Monsalve, por vuestra contribución en la realización del análisis estadístico.

A mis padres José y Amparo, por haberme ayudado a conseguir mi sueño y por apoyarme incondicionalmente en todo momento. Y a mis hermanos M<sup>a</sup> Amparo y David, por estar siempre a mi lado.



# **I.RESUMEN**



TESIS DOCTORAL: “COMPARACIÓN DEL ESPESOR MACULAR ENTRE NIÑOS DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA Y NIÑOS SANOS”

PROPÓSITO:

Analizar la diferencia del espesor macular entre la población infantil y juvenil diabética sin retinopatía diabética respecto a la población infantil y juvenil no diabética.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La muestra a estudio está constituida por 148 sujetos agrupados en cuatro grupos de 37 sujetos cada uno. Los grupos que constituyen este estudio son: el grupo de la población infantil diabética sin retinopatía diabética, el grupo de la población infantil no diabética, el grupo de la población juvenil diabética sin retinopatía diabética y el grupo de la población juvenil no diabética.

En la muestra a estudio se recopiló información de la historia clínica mediante la anamnesis y se realizó una exploración oftalmológica que consistió en agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular, cálculo de la longitud axial y espesor corneal. A continuación, se procedió a la dilatación pupilar para valorar el fondo de ojo y posteriormente se realizó la cuantificación del espesor macular objetivado mediante la Tomografía Óptica de Coherencia modelo Stratus OCT 4.07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc con el programa Fast Macular Thickness Map.

## RESULTADOS:

Al comparar el espesor macular entre el grupo de la población infantil diabética sin retinopatía diabética y la población infantil no diabética no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa. Pero se observa que los valores de la fovea son menores en el grupo de la población infantil diabética sin retinopatía diabética que en la población infantil no diabética.

Al analizar el espesor macular entre el grupo de la población juvenil diabética sin retinopatía diabética y la población juvenil no diabética sólo se obtiene una diferencia estadísticamente significativa en la Fovea ( $p=0.04$  en ojo derecho y  $p=0.01$  en ojo izquierdo). La fovea es el primer sector de la mácula que está afectado en la población juvenil diabética sin retinopatía diabética en el contexto de una Diabetes Mellitus tipo 1 por la pérdida de células nerviosas en el proceso conocido como Neurodegeneración Retiniana.

Al estudiar los volúmenes maculares en el grupo de la población infantil diabética sin retinopatía diabética no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa al relacionarla con el tiempo de evolución de la diabetes y la hemoglobina glicosilada. Pero sí se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de la población juvenil diabética sin retinopatía diabética al estudiar los volúmenes maculares: el Retinal Thickness ( $p=0.02$  en ojo derecho y  $p=0.04$  en ojo izquierdo) y el Volumen Foveal  $3 \text{ mm}^3$  ( $p=0.02$  en ojo derecho y  $p=0.04$  en ojo izquierdo) con el tiempo de evolución de la enfermedad. A su vez, se ha obtenido una significación estadística en la población juvenil diabética sin retinopatía diabética entre el Volumen Foveal  $3 \text{ mm}^3$  y la hemoglobina glicosilada ( $p=0.02$  en ojo derecho y  $p=0.04$  en ojo izquierdo).

Al examinar la relación existente entre el sexo, la edad y el índice de masa corporal con el espesor macular se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.00$  en ambos ojos).

Al analizar el nexo existente entre la presión intraocular, la longitud axial y el espesor corneal con el espesor macular no se ha obtenido una significación estadística.

### CONCLUSIÓN:

La FÓVEA es el primer sector de la mácula en el grupo de la población juvenil diabética sin retinopatía diabética que se afecta por la neurodegeneración retiniana en el contexto de una Diabetes Mellitus tipo 1 sin retinopatía diabética. El Volumen Foveal  $3 \text{ mm}^3$  es el primer volumen macular que se afecta por una hiperglucemia mantenida en la población juvenil diabética sin retinopatía diabética. Y el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus es un factor modificador de los volúmenes maculares en el grupo de los sujetos diabéticos sin retinopatía diabética.

DOCTORAL THESIS: "COMPARISON OF THE THICKNESS MACULAR BETWEEN DIABETIC CHILDREN WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY AND HEALTHY CHILDREN"

PURPOSE:

Analyzing the difference in macular thickness between pediatric and junior diabetic population without diabetic retinopathy, and the pediatric and junior not diabetic population.

MATERIAL AND METHODS:

The studied sample is composted by 148 people classified in four groups of 37 subjects each one. The groups of this study are: the pediatric diabetic population without diabetic retinopathy, the pediatric healthy population, the junior diabetic population without diabetic retinopathy, the junior healthy population (PJND).

In the studied sample, the information concerns the clinical history by the anamnesis medical and an ophthalmological exploration which consisted in visual acuity, slip lamp examination, pressure intraocular, calculation of the axial length and corneal thickness. Also, dilatation of the pupil to value the retina and quantification of the macular thickness with the Optical Tomography of Coherence Stratus OCT 4.07 (132) model, Carl Zeiss Meditec Inc with Fast Macular Thickness Map program.

**RESULTS:**

Comparing the macular thickness between the pediatric diabetic population without diabetic retinopathy group and the pediatric healthy population group, there is not obtained a significant statistical difference. But it is observed that the fovea values are thinner in the pediatric diabetic population without diabetic retinopathy group than in the pediatric healthy population group.

Analyzing the macular thickness between the junior diabetic population without diabetic retinopathy group and the junior healthy population group, there is obtained a significant statistical difference in the Fovea ( $p=0.04$  in the right eye and  $p=0.01$  in the left eye). The fovea is the first sector affected in the junior diabetic population without diabetic retinopathy group in the context of type 1 Diabetes Mellitus, the loss of nervous cells in the Retinal Neurodegeneration.

Studying the macular volume in the pediatric diabetic population without diabetic retinopathy group, a significant statistical difference has not been obtained in the progression of the Diabetes and the glycosylated hemoglobin. But, studying the macular volume in the junior diabetic population without diabetic retinopathy group, a significant statistical difference has been obtained: the Retinal Thickness ( $p=0.02$  in the right eye and  $p=0.04$  in the left eye) and the Volume Foveal  $3 \text{ mm}^3$  ( $p=0.02$  in the right eye and  $p=0.04$  in the left eye) with the progression of the type 1 Diabetes Mellitus. Also, a significant statistical difference has been obtained in the junior diabetic population without diabetic retinopathy group between the Volume Foveal  $3 \text{ mm}^3$  and the glycosylated hemoglobin ( $p=0.02$  in the right eye and  $p=0.04$  in the left eye).

Examining the relation between the sex, the age and the body mass index with the macular thickness in the studied sample, there has been obtained a significant statistical difference ( $p=0.00$  in both eyes).

Analyzing the relation between the pressure intraocular, the axial length and the corneal thickness with the macular thickness in the studied sample has not obtained a significance statistical difference.

#### CONCLUSION:

The FOVEA is the first macular sector in the junior diabetic population without diabetic retinopathy group affected by the Retinal Neurodegeneration in a type 1 Diabetes Mellitus without diabetic retinopathy. The Volume Foveal 3 mm<sup>3</sup> is the first macular volume affected by chronic hyperglycemia in the junior diabetic population without diabetic retinopathy group. And the progression of the Diabetes Mellitus is a modified factor of the macular volume in diabetic subjects without diabetic retinopathy group.

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

DM: Diabetes Mellitus

OMS: Organización mundial de la Salud

DMI: Diabetes Mellitus tipo 1

DMII: Diabetes Mellitus tipo 2

RD: Retinopatía Diabética

NR: Neurodegeneración Retiniana

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

Fig: Figura

β: Beta

EM: Edema Macular

μm: Micras

Mm<sup>2</sup>: Milímetros cuadrados

HbA1C: Hemoglobina Glicosilada

AGF: Angiografía Fluoresceínica

AntiVEGF: Inhibidores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

PD: Papilopatía Diabética

VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

ADA: Asociación Americana para la Diabetes

Mg/Dl: Miligramos/decilitros

PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de la postcarga

Mm:Milímetros

Mm<sup>3</sup>:Milímetros cúbicos

PID: Población Infantil Diabética

PJD: Población Juvenil Diabética

PIND: Población Infantil No Diabética

PJND: Población Juvenil No Diabética

D: Dioptrías

PIO: Presión Intraocular

DS: Desviación Estándar

IMC: Índice de Masa Corporal

Kg/m<sup>2</sup>: kilogramos/metros al cuadrado

OD: Ojo Derecho

OI: Ojo Izquierdo

MmHg: Milímetros de Mercurio

SSIM: Sector Superior Interno de la Mácula

SSEM: Sector Superior Externo de la Mácula

SNIM: Sector Nasal Interno de la Mácula

SNEM: Sector Nasal Externo de la Mácula

SIIM: Sector Inferior Interno de la Mácula

SIEM: Sector Inferior Externo de la Mácula

STEM: Sector Temporal Externo de la Mácula

STEM: Sector Temporal Externo de la Mácula

RT: Retinal Thickness

FV3: Volumen Foveal 3 mm<sup>3</sup>

FV6: Volumen Foveal 6 mm<sup>3</sup>



## **II. ÍNDICE**





4.1.7.2.1.2. PAPILOPATÍA DIABÉTICA.....	41
4.1.7.2.2. NEURODEGENERACIÓN RETINIANA.....	42
4.1.8. DIAGNÓSTICO.....	43
4.1.9. TRATAMIENTO.....	44
4.2. TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA.....	48
4.2.1. DEFINICIÓN.....	48
4.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA.....	50
4.2.3. PROGRAMAS DE LA TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA.....	51
4.2.3.1. FAST MACULAR THICKNESS MAP.....	52
<b>5. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	<b>57</b>
5.1. MATERIAL.....	59
5.1.1. SUJETOS.....	59
5.1.2. CRITERIOS.....	60
5.1.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	60
5.1.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	60
5.2. MÉTODOS.....	62
5.2.1. ENTREVISTA CLÍNICA.....	62
5.2.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	62
5.2.2.1. ESTUDIOS ANALÍTICOS.....	62
5.2.2.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA.....	62
5.2.3. CONFLICTO BIOÉTICO.....	63
5.2.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	64

---

<b>6. <u>ESTADÍSTICA</u></b>	<b>67</b>
6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	69
6.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	99
<b>7. <u>DISCUSIÓN</u></b>	<b>121</b>
7.1. DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	124
7.2. DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MÁCULA.....	129
7.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS .....	133
7.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	144
<b>8. <u>ESTRATEGIAS DE FUTURO</u></b>	<b>145</b>
<b>9. <u>CONCLUSIÓN</u></b>	<b>149</b>
<b>10. <u>ANEXOS</u></b>	<b>153</b>
<b>11. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>179</b>



# **1. JUSTIFICACIÓN**



La Diabetes Mellitus (DM) es la enfermedad crónica plurimetabólica más frecuente en los humanos. Es un trastorno caracterizado por mantener niveles elevados de glucosa en sangre. Se produce un trastorno del metabolismo de los carbohidratos; ya sea por la falta de secreción de insulina por el páncreas o el defecto de la captación de la glucosa por las células del organismo<sup>1</sup>.

Se clasifica en dos grupos principalmente:

- Tipo 1: Diabetes insulino-dependiente. La causa es la deficiencia absoluta de secreción de insulina por destrucción autoinmune o idiopática de las células beta pancreáticas. El inicio de la enfermedad aparece antes de los 30 años.
- Tipo 2: Diabetes no insulino-dependiente. Es la más prevalente. El motivo es la resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a la obesidad y a una inadecuada respuesta secretora. Su diagnóstico generalmente se realiza después de los 30 años<sup>1</sup>.

Anualmente siete millones de habitantes debutan en el mundo como diabéticos. Existiendo más de 346 millones de personas afectadas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el 2050 se prevé que habrá 380 millones de diabéticos, ubicándose un 20% en los países desarrollados<sup>2</sup>.

En el 2004, 3.4 millones de diabéticos fallecieron en todo el mundo como consecuencia de las complicaciones de la DM. Casi la mitad de las defunciones correspondieron a personas menores de 70 años, con una afectación en el sexo femenino del 55%<sup>3</sup>. La OMS prevé que en los

próximos 10 años las muertes secundarias a las complicaciones de esta enfermedad aumenten un 50%. Dicha organización considera que en el 2030 la DM se habrá convertido en la séptima causa mundial de muerte<sup>4</sup>.

La Diabetes Mellitus tipo 1(DMI) está aumentando mundialmente de forma alarmante a un ritmo anual del 3%. Cada año debutan unos 100000 niños diabéticos menores de 15 años<sup>5</sup>. Aunque la Federación Internacional de la Diabetes ha observado un incremento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMII) en la población infantil secundario a la modificación de los estilos de vida y alimentación<sup>5,6</sup>.

Anualmente la OMS declara un 10% de casos de ceguera evitable entre la población de los países industrializados comprendida entre el rango de edad de los 25 a los 74 años de edad<sup>7</sup>. La principal etiología de la ceguera evitable en el mundo es la Retinopatía Diabética (RD)<sup>7</sup>. El programa VISION 2020 es un proyecto de la OMS, dirigido a la sociedad mundial para la prevención y tratamiento de la RD<sup>8</sup>.

Los pacientes con DMI tienen un riesgo 1,79 veces mayor de adquirir la RD que los sujetos con DMII. Los diabéticos con un tiempo de evolución entre 5 y 10 años tienen 2 veces más probabilidad de desarrollar la RD que los afectados de DM con un tiempo de evolución inferior a 5 años. Transcurridos 20 años de progresión de la enfermedad, el 100% de los pacientes con DMI suele presentar alguna manifestación de la RD, ocurriendo lo mismo en el 60% de los sujetos con DMII<sup>9</sup>. De ahí, la importancia de la intervención de los equipos multidisciplinares en el tratamiento de la RD<sup>7</sup>.

La DMI se caracteriza por el debut de la enfermedad en la población menor de 30 años, destacando dicha afectación en las etapas de la infancia y adolescencia.

La población infantil y juvenil ha sido poco estudiada a nivel oftalmológico. Los estudios “Sydney Childhood Eye Study” y “Sydney Myopia Study” han estudiado la mácula y el nervio óptico, relacionándolos con parámetros clínicos, oftalmológicos y antropométricos<sup>10-18</sup>.

La innovación de esta tesis reside en la escasez de estudios publicados sobre una estructura retiniana tan fundamental para la visión como es la mácula en la población diabética tipo 1 sin RD durante la infancia y juventud.

Al revisar la literatura científica no se ha encontrado ningún trabajo que estudiase el impacto de la DM sobre la mácula en la población infantil y juvenil diabética tipo 1 sin RD, aunque sí hay muchas publicaciones editadas que analizan la población adulta sana respecto a la población adulta diabética con los diferentes grados de severidad de la RD<sup>19-25</sup>. Autores como Tikellis<sup>26</sup>, Klein<sup>27</sup> y Rogers<sup>28</sup> han descrito el vínculo existente entre el calibre de los vasos retinianos y la RD en la población diabética. Y Bronson-Castain<sup>29</sup>, Lim<sup>30</sup>, Cheung<sup>31</sup> y Alibrahim<sup>32</sup> et al. han estudiado esta relación pero en la población infantil y juvenil diabética. Recientemente Sugimoto<sup>33</sup> et al. ha publicado un artículo que analiza las características de la mácula en la población juvenil diabética tipo 2 sin RD: obteniendo como resultado que la Neurodegeneración Retiniana (NR), es más precoz que las lesiones vasculares de la retina en la RD<sup>34-40</sup>.

El proceso de la NR se potencia con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y un mal control metabólico<sup>34-40</sup>. Por este motivo, es importante destacar la importancia de este trabajo, porque pretende

averiguar si la NR tiene lugar desde el principio de la enfermedad o precisa de estos condicionantes para su desarrollo en la población infantil y juvenil diabética.

La estructura oftalmológica analizada en este estudio es la mácula, mediante una técnica de imagen como es la Tomografía Óptica de Coherencia (OCT).

Esta investigación posee una característica de originalidad por la aportación al mundo científico de los valores de la mácula de la población infantil y juvenil diabética sin RD.

## **2. HIPÓTESIS**



## HIPÓTESIS

- La Neurodegeneración Retiniana en la población infantil y juvenil diabética sin retinopatía diabética se puede cuantificar por la disminución del espesor macular, siendo el tiempo de evolución de la enfermedad y el mal control metabólico uno de los condicionantes de su aparición.
- La Tomografía Óptica de Coherencia es una técnica de gran utilidad en el diagnóstico precoz de las alteraciones del espesor macular en la población infantil y juvenil.



## **3. OBJETIVOS**



**OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Analizar la diferencia del espesor macular entre la población infantil y juvenil diabética sin retinopatía diabética respecto a la población infantil y juvenil no diabética.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Estudiar la relación existente entre la hemoglobina glicosilada y el tiempo de evolución de la diabetes con el espesor macular en la población infantil y juvenil diabética.
- Examinar la correlación existente entre el sexo, edad e índice de masa corporal con el espesor macular de la fovea en la población infantil y juvenil diabética respecto a la población infantil y juvenil no diabética.
- Identificar el nexo preexistente entre la presión intraocular, longitud axial y espesor corneal con el espesor macular de la fovea en la población infantil y juvenil diabética respecto a la población infantil y juvenil no diabética.



## **4. INTRODUCCIÓN**



## **4.1DIABETES**

### **4.1.1DEFINICIÓN**

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico, que se caracteriza por una hiperglucemia crónica acompañada de una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, como consecuencia del defecto en la secreción de insulina, de la acción de está o de ambas<sup>41</sup>.

### **4.1.2 TIPOS**

La DM se clasifica según la etiología de la hiperglucemia crónica en:

- TIPO 1: Provocada por la destrucción de las células  $\beta$
- TIPO 2: Producida por el defecto en la secreción o resistencia a la insulina
- DIABETES GRAVÍDICA: Producida por la intolerancia a los hidratos de carbono durante el embarazo
- OTROS TIPOS
  - Defectos genéticos de la función de las células  $\beta$
  - Defectos genéticos de la acción de la insulina
  - Enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis)
  - Endocrinopatías (feocromocitoma, acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma)

- Inducida por fármacos o sustancias químicas (glucocorticoides, hormona tiroidea, tiazida, interferón  $\alpha$ )
- Infecciones (por citomegalovirus, rubeola congénita,)
- Síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes (síndrome de Down, ataxia Friederich, porfiria, enfermedad de Huntington)

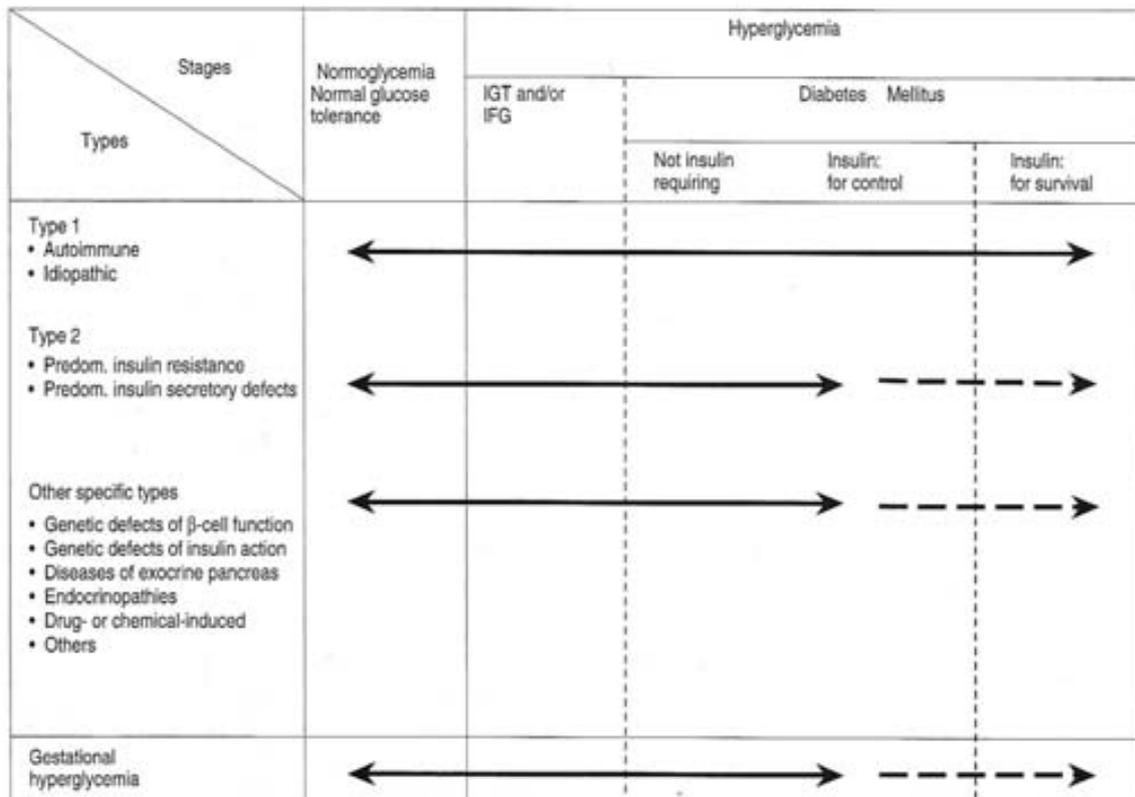


Fig 1: Esquema de los diferentes tipos de Diabetes Mellitus<sup>42</sup>

El presente trabajo está basado en los sujetos diabéticos tipo 1, por tanto, la introducción se centrará en este tipo de Diabetes.

La etiología de la Diabetes Mellitus tipo 1 puede ser:

- Autoinmune: se caracteriza por la presencia de Anticuerpos contra las células de los islotes o contra la insulina, provocando la destrucción de las células  $\beta$ . Se acompaña de signos de trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, vitiligo, enfermedad de Addison y anemia perniciosa
- Idiopática: se caracteriza por la ausencia de anticuerpos y de signos de trastornos autoinmunes. Es más frecuente en sujetos asiáticos y africanos<sup>43</sup>

### **4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA**

La DM1 está aumentando alarmantemente en todo el mundo a un ritmo del 3% anual. Unos 70.000 niños menores de 14 años desarrollan cada año la enfermedad<sup>6,44-46</sup>. Pero está apareciendo un número creciente de niños que desarrollan la DMII debido al cambio en los estilos de vida y alimentación<sup>5,6</sup>.

### **4.1.4 INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

La DMI es una enfermedad crónica con una elevada prevalencia, un alto coste social y un gran impacto sanitario, que está determinado por las complicaciones de la DM, provocando una disminución en la calidad y esperanza de vida en los pacientes diabéticos<sup>9</sup>.

En España, la prevalencia para la DMI se sitúa entre el 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas afectas de DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5-16 habitantes/año en menores de 14 años, y en un 9,9 habitantes/año entre los sujetos de 15 a 29 años. La incidencia es mínima entre 0 y 5 años y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años, no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que en el grupo de 15 a 30 años se observa un predominio de la incidencia en varones<sup>9</sup>.

En la Comunidad Valenciana, la prevalencia para la DMI se sitúa alrededor del 0.3%, correspondiendo con las características epidemiológicas de la DMI en España<sup>47</sup>.

En la provincia de Castellón, la prevalencia de la DMI se sitúa alrededor del 0.3% correspondiendo con las características epidemiológicas de la DMI en España y en la Comunidad Valenciana<sup>47</sup>.

#### **4.1.5 GENÉTICA**

La DM es una enfermedad metabólica, que está determinada por factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se ha establecido una fuerte relación con el cromosoma 6, concretamente con el DR3 y DR4. Más del 90% de los pacientes de raza blanca con DMI son portadores del DR3 o DR4<sup>41,48</sup>. Los genotipos DR3 y DR4 proporcionan una alta predisposición a padecer la DM y están relacionados con el debut de la enfermedad en la infancia<sup>41,49</sup>. La asociación del genotipo DR3 y DR4 tiene una implicación en el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad<sup>49</sup>.

La DMI más frecuente en la infancia es de origen autoinmune. Los anticuerpos responsables de la respuesta inmunitaria anómala son:

- ICA: anticuerpo contra las células de los islotes de las células  $\beta$  del páncreas
- IAA: autoanticuerpo contra la insulina
- IA2: autoanticuerpo contra la fosfato tirosina
- GAD: autoanticuerpo contra el ácido glutámico-descarboxilasa

Los valores de los anticuerpos que producen una afectación clínica son:

ANTICUERPOS	ICA	IAA	IA2	GAD
POSITIVO	$X > 5$	$X > 1$	$x > 0.75$	$X > 0.9$
NEGATIVO	$X < 5$	$X < 1$	$X < 0.75$	$X < 0.9$

Fig 2: Tabla de los valores de los anticuerpos que producen una afectación clínica<sup>43,48</sup>

La interacción gen-medioambiente determina la gran variabilidad de la severidad de las manifestaciones clínicas de la DMI<sup>43,50-52</sup>.

#### 4.1.6 FISIOPATOLOGÍA

La DMI es el resultado de los efectos sinérgicos de los factores genéticos, ambientales e inmunitarios<sup>41</sup>.

Las fases del desarrollo de la enfermedad son:

- Predisposición genética
- Autoinmunidad activa
- Perdida de secreción de insulina
- Diabetes manifiesta

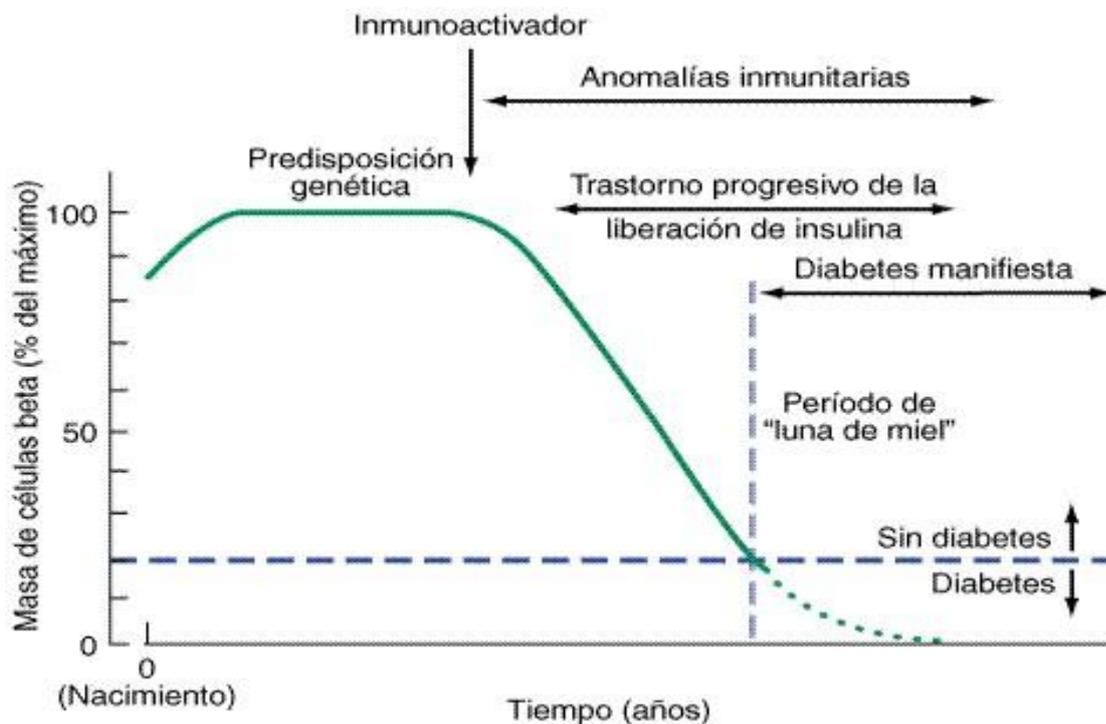


Fig 3: Esquema de las etapas del desarrollo de la Diabetes Mellitus<sup>53</sup>

#### 4.1.7 CLÍNICA

La DMI debuta con síntomas típicos como: la poliuria, la polidipsia, la polifagia, la pérdida de peso sin causa aparente, la fatiga, la debilidad, la enuresis nocturna, los calambres musculares, la visión borrosa, la

somnolencia o coma y la glucosuria acuosa con una hiperglucemia en ayunas<sup>53</sup>.

#### **4.1.7.1 COMPLICACIONES AGUDAS**

La Cetoacidosis Diabética se produce por el déficit de insulina en un estado de hiperglucemia mantenida, una disminución de volumen y la alteración del estado mental. Se caracteriza por la respiración de Kussmaul y el olor de acetona en el aliento.

El tratamiento urgente consiste en la reposición de líquidos por vía intravenosa, administración de insulina para tratar la hiperglucemia y controlar el factor desencadenante<sup>53</sup>.

#### **4.1.7.2 COMPLICACIONES CRÓNICAS**

En la DMI las complicaciones crónicas se clasifican en:

- **NO VASCULARES:** se produce afectación del tubo digestivo (diarreas o gastroparesias), del aparato genitourinario (disfunción eréctil) y de la piel (retraso en la cicatrización de heridas y pápulas pretibiales pigmentadas)<sup>53</sup>.
- **VASCULARES:** la afectación del tamaño del vaso puede producir una enfermedad:
  - Macroangiopática como la Cardiopatía Isquémica, la Enfermedad Vascul ar Cerebral y Periférica.

- Microangiopática como la Nefropatía, la Neuropatía Sensitiva-Motora y Vegetativa y la Enfermedad Ocular (Retinopatía Diabética, Edema Macular, Glaucoma y Catarata)<sup>53</sup>.

#### **4.1.7.2.1 COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS OFTALMOLÓGICAS**

El principal factor etiológico de las complicaciones microangiopáticas oculares es la Hiperglucemia mantenida en el tiempo<sup>55-58</sup>.

Las recomendaciones del European Diabetes Policy Group para evitar el desarrollo de las complicaciones oftalmológicas son<sup>53</sup>:

- Unas cifras adecuadas de Hemoglobina glicosilada
- Un buen control de la presión arterial y de los niveles de lípidos plasmáticos
- Un tratamiento adecuado de la anemia y de la nefropatía

La Retinopatía Diabética y el Edema Macular (EM) son las dos entidades clínicas que marcan el pronóstico visual de los pacientes diabéticos por la pérdida de visión significativa que ocasionan<sup>53</sup>. La clasificación propuesta por el Global Diabetic Retinopathy Project Group, evalúa la RD y el EM de forma independiente:

La RD se clasifica según la severidad de la afectación retiniana en:

- No proliferativa: se produce una alteración de los vasos retinianos, con un aumento de la permeabilidad vascular y de la oclusión capilar-arteriolar, distinguiéndose los siguientes grados de severidad:
  - Sin RD Aparente: no se objetivan lesiones oftalmoscópicas
  - Leve: sólo se observan microaneurismas retinianos, es la primera manifestación oftalmoscópica demostrable
  - Moderada: se aprecia la existencia de hemorragias retinianas, exudados duros y blandos y dilataciones venosas en rosario pero sólo en un cuadrante
  - Severa: se objetivan hemorragias intrarretinianas en los cuatro cuadrantes o dilataciones venosas en rosario definidas en 2 o más cuadrantes
- Proliferativa: se caracteriza por la formación de nuevos vasos anómalos y tejido fibroso a nivel retiniano. La neovascularización retiniana se produce por una hemorragia vítrea o preretinal, una proliferación fibrovascular, un desprendimiento de retina traccional regmatogénico o una opacidad vítrea<sup>59,60</sup>. Es la más grave y de peor pronóstico visual

El EM es la consecuencia directa de la rotura de la barrera hematorretiniana de las células neuronales, lo que provoca una acumulación de líquido en la mácula. El EM es más frecuente en la DMII<sup>61</sup>

y es la causa más frecuente de deficiencia visual en pacientes con RD No Proliferativa<sup>1</sup>.

El EM se clasifica según la afectación retiniana en:

- Sin edema macular evidente. No se detecta engrosamiento retiniano ni exudación lipídica en polo posterior.
- Edema macular presente:
  - LEVE: se produce un engrosamiento retiniano (por el aumento de la permeabilidad vascular y la exudación de los microaneurismas) a 500 micras ( $\mu\text{m}$ ) o menos del centro de la mácula o exudación lipídica entre arcadas
  - MODERADO: se observa un engrosamiento retiniano a 500  $\mu\text{m}$  o menos del centro de la mácula estando relacionado con el engrosamiento de la retina adyacente o exudación lipídica próxima a la mácula
  - SEVERO: se aprecia un engrosamiento retiniano del tamaño del disco óptico o exudación lipídica en la mácula<sup>1</sup>

#### 4.1.7.2.1.1 MÁCULA

##### 4.1.7.2.1.1.1 ANATOMÍA

La mácula es la estructura anatómica retiniana localizada entre las arcadas vasculares, con forma elíptica y un diámetro aproximado de 5,5 mm. Tiene como función la visión (es responsable de los 18° centrales del campo visual), la estereopsis y la diferenciación de las formas y colores<sup>61</sup>.

La mácula está diferenciada en 4 partes: foveola, fóvea, parafóvea y perifóvea.

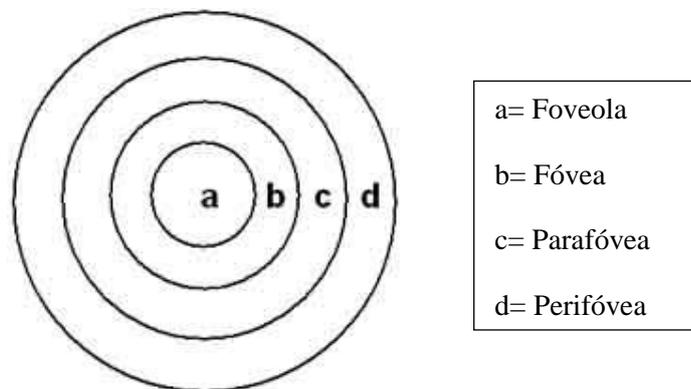


Fig 4: Esquema de la mácula<sup>61</sup>

La fóvea anatómica es una depresión en el centro de la mácula y es la encargada de la visión central y de los colores. Su espesor es aproximadamente la mitad del resto de la retina posterior, debido a la ausencia de la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna.

La mácula es el área con mayor agudeza visual, posee unos 120.000 conos por mm<sup>2</sup>. A nivel foveal hay una relación de uno a uno entre conos, células del epitelio pigmentario retiniano, células bipolares y células ganglionares. El desplazamiento de las capas internas retinianas en la

foveola da lugar a un acúmulo de células bipolares y ganglionares alrededor del borde foveal haciendo de esta región la de mayor espesor de toda la retina<sup>61-64</sup>.

#### **4.1.7.2.1.1.2 HISTOLOGÍA**

La mácula histológicamente está dividida en 10 capas:

- Capa Limitante Interna: es una membrana basal filamentosa formada por las extensiones de los pies de las células de Müller en contacto con la hialoides posterior
- Capas de Fibras Nerviosas: está compuesta por los axones de las células ganglionares
- Capa de Células Ganglionares: está formada por células ganglionares, astrocitos, células amacrinas, células endoteliales y pericitos
- Capa Plexiforme Interna: está constituida por la sinapsis de las células bipolares, ganglionares y amacrinas
- Capa Nuclear Interna: está compuesta por los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y el núcleo de las células de Müller
- Capa Plexiforme Externa: está formada por las sinapsis de los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales
- Capa Nuclear Externa: está constituida por los cuerpos celulares de los fotorreceptores: conos y bastones
- Capa Limitante Externa: está compuesta por los complejos de unión entre las membranas celulares de las células de Müller y la de los segmentos internos de los fotorreceptores

- Capa de Conos y Bastones: está formada por los segmentos externos de los conos y bastones, contienen los discos con los pigmentos visuales en su interior
- Capa del Epitelio Pigmentario: es una capa unicelular caracterizada por contener gránulos de melanina. Debajo de esta capa se encuentra la membrana de Bruch<sup>65</sup>



Fig 5: Corte histológico de la mácula<sup>61</sup>

#### 4.1.7.2.1.1.3 VASCULARIZACIÓN DE LA MÁCULA

La mácula está irrigada por ramas distales de las arterias ciliares cortas. La fovea es avascular, carece de capilares retinianos en las 400  $\mu\text{m}$  centrales, por ello los conos se nutren de la coriocapilar, que tiene un patrón vascular segmentado y se distribuye con una organización en patrón

de panal de abeja. Los conos foveales tienen un aporte sanguíneo abundante, por tanto, en esta zona aumenta el riesgo de edema<sup>63</sup>.

#### **4.1.7.2.1.1.4 FISIOPATOLOGÍA**

La hiperglucemia mantenida en el tiempo es la responsable del desarrollo de las complicaciones microangiopáticas, concretamente de la RD.

La RD clínicamente se ha clasificado en:

- Retinopatía Diabética No Proliferativa
- Retinopatía Diabética Proliferativa
- Edema Macular del Diabético

Los dos fenómenos principales que desencadenan la RD son:

- La Oclusión Microvascular: produce una isquemia retiniana, dando lugar a la aparición de exudados algodonosos, que son microinfartos en las capas de fibras nerviosas, teniendo como consecuencia la formación de comunicaciones arteriovenosas y la neovascularización retiniana
- La Rotura de la Barrera Hematorretiniana Interna: es la causante de la extravasación microvascular, la aparición de hemorragias y del edema retiniano que puede ser:
  - Edema Difuso: consecuencia de la dilatación capilar extensa con extravasación diseminada de los microaneurismas
  - Edema Localizado: secundario a la extravasación focal de los microaneurismas y segmentos capilares dilatados, produciéndose el depósito de exudados duros compuestos por lipoproteínas y macrófagos llenos de lípidos

En la RD se diferencian dos fases:

- Fase de Hipoxia: se deteriora progresivamente el sistema microvascular de la retina como consecuencia de la hiperglucemia mantenida en el tiempo
- Fase de Compensación: ante el sufrimiento de la retina por la hipoxia, se produce un aumento del flujo sanguíneo del tejido retiniano a través de la vasodilatación y vasoproliferación con la formación de neovasos y proliferación de fibroblastos

La etiología de la RD es aún desconocida, pero la hiperglucemia mantenida produce una serie de cambios a nivel bioquímico, morfológico y fisiológico que conducen al desarrollo de las lesiones retinianas<sup>61</sup>.

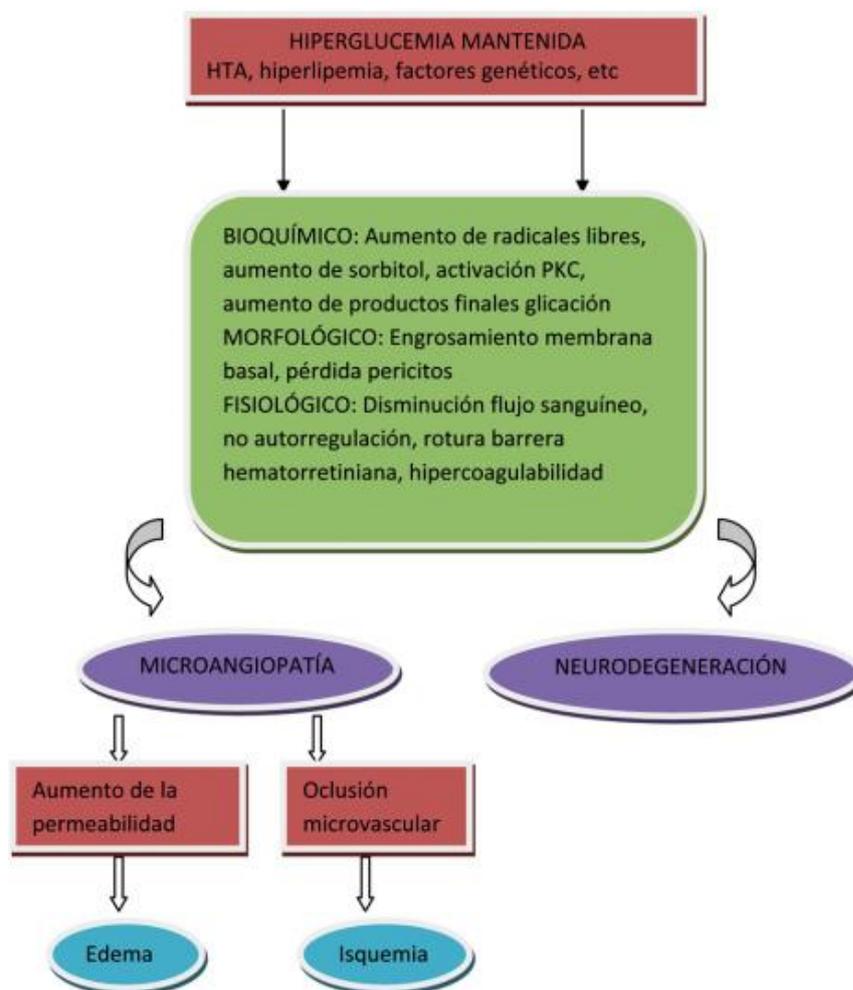


Fig 6: Esquema de la fisiopatología de la hiperglucemia mantenida en el organismo<sup>61</sup>.

Los factores implicados en el desarrollo de las lesiones retinianas por una hiperglucemia mantenida en una DM acaban produciendo una RD y un EM.

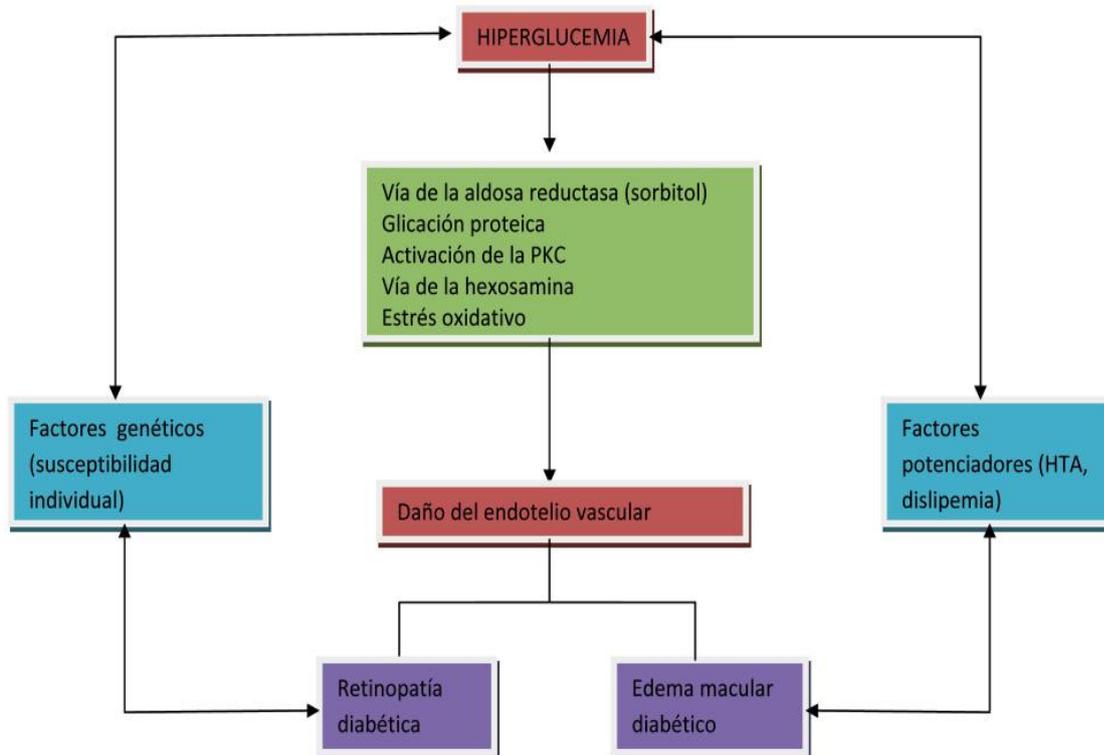


Fig 7: Desarrollo de lesiones retinianas por una hiperglucemia mantenida<sup>61</sup>

#### 4.1.7.2.1.1.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En el estudio de la mácula diabética se ha de considerar la existencia o no de RD. La presencia de la RD va a condicionar el espesor macular, y por tanto, la aparición del EM<sup>21,22,66</sup>. Dos de los principales factores etiológicos que van a condicionar la RD son: los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C) como consecuencia de una hiperglucemia mantenida y el tiempo de evolución de la DM<sup>30,67-70</sup>. Las lesiones vasculares de la RD son consecuencia de la rotura de la barrera hematorretiniana<sup>21,22,66</sup> pero antes de la aparición de estas lesiones aparecen las lesiones neuronales en el proceso conocido como Neurodegeneración Retiniana (NR)<sup>35-37,40,41,71</sup>.

La alteración macular en la DM corresponde con tres situaciones clínicas:

- Retinopatía Diabética No Proliferativa
- Retinopatía Diabética Proliferativa
- Edema Macular Diabético

La RD No Proliferativa se caracteriza por los siguientes cambios vasculares retinianos:

- La aparición de exudados algodonosos en las áreas de no perfusión por el cierre vascular
- La aparición de exudados duros, EM y microhemorragias retinianas por el aumento de la permeabilidad vascular

Las lesiones vasculares retinianas características de la RD No Proliferativa son:

- Microaneurismas: son puntos rojos (dilataciones saculares) de bordes bien definidos. Son signos precoces de RD y su número aumenta con el grado de severidad de está
- Hemorragias Intrarretinianas: son manchas rojas de bordes poco definidos localizadas en las capas intermedias de la retina. Su número está en relación con el grado de severidad de la RD
- Exudados Duros: son depósitos blanquecinos (acúmulos extracelulares de lípidos y lipoproteínas) de límites netos e irregulares localizados alrededor del vaso o del microaneurisma que los originó, siendo su diagnóstico clínico
- Exudados Blandos: son manchas blanquecinas de bordes desflecados, son consecuencia de la oclusión súbita de las arteriolas precapilares

- Arrosamiento Venoso: son dilataciones irregulares de las vénulas. Su presencia indica una alta probabilidad de progresión a RD Proliferativa. El número de cuadrantes afectados indica la gravedad de la RD
- Anomalías Vasculares Intrarretinianas: son segmentos vasculares intrarretinianos tortuosos y de aspecto telangiectásico. El número de cuadrantes afectados indica la severidad de la RD
- Edema Macular: es el engrosamiento de la retina por acumulo de líquido en el área macular como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana. Es la causa más frecuente de disminución de agudeza visual en pacientes con RD<sup>61</sup>

La RD No Proliferativa se clasifica según la Clasificación Clínica Internacional de la Retinopatía Diabética en:

<b>CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTERNACIONAL DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA</b>	
Sin Retinopatía Diabética Aparente	Ausencia de microaneurismas
Retinopatía Diabética no Proliferativa Leve	Sólo microaneurismas
Retinopatía Diabética no Proliferativa Moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos, arrosamiento venoso en un solo cuadrante
Retinopatía Diabética no Proliferativa Severa	Microaneurismas junto a: Hemorragias intrarretinianas severas mayor de 20 en cada uno de los 4 cuadrantes Arrosamiento venoso en más de 2 cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas en más de un cuadrantes
Retinopatía Diabética no Proliferativa Muy Severa	Microaneurismas junto al menos dos de los hallazgos anteriores
Retinopatía Diabética Proliferativa	Neovasos ± hemorragia prerretiniana o Hemovítrea

Fig 8: Clasificación Clínica Internacional de la RD No Proliferativa<sup>61</sup>

Las lesiones vasculares retinianas características de la RD Proliferativa son:

- Neovasos en Iris
- Glaucoma Neovascular
- Neovascularización Retiniana: son los neovasos intrarretinianos que aparecen en las áreas de hipoxia alcanzando la hialoides posterior.

Se diferencian dos tipos:

- Papilar: los neovasos están ubicados en el área del disco óptico
- Extrapapilar: los neovasos están localizados a una distancia mayor de un diámetro papilar del disco óptico
- Proliferación Fibrosa: son membranas finas de tejido fibroso y condensado que trazan un anillo entre las arcadas vasculares y el nervio óptico
- Hemorragias Retrohialoideas o Vítreas: es la salida del material hemático de los neovasos retinianos por la ruptura de éstos
- Desprendimiento de Retina: es una consecuencia de la tracción de la proliferación fibrosa sobre la retina<sup>61</sup>

El EM se clasifica según la Clasificación Clínica Internacional en:

<b>CLASIFICACIÓN CLÍNICA INTERNACIONAL DEL EDEMA MACULAR</b>	
Sin Edema Macular evidente	No hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en polo posterior
Edema Macular presente	Edema Macular Leve: engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior pero lejos de la fovea Edema Macular Moderado: engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior próximos a fovea (la amenaza pero no la alcanza) Edema Macular Severo: el engrosamiento retiniano y/o los exudados duros afectan al centro de la fovea

Fig 9: Clasificación Clínica Internacional de la RD Severa<sup>61</sup>

#### 4.1.7.2.1.1.6 DIAGNÓSTICO

La exploración oftalmológica básica en el paciente diabético consiste en:

- Agudeza visual corregida
- Presión intraocular
- Biomicroscopía
- Fondo de ojo

En la realización oftalmoscópica del fondo de ojo se pueden hallar lesiones vasculares en la retina por la RD, por tanto, habrá que utilizar técnicas diagnósticas oftalmológicas como son la Angiografía Fluoresceínica (AGF) y la OCT para el correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la evolución de la RD<sup>61,67,72-76</sup> y en especial del EM.

La AGF es una prueba objetiva que proporciona información del estado de la red vascular perifoveal, de las zonas isquémicas retinianas y de la existencia de neovasos. Una de las entidades de la RD que produce un importante deterioro de la agudeza visual es el EM. Angiográficamente el EM se clasifica en:

<b>CLASIFICACIÓN ANGIOGRÁFICA DEL EDEMA MACULAR</b>	
Edema Macular Focal Multifocal	Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. Más de 67% del área se asocia a microaneurismas
Edema Macular Difuso	Hiperfluorescencia de difusión tardía mayor de 2 diámetros de disco con afectación foveal la cual menos del 33 % está asociada a microaneurisma. Hay un aumento de permeabilidad de toda la red capilar perifoveal
Edema Macular Isquémico	EM con cierre de capilares perifoveales con aumento de la zona avascular foveal más 1.000 $\mu$ . Área de no perfusión dentro de 1 diámetro de discocapilar perifoveolar en el borde de la zona avascular foveal
Edema Macular Mixto	Combinación de algunos de los anteriores

Fig 10: Clasificación angiográfica del Edema Macular Diabética<sup>61</sup>

El espesor macular se objetiva mediante la OCT, que proporciona información sobre la arquitectura y volumen macular<sup>72-74,77-79</sup>. La OCT es una técnica que permite cuantificar el espesor, la morfología y la extensión del edema, por tanto, es una herramienta muy utilizada en la práctica clínica diaria<sup>21,23,24,77,80-82</sup>. El EM se clasifica según los hallazgos de la OCT en:

<b>CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR SEGÚN LA OCT</b>	
Atendiendo a la morfología	<p>E1: Engrosamiento simple (en esponja, que afecta a las capas más externas de la retina y en donde no se observan espacios cistoides)</p> <p>E2: Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de «a» (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta “c” (coalescencia de varios quistes)</p> <p>E3: Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico</p>
Atendiendo a la existencia de tracción epirretiniana	<p>T0: Ausencia de la línea hiperreflectante</p> <p>T1: Presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina pero sin distorsionarla</p> <p>T2: La línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsion</p> <p>T3: Tracción anteroposterior con la configuración típica en alas de gaviota</p>

Fig 11: Clasificación del Edema Macular según la Tomografía Óptica de Coherencia<sup>61</sup>

#### **4.1.7.2.1.1.7 TRATAMIENTO**

El tratamiento de la RD no proliferativa depende de la gravedad de está y de la presencia o ausencia del EM. Las recomendaciones del tratamiento de la RD están basadas en dos importantes ensayos clínicos aleatorios de fotocoagulación con láser: el “Diabetic Retinopathy Study” y el “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”<sup>1,59</sup>.

El tratamiento de la RD es la combinación del tratamiento oftalmológico y sistémico. El tratamiento sistémico consiste en controlar los factores de riesgo y progresión de la RD, como son los niveles de glucemia, la presión arterial y el nivel de lípidos en sangre<sup>1,54</sup>.

La severidad de la RD condiciona el tratamiento oftalmológico de la RD siendo:

<b>TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA</b>	
Sin Retinopatía Diabética Aparente	Examen oftalmológico bianual
Retinopatía Diabética no Proliferativa Leve	Examen oftalmológico anual
Retinopatía Diabética no Proliferativa Moderada	Examen oftalmológico semestral
Retinopatía Diabética no Proliferativa Severa	Fotocoagulación con láser
Retinopatía Diabética Proliferativa	Panfotocoagulación con láser Tratamiento de las complicaciones oftalmológicas

Fig 12: Tratamiento oftalmológico de la RD<sup>83</sup>.

El tipo de EM determina el tratamiento oftalmológico que consiste en:

<b>TRATAMIENTO OFTALMOLÓGICO DEL EDEMA MACULAR</b>	
Edema Macular clínicamente significativo Focal o Multifocal	Fotocoagulación focal
Edema Macular clínicamente significativo Difuso	Cirugía Vítreo-Retiniana con hialodectomía si hay tracción vitreoretiniana Láser en rejilla si no hay tracción vitreoretiniana Inyección intravítrea de Triamcinolona o antiVEG si no hay tracción vitreoretiniana
Edema Macular Quístico	Cirugía Vítreo-Retiniana si hay tracción macular con o sin pelado de la limitante interna Inyección intravítrea de Triamcinolona si no hay tracción macular
Edema Macular Isquémico	Cirugía Vítreo-Retiniana
Edema Macular con depósito lipídico masivo	Tratamiento ineficaz

Fig 13: Tratamiento oftalmológico del EM<sup>83</sup>

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study demostró que el láser focal reduce la pérdida de visión provocada por el EM<sup>56</sup>. Aunque esta técnica no está exenta de efectos secundarios como son: la disminución de la agudeza visual por empeoramiento del edema macular, el escotoma paracentral, la epitelopatía difusa y las erosiones corneales, la progresión de las opacidades del cristalino, las alteraciones en la acomodación, el

aumento de la presión intraocular, las hemorragias retinianas, el desprendimiento exudativo de la retina, la neuropatía óptica y la quemadura foveolar<sup>61</sup>.

Otra opción terapéutica en el tratamiento del EM es la vitrectomía cuando existe una tracción vitreorretiniana o macular<sup>84,85</sup>. La vitrectomía es una técnica complicada en la que pueden aparecer complicaciones intraoperatorias como las alteraciones corneales, las hemorragias vítreas o las rupturas retinianas. Y también pueden haber complicaciones postoperatorias que pueden ser: Precoces: como la hipertensión ocular, los defectos corneales, las hemorragias postoperatorias, la endoftalmitis, la catarata y la nueva formación de fibrina. O Tardías: como las hemorragias recurrentes postoperatorias, el desprendimiento de retina y el crecimiento de fibrina en la cavidad vitrea<sup>61</sup>.

Actualmente está en auge una nueva terapéutica farmacológica en el tratamiento del EM. Son los fármacos intravítreos, con los que se están obteniendo unos resultados esperanzadores. Dentro de este nuevo arsenal terapéutico hay que destacar<sup>61</sup>:

- Corticoides intravítreos: destacan la triamcinolona y el posurdex, poseen la capacidad de suprimir la respuesta inflamatoria al bloquear el crecimiento vascular endotelial y estabilizar la barrera hematorretiniana. Los efectos secundarios de estos fármacos son la formación de la catarata y el aumento de la presión intraocular
- Inhibidores de la Protein Quinasa: destacan la midosistaurina y la ruboxistaurina. Los efectos secundarios son dosis dependientes como las náuseas, los vómitos y la toxicidad hepática

- Inhibidores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (antiVEGF): destacan el pegaptanib sódico, el ranibizumab y el bevacizumab. Estos fármacos poseen la capacidad de inhibir la angiogénesis y la permeabilidad vascular. Los efectos adversos sistémicos son: la Hipertensión arterial, la proteinuria, la inhibición de la médula ósea, la infertilidad, la inhibición de la regeneración del músculo esquelético y la remodelación cardíaca. Y los efectos secundarios oftalmológicos son: la hemorragia subconjuntival, la erosión corneal, la endoftalmitis, la catarata y el desprendimiento de retina<sup>86</sup>
- Hormona del crecimiento: destacando el octeótrido que inhibe la secreción de factores del crecimiento.

#### **4.1.7.2.1.2 PAPILOPATÍA DIABÉTICA**

Los pacientes diabéticos de larga evolución presentan una microangiopatía diabética del nervio óptico. La Papilopatía Diabética (PD) suele estar acompañada con un EM en el 70% de los casos<sup>87</sup>.

La clínica de la PD se manifiesta por el aumento del tamaño de la mancha ciega, la aparición de los escotomas arqueados y las constricciones periféricas del campo visual. La evolución natural de la PD es la atrofia del nervio óptico.

En el diagnóstico de la PD se observa angiográficamente una hiperfluorescencia del nervio óptico, correspondiente a la fuga de contraste de los capilares peripapilares. La PD es un diagnóstico de exclusión<sup>87</sup>, por tanto, se ha de realizar un diagnóstico diferencial con el edema de papila

bilateral secundario a una hipertensión intracraneal, la neovascularización papilar, la papilitis y la neuropatía óptica isquémica no arterítica.

El tratamiento de la PD es la observación, al ser el curso evolutivo del proceso la resolución espontánea<sup>1</sup>.

#### **4.1.7.2.2 NEURODEGENERACIÓN RETINIANA**

La NR es un proceso neurodegenerativo que tiene lugar en el contexto de una DM<sup>38,39</sup> aunque también puede estar presente en otras enfermedades como la Retinosis Pigmentaria y el Glaucoma<sup>35,36,37,40,41,71</sup>.

La NR es la pérdida de células neuronales retinianas como consecuencia de<sup>36</sup>:

- La apoptosis neuronal de las células de la barrera retiniana por la reactividad de las células gliales, la activación de la microglía y la alteración en el metabolismo del glutamato
- La alteración de la barrera hematorretiniana por el aumento del VEGF que favorece la permeabilidad vascular, el acúmulo de líquido extracelular y por tanto, la muerte celular

La apoptosis neuronal produce alteraciones en los neurofilamentos, en la reactividad glial y en el espesor de las capas internas de la retina (concretamente en la capa plexiforme interna y en la capa nuclear interna), por tanto, se está alterando la actividad electrofisiológica de la retina<sup>35,36,37,41,71,88</sup>.

La NR produce una disminución del espesor de las capas nerviosas de la mácula y del nervio óptico<sup>67</sup>, la pérdida de células nerviosas está favorecida por la hiperglucemia crónica<sup>30,67-70</sup>. A mayor severidad de la RD se asocia con una mayor pérdida de células nerviosas<sup>67,69,70</sup>.

La RD y la NR son complicaciones tardías de la DM. Las alteraciones neuronales preceden a las lesiones vasculares; como son la pérdida de la adaptación a la oscuridad, las modificaciones electrofisiológicas en el electroretinograma y microperimetría y la alteración en la percepción de los colores<sup>40,89-91</sup>. La NR es un proceso apoptótico neuronal que precede a la lesión vascular de la RD en la DM, produciendo una disminución del espesor retiniano<sup>25,37,40,67,70,71,74,88,92</sup>.

Se han publicado numerosos estudios sobre la disminución del espesor macular en los sujetos diabéticos sin RD respecto a los sujetos control<sup>25,30,67,68,71,73,80,93,94</sup>, corroborando de esta forma, la teoría de la NR<sup>35-37,40,41</sup>.

#### 4.1.8 DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la DM son publicados por grupos de expertos del: National Diabetes Data Group, la Asociación Americana para la Diabetes (ADA) y la OMS y están basados en<sup>95,96</sup>:

- El espectro de la glucosa plasmática en ayunas y la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa
- El nivel de glucemia en el que se observan las complicaciones específicas de la diabetes

Los criterios actuales en el diagnóstico de la DM son<sup>95,96</sup>:

- Glucemia  $\geq 126$  mg/dl en un ayuno de 8 horas
- Glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa de la postcarga (PTOG)
- HbA1C  $\geq 6.5\%$
- En pacientes con síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémicas: con una glucemia al azar en plasma venoso  $\geq 200$  mg/dl

Según el valor de la HbA1C, se calcula el riesgo de la población ante el diagnóstico de DM:

	DIAGNÓSTICO DE DM	RIESGO ELEVADO DE DM	ALTO RIESGO DE DM
HbA1C	$X \geq 6.5$	$5.7 \leq X \leq 6.4$	$6 \leq X \leq 6.4\%$

Fig 14: Clasificación del cálculo de riesgo de la población ante el diagnóstico de DM según el valor de HbA1C<sup>95,96</sup>

#### 4.1.9 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la DM son: eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, reducir las complicaciones macro y microangiopáticas y permitir un modo de vida lo más normal posible.

Los pilares del tratamiento de la DM están basados en: la educación del paciente, en la nutrición y en el ejercicio. El control de la glucemia manteniendo una HbA1C  $< 6.5\%$  y una glucosa basal  $< 120$ mg/dl y el control de la presión arterial y lípidos sanguíneos.

El tratamiento Intensivo en la DMI tiene como objetivo conseguir la normogluceemia empleando todos los recursos disponibles. Los beneficios de este tratamiento son la disminución de las complicaciones vasculares<sup>54</sup>. Para conseguir este objetivo es necesario un equipo interdisciplinar y la colaboración del paciente.

La herramienta principal en el tratamiento de la DMI es la Insulina pudiendo ser de acción Rápida, Corta, Intermedia, Prolongada y Larga.

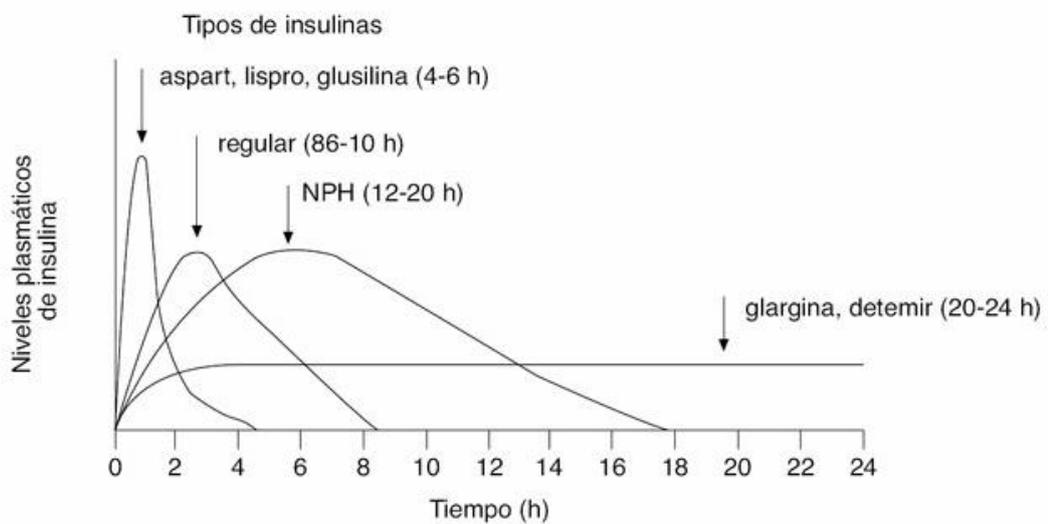


Fig 15: Esquema del tiempo de duración de los diferentes tipos de insulina<sup>43</sup>

Las insulinas están clasificadas según la etiología y mecanismo de acción en:

- Insulina recombinada

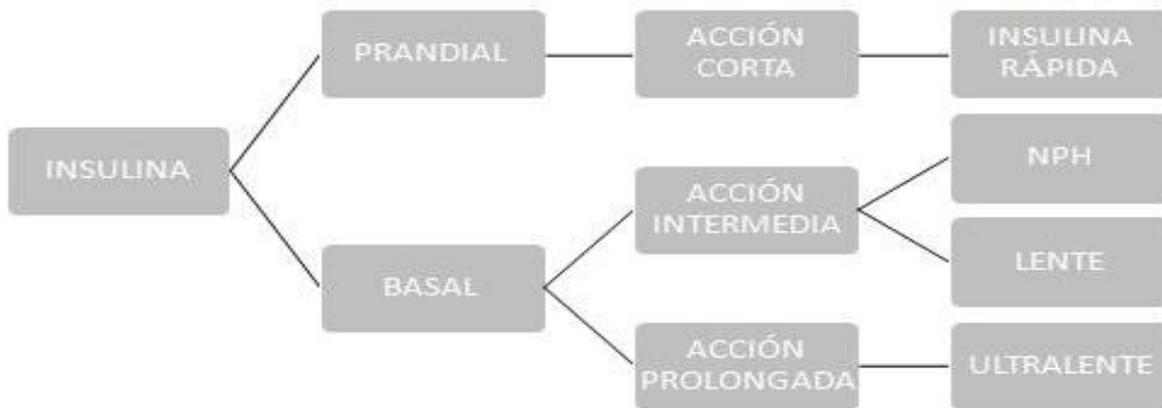


Fig 16: Esquema de la insulina recombinada

- Análogos de insulina



Fig 17: Esquema de los análogos de la insulina

- Insulina precombinada: combinación de insulinas de acción corta y larga

El tratamiento de la DMI consiste en intentar imitar la función fisiológica de las células  $\beta$  del páncreas. Actualmente, se disponen de diversas pautas de tratamiento destacando: las múltiples inyecciones diarias de insulina subcutánea y la bomba de insulina<sup>43</sup>.

Los efectos secundarios del tratamiento con insulina son el aumento de peso, la aterosclerosis y las alteraciones dermatológicas (la lipoatrofia o lipohipertrofia en la localización de las inyecciones subcutáneas).

El tratamiento etiológico de la DM está en continua evolución y desarrollo<sup>42</sup>. Las líneas de actuación más importantes en este sentido son:

- El trasplante de Páncreas y Riñón, actualmente con una elevada morbi-mortalidad por los efectos secundarios ocasionados por la inmunosupresión en un organismo afectado por la DM
- El trasplante de Islotes del Páncreas, en este momento es una técnica muy complicada y con resultados de momento poco prometedores
- La transferencia de Genes a Células Pancreáticas, está en fase de desarrollo e investigación

## 4.2 TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA

### 4.2.1 DEFINICIÓN

La TOMOGRAFÍA ÓPTICA DE COHERENCIA es una técnica de diagnóstico por imagen de no contacto de gran utilidad en la práctica clínica diaria en el ámbito de la oftalmología<sup>82</sup>.

La OCT obtiene imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Las estructuras oftalmológicas más estudiadas con esta técnica son el segmento anterior, el nervio óptico y la mácula<sup>97</sup>.

El funcionamiento de la OCT está basado en un principio óptico que es la interferometría de baja coherencia. Los dos elementos que constituyen la OCT son el interferómetro de Michelson y el laser diodo hiperluminiscente. Se obtienen distintos cortes transversales de la zona de la retina a analizar y mediante un código de colores se observan las diferentes estructuras de la retina<sup>98</sup>.

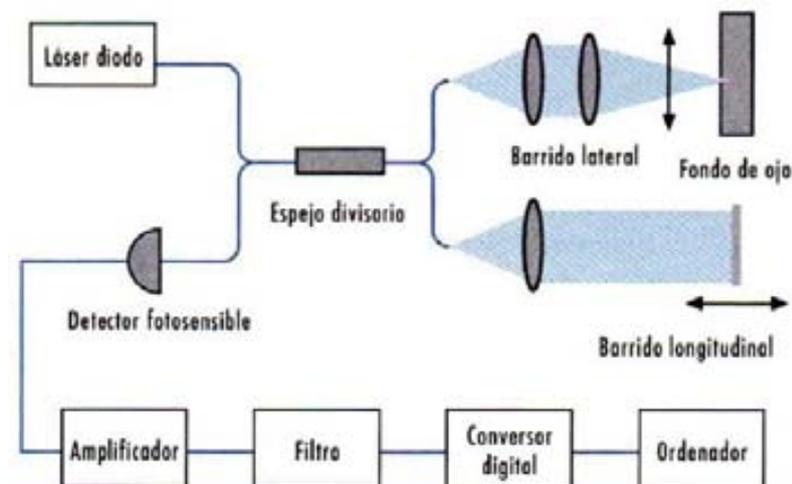


Fig 18: Esquema del funcionamiento del Stratus OCT<sup>99</sup>

El código de colores está asignado según el índice de reflectividad de las distintas estructuras de la retina y es analizado mediante un

algoritmo informático pseudocromático. Las estructuras retinianas con mayor reflectividad son representadas con colores calientes y las de baja reflectividad con colores fríos<sup>82</sup>.

A continuación se detallan las distintas estructuras de la retina según su nivel de reflectividad<sup>100</sup>:

CAPAS DE LA RETINA	REFLECTIVIDAD DE LAS ESTRUCTURAS RETINIANAS
Vitreo	Color negro (transmite la luz sin reflejarla)
Hialoides Posterior	Normalmente indistinguible de la superficie retiniana. Cuando se desprende del vítreo posterior aparece como una banda de débil reflexión
Capa de Fibras Nerviosas	Aparece como una banda roja porque refleja la luz. Su grosor aumenta desde la mácula hacia el nervio óptico
Capa de Células Ganglionares y Nuclear Interna	Color azul baja reflexión
Capa de Fotorreceptores	Color azul baja reflexión
Membrana Limitante Externa	No suele visualizarse. A veces puede verse en la región foveal como una capa muy delgada verde debajo de la nuclear externa
Unión de Segmentos Internos y Externos de los fotorreceptores	Capa roja delgada de alta reflexión especialmente visible a nivel subfoveal
Epitelio Pigmentario	Segunda banda roja. Indistinguible de la coriocapilar
Coriocapilar y Coroides	Son capas altamente reflexivas al ser vasculares. Limitan la penetración de la luz hacia capas coroides más profundas
Vasos Sanguíneos Retinianos	Alta reflexión. Efecto pantalla sobre tejidos subyacentes

Fig 19: Esquema de la reflectividad de las capas de la retina

En esta imagen se observan las distintas capas de la retina de la mácula y del nervio óptico, representadas según la reflectividad de las estructuras retinianas.

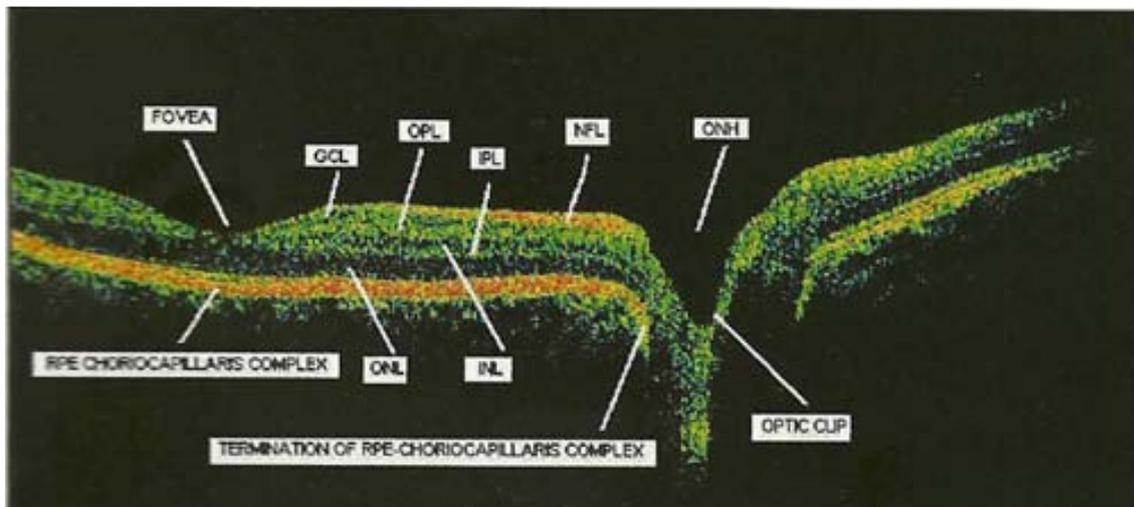


Fig 20: Imagen de la mácula y el nervio óptico obtenido mediante la OCT<sup>98</sup>

#### 4.2.2 CARACTERÍSTICAS DE LA OCT

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva. La obtención de las imágenes retinianas precisa de una transparencia de medios y una fijación central<sup>82,98,100</sup>. Estas imágenes son reproducibles en el tiempo independientemente de la persona que las obtuvo<sup>11,101-105</sup>. La OCT es una técnica inocua, inofensiva y de fácil aplicabilidad. La OCT se ha convertido en una herramienta muy útil no sólo en la práctica clínica oftalmológica sino también en la práctica investigadora<sup>14,97,105-110</sup>.

Las aplicaciones de la OCT en la práctica clínica oftalmológica son:

- Establecer el diagnóstico de una patología retiniana o del segmento anterior
- Evaluar el curso clínico de una patología oftálmica

- Monitorizar la eficacia de un tratamiento (farmacológico o quirúrgico)
- Determinar la patogénesis de una enfermedad retiniana

#### **4.2.3 PROGRAMAS DE LA OCT**

La OCT proporciona imágenes de las estructuras retinianas con una resolución axial  $\leq 10 \mu\text{m}$  y una resolución transversal  $\leq 20 \mu\text{m}$ . La OCT dispone de múltiples programas para el estudio del segmento anterior, nervio óptico y mácula. Los dos programas más utilizados en la práctica clínica son: el Fast Macular Thickness Map en el estudio de la mácula y el RNFL thickness 3.4 mm en el análisis del nervio óptico<sup>111</sup>.

- **FAST THICKNESS MACULAR MAP**

El Fast Macular Thickness Map es un programa que realiza 6 barridos lineales con un patrón radial de 6 mm en 1.92 segundos, obteniendo un análisis cuantitativo del espesor y volumen mácula<sup>112</sup>.

- **RNFL THICKNESS 3.4 MM**

El RNFL Thickness 3.4 mm es un programa que realiza 3 barridos circulares de 3.4 mm de diámetro en 1.92 segundos, obteniendo un análisis cuantitativo del espesor de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico<sup>105</sup>.

### 4.2.3.1 FAST MACULAR THICKNESS MAP

El programa Fast Macular Thickness Map analiza la mácula cuantitativamente permitiendo conocer el espesor de la mácula. El “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” definió el espesor macular como<sup>107</sup>:

- La media de los espesores en las 1.000 $\mu$ m centrales de la mácula
- La media de los espesores en el punto central de la intersección de los 6 barridos lineales de la mácula

Las imágenes obtenidas de la mácula mediante el programa Fast Macular Thickness Map pueden ser analizadas cuantitativamente por diferentes protocolos destacando:

- **RETINAL THICKNESS/VOLUMEN TABULAR:** Analiza la mácula dividiéndola en 9 sectores para su estudio. Los 9 sectores corresponden a la fovea, al sector superior interno, al sector superior externo, al sector inferior interno, al sector inferior externo, al sector nasal interno, al sector nasal externo, al sector temporal interno y al sector temporal externo<sup>105</sup>.

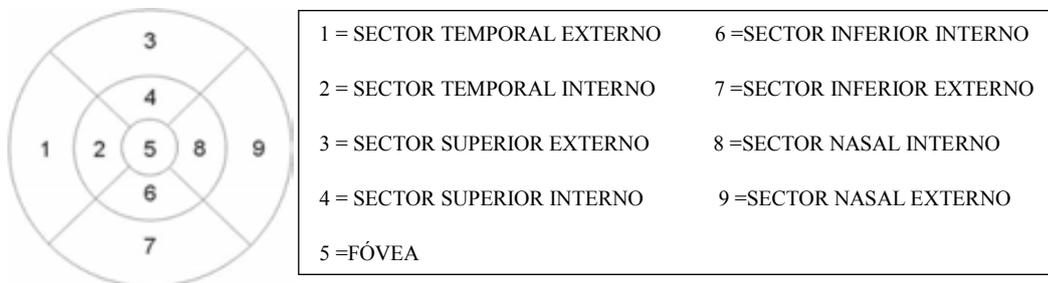


Fig 21: Los 9 sectores de la mácula analizados por el protocolo Retinal Thickness/Volumen tabular<sup>105</sup>

- **RETINAL MAP:** Analiza la mácula dividiéndola en 3 áreas concéntricas de 1 mm, 3mm y 6 mm. Las 3 áreas corresponden a la fovea, al anillo interno y al anillo externo<sup>98</sup>.

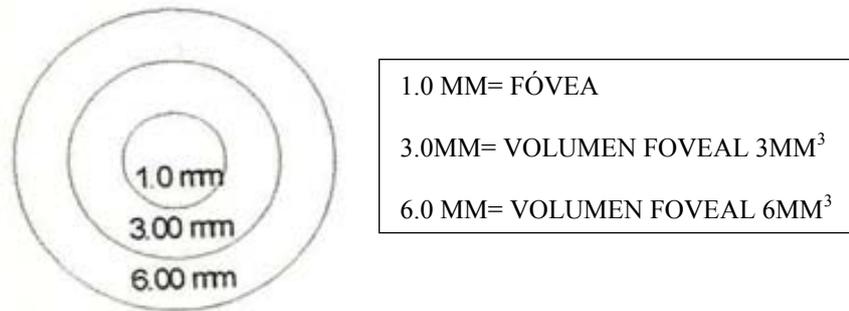


Fig 22: Las 3 áreas de la mácula analizadas por el protocolo Retinal Map<sup>98</sup>.

La OCT es una técnica diagnóstica inocua que proporciona una gran información sobre las estructuras oftalmológicas estudiadas y ha sido empleada en sujetos adultos, adolescentes y niños. A continuación se detallan los valores fisiológicos de la mácula en diferentes etapas de la vida como son: en la edad adulta, en la adolescencia y en la infancia.

#### ❖ LA MÁCULA EN LA EDAD ADULTA

Los valores fisiológicos en la edad adulta obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Thicknes/Volumen Tabular son<sup>82,107</sup>:

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
FÓVEA	182 micras
SECTOR TEMPORAL INTERNO	251 micras
SECTOR TEMPORAL EXTERNO	210 micras
SECTOR NASAL INTERNO	267 micras
SECTOR NASAL EXTERNO	246 micras
SECTOR SUPERIOR INTERNO	255 micras
SECTOR SUPERIOR EXTERNO	239 micras
SECTOR INFERIOR INTERNO	260 micras
SECTOR INFERIOR EXTERNO	210 micras

Fig 23: Valores fisiológicos de la mácula en la edad adulta con el protocolo Retinal Thickness/Volumen Tabular

Los valores fisiológicos en la edad adulta obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Map son<sup>101,113,:</sup>

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
RETINAL THICKNESS	185 micras
VOLUMEN FOVEAL 3 MM <sup>3</sup>	2.4 mm <sup>3</sup>
VOLUMEN FOVEAL 6 MM <sup>3</sup>	6.9 mm <sup>3</sup>

Fig 24: Valores fisiológicos de la mácula en la edad adulta con el protocolo Retinal Map

## ❖ LA MÁCULA EN LA ADOLESCENCIA

Los valores fisiológicos en la adolescencia obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Thicknes/Volumen Tabular son<sup>12:</sup>

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
FÓVEA	197 micras
SECTOR TEMPORAL INTERNO	263 micras
SECTOR TEMPORAL EXTERNO	225 micras
SECTOR NASAL INTERNO	275 micras
SECTOR NASAL EXTERNO	258 micras
SECTOR SUPERIOR INTERNO	275 micras
SECTOR SUPERIOR EXTERNO	242 micras
SECTOR INFERIOR INTERNO	274 micras
SECTOR INFERIOR EXTERNO	231 micras

Fig 25: Valores fisiológicos de la mácula en la adolescencia con el protocolo Retinal Thickness/Volumen Tabular

Los valores fisiológicos en la adolescencia obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Map son<sup>12,103,109</sup>:

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
RETINAL THICKNESS	186 micras
VOLUMEN FOVEAL 3 MM <sup>3</sup>	2.6 mm <sup>3</sup>
VOLUMEN FOVEAL 6 MM <sup>3</sup>	7.2 mm <sup>3</sup>

Fig 26: Valores fisiológicos de la mácula en la adolescencia con el protocolo Retinal Map

## ❖ LA MÁCULA EN LA INFANCIA

Los valores fisiológicos en la infancia obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Thicknes/Volumen Tabular son<sup>11,114</sup>:

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
FÓVEA	193 micras
SECTOR TEMPORAL INTERNO	256 micras
SECTOR TEMPORAL EXTERNO	223 micras
SECTOR NASAL INTERNO	264 micras
SECTOR NASAL EXTERNO	254 micras
SECTOR SUPERIOR INTERNO	269 micras
SECTOR SUPERIOR EXTERNO	239 micras
SECTOR INFERIOR INTERNO	266 micras
SECTOR INFERIOR EXTERNO	230 micras

Fig 27: Valores fisiológicos de la mácula en la infancia con el protocolo Retinal Thickness/Volumen Tabular

Los valores fisiológicos en la infancia obtenidos por el Fast Macular Thickness Map y analizados por el protocolo Retinal Map son<sup>11</sup>:

ESPEJOR MACULAR	VALORES NORMALES
RETINAL THICKNESS	193 micras
VOLUMEN FOVEAL 3 MM <sup>3</sup>	2.6 mm <sup>3</sup>
VOLUMEN FOVEAL 6MM <sup>3</sup>	6.8 mm <sup>3</sup>

Fig 28: Valores fisiológicos de la mácula en la infancia con el protocolo Retinal Map

# **5. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 5.1 MATERIAL

El presente trabajo es un estudio observacional que se realizó en el período comprendido entre Octubre del 2008 y Octubre del 2010 en el Hospital General de Castellón.

### 5.1.1 SUJETOS:

Los sujetos a estudio de este proyecto han sido divididos en dos grupos: uno constituido por pacientes diabéticos y otro compuesto por individuos control.

Los pacientes diabéticos han sido clasificados en dos subgrupos:

- PID: constituido por pacientes diabéticos cuyas edades están comprendidas entre los 4 y 15 años de edad, siendo el tiempo de evolución de la enfermedad de estos sujetos de 3 meses a 12 años.
- PJD: formado por sujetos diabéticos cuyo rango de edad oscila entre los 16 y 25 años de edad, con un período de progresión de la DM entre 2 y 22 años.

Los individuos control han sido organizados en dos subgrupos:

- PIND: compuesto por participantes sanos con edades comprendidas entre los 4 y 15 años de edad.
- PJND: formado por individuos sanos con edades que oscilan entre los 16 y 25 años de edad.

Los subgrupos de la PID y la PJD están constituidos por pacientes diabéticos que proceden de la consulta de Endocrinología Infantil y de la

Unidad de Diabetes del Hospital General de Castellón. Y los subgrupos de la PIND y la PJND están compuestos por sujetos voluntarios sanos.

## **5.1.2 CRITERIOS:**

### **5.1.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión de todos los sujetos que componen este trabajo han sido:

- Los participantes del estudio se encuentran en un rango de edad de 4 a 25 años de edad.
- Los componentes de ambos grupos tienen una agudeza visual de la unidad con o sin corrección, teniendo un equivalente esférico inferior a 6 dioptrías (D) de miopía o hipermetropía con un astigmatismo inferior a 3 D.
- Los pacientes diabéticos no presentan ninguna alteración de la RD.

### **5.1.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de exclusión de este trabajo han sido: sujetos con edades inferiores a 4 años o superiores a 25 años. Si la agudeza visual era inferior a la unidad con corrección, siendo el equivalente esférico superior a 6 D de miopía o hipermetropía con un astigmatismo superior a 3 D. Y la existencia de cualquier manifestación de RD en los pacientes diabéticos.

No eran incluidos los sujetos que presentaban patología ocular a nivel macular (agujero macular, membrana epirretiniana o cicatriz macular), papilar (coloboma, papila oblicua o fibras de mielina peripapilares), retiniano (retinoblastoma, retinopatía del prematuro o signos de vasculitis retinianas) o en el polo anterior (queratocono, distrofia corneal, leucoma o la presencia de esclerosis del cristalino). Y los que presentasen una cirugía o trauma ocular previo a la realización de este trabajo.

También eran excluidos aquellos participantes que presentasen un déficit neurológico (parálisis cerebral infantil, retraso mental o nistagmus) y no colaborasen para la realización de las pruebas de las que consta este estudio.

## **5.2 MÉTODOS**

### **5.2.1 ENTREVISTA CLÍNICA**

Se recopilaron los datos personales, antropométricos, clínicos y psicológicos de todos los participantes del estudio en un cuestionario realizado durante la anamnesis. (Anexo 1)

Todos los integrantes del estudio fueron informados verbalmente y por escrito, aceptando su participación en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado. (Anexo 2)

### **5.2.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

#### **5.2.2.1 ESTUDIOS ANALÍTICOS**

A todos los componentes de este trabajo les analizaron mediante una analítica parámetros hormonales, sanguíneos y genéticos. Los datos se recopilaron a través del Anexo 3.

#### **5.2.2.2 EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA**

El protocolo oftalmológico efectuado a todos los sujetos que integraron la muestra de esta tesis fue: valoración de la agudeza visual con o sin corrección en miosis mediante la escala visual de Snellen. Obtención del equivalente esférico en miosis con el autorefractómetro Refkeratometer PRK-5000. Cálculo del equivalente esférico de la corrección óptica (si el sujeto la precisaba) con el lector óptico Humphrey Instruments

Lens Analy Accur x High Index Perfomance. Exploración del polo anterior y medición de la Presión Intraocular (PIO) tras la instalación de fluoresceína, con la lámpara de hendidura SL-450 Nidek. Realización del cálculo de la longitud axial y del espesor corneal con el biómetro de contacto Ocu Scan RXP Alcon N60 Versión 1.13.

A los 20 minutos de haber instilado la tropicamida para obtener la dilatación pupilar bilateral, se calculaba el equivalente esférico en midriasis farmacológica con el autorefractómetro Ref-keratometer PRK-5000. Se visualizaba el fondo de ojo con la lente de Volk Superfield NC en la lámpara de hendidura. Y por último, se cuantificaba el espesor de la mácula en micras y el volumen macular en  $\text{mm}^3$  con el programa Fast Macular Thickness Map de la OCT Stratus OCT 4.07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc y se medía el espesor de la capa de fibras del nervio óptico con el programa RNFL Thickness 3.4 de la OCT.

Los datos obtenidos se recopilaron en el Anexo 4.

Los instrumentos utilizados en este estudio fueron calibrados en cada una de las sesiones de recogida de datos para preservar las características de sensibilidad, especificidad y fiabilidad de cada uno de ellos.

### **5.2.3 CONFLICTO BIOÉTICO**

Esta tesis ha sido aprobada por el COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN (Anexo 5), siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki<sup>117</sup>.

### 5.2.4 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de la entrevista clínica y las pruebas complementarias se recopilaron en una base de datos del programa Microsoft Excel®.

El programa informático utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS® versión 17.0 para Windows (Statistical Package for Social Sciences, Chicago: SPSS Inc., 2008).

Se realizó la estadística descriptiva de los grupos que componen la muestra de este estudio con la descripción de variables cualitativas mediante la distribución de frecuencias y de variables cuantitativas con medidas estadísticas de tendencia central y dispersión.

Los datos recogidos fueron analizados con un Análisis Factorial para explicar la variabilidad entre las variables observadas en términos de un menor número de variables no observadas que son los factores. Las variables observadas se modelan como combinaciones lineales de factores más expresiones de error.

Se utilizó el Análisis Discriminante como técnica estadística multivariante para describir las diferencias entre los grupos a estudio y las diferentes variables clasificadoras recopiladas. Este análisis es un modelo de predicción de una variable respuesta categórica (grupo a estudio) a partir de variables explicativas generalmente continuas (variables clasificadoras)<sup>118</sup>.

En el estudio estadístico de la hipótesis nula se aplicó la T-Student en los grupos de la muestra a estudio, al cumplir las variables clasificadoras la condición de distribución normal.

Se empleó el Análisis de Correlación Canónica como método de análisis multivariante, para establecer las relaciones existentes entre dos grupos de variables y la validez de éstas. Siendo un modelo de predicción de múltiples variables dependientes a partir de múltiples variables independientes. Las cargas canónicas reflejan la varianza que la variable observada comparte con el valor teórico canónico<sup>119</sup>.

La Regresión Lineal es un método matemático utilizado para modelizar la relación entre una variable dependiente, las variables independientes y un término aleatorio<sup>120</sup>.

El nivel de significación fue establecido para  $\alpha < 0,05$  en todos los estudios estadísticos realizados.



# **6. ESTADÍSTICA**



## 6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

### CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA:

El tamaño de la muestra a estudio fue calculado utilizando el programa informático Epidat 3.1®, aplicando un nivel de confianza del 95%, con una potencia estadística del 80% y asumiendo una pérdida del 15% de los participantes durante el estudio.

La muestra está formada por 148 sujetos agrupados en cuatro grupos distribuidos de la siguiente manera:

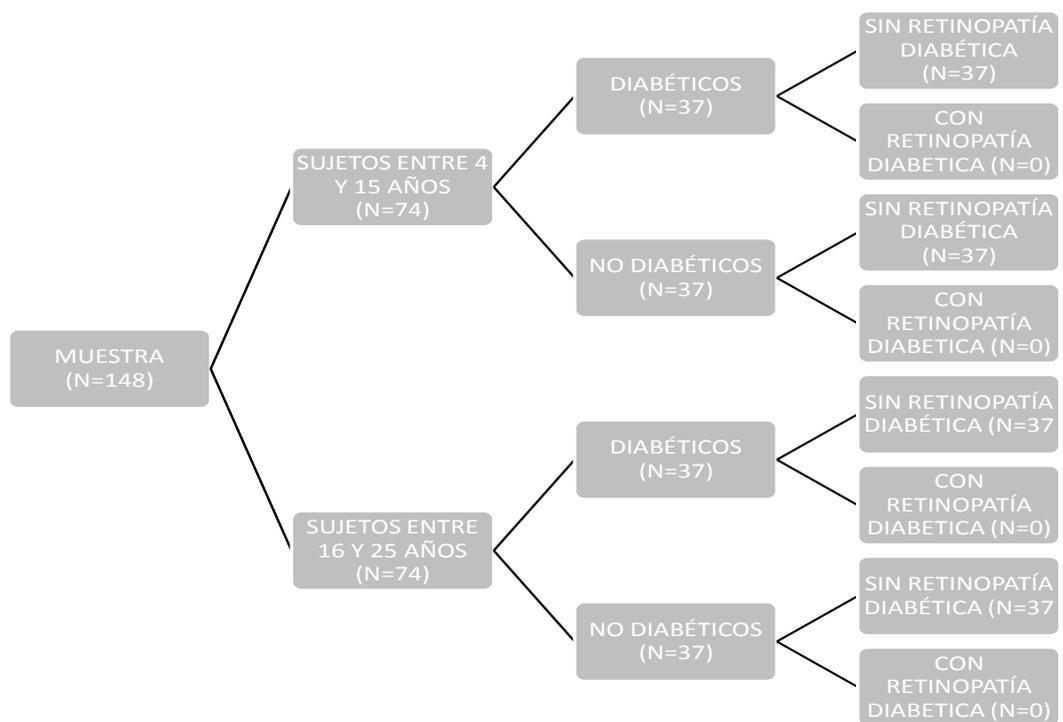


Fig 29: Esquema de la distribución de los grupos a estudio

A continuación se realizó el análisis descriptivo de las variables que caracterizan la muestra de este trabajo:

**EDAD:**

Los sujetos que componen este trabajo tienen una edad media de 15,05 años con una DS=6,01 en un rango de edades comprendida entre los 4 y 25 años. En el siguiente gráfico se observa la distribución de cada grupo con la edad media y la DS:

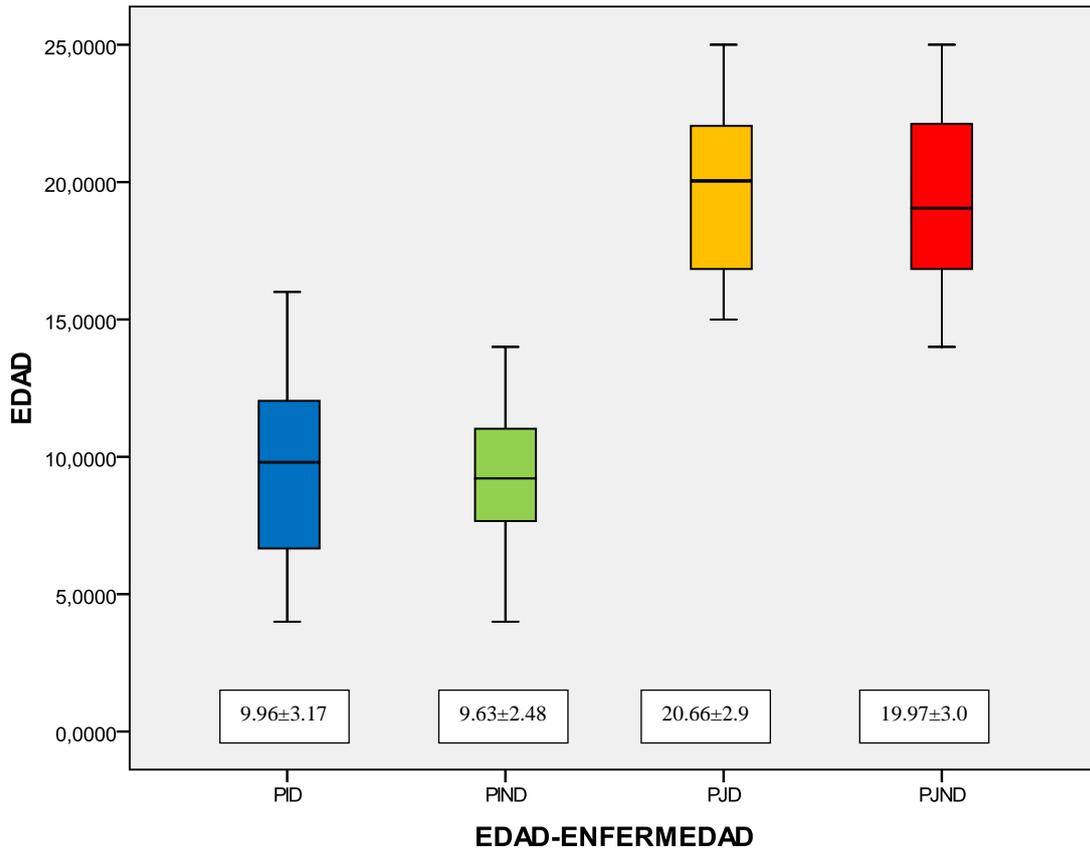


Fig 30: Gráfico de la distribución por edades de cada grupo

Analizando las edades entre los grupos PID con PIND y PJD con PJND no se ha obtenido una significación estadística entre los grupos, con una T-Student  $p=0.63$  y  $p=0.32$  respectivamente.

**SEXO:**

Los participantes de este trabajo han sido clasificados en hombres y mujeres: con un 46,6% de participación del sexo masculino (69) y con un 53,4% del sexo femenino (79). A continuación, se expone el gráfico de la distribución por sexos de cada uno de los grupos:

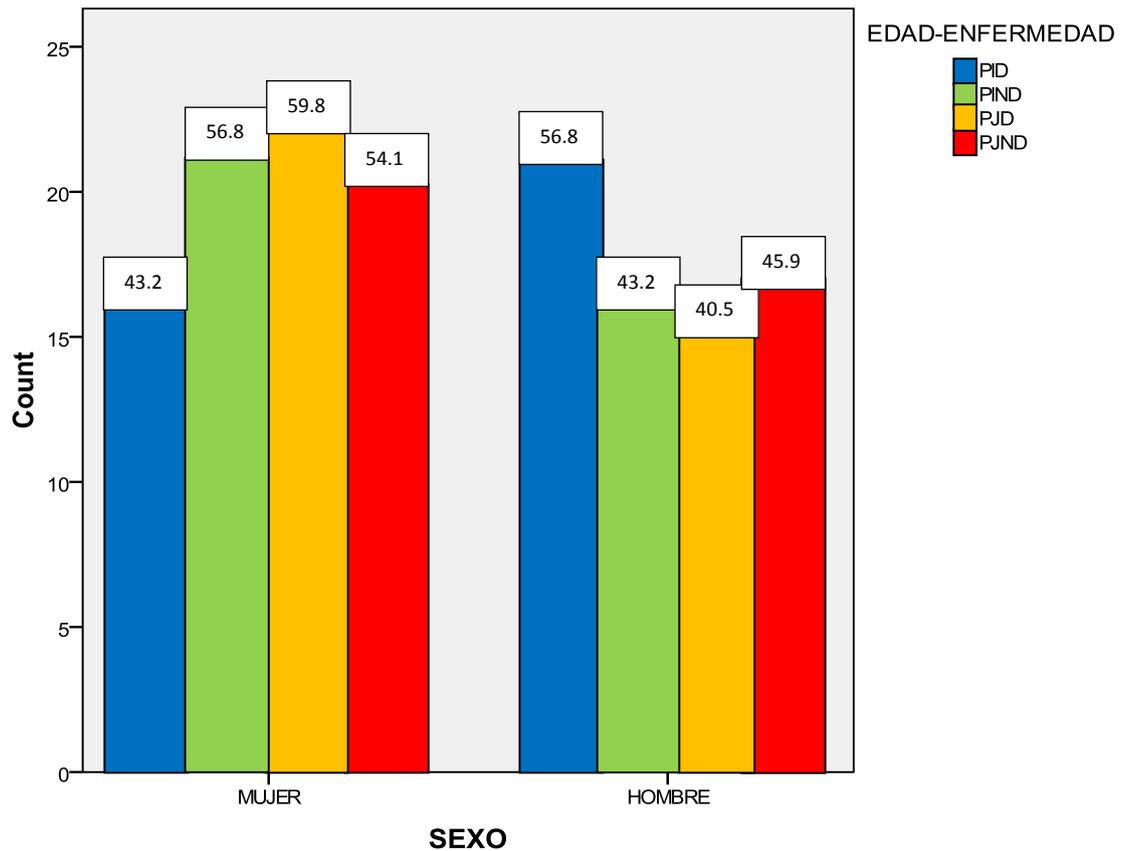


Fig 31: Distribución por sexos de cada subgrupo en un diagrama de barras

Estudiando la variable sexo entre los grupos PID con PIND y PJD con PJND no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa, obteniendo una T-Student de  $p=0.25$  y  $p=0.64$  respectivamente.

**HEMOGLOBINA GLICOSILADA:**

Los sujetos diabéticos del grupo PID y PJD tienen una HbA1C media de 8,39 mg/dl con una DS=1,41 en un rango de 5,6 a 12,6 mg/dl. El siguiente gráfico muestra la distribución de la HbA1C media y la DS de los cuatro grupos a estudio:

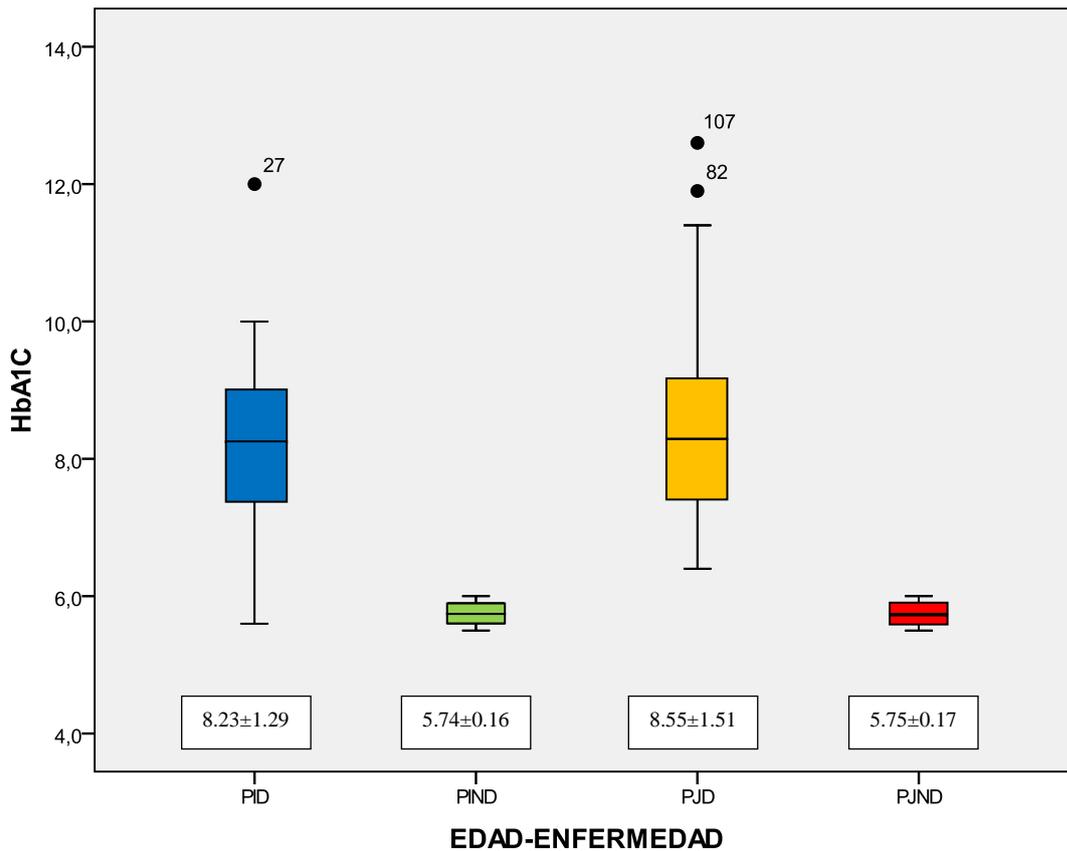


Fig 33: Gráfico de la distribución de la HbA1C en cada subgrupo

Analizando la HbA1C entre la PID y PIND y entre la PJD y PJND se ha obtenido una significación estadística, siendo la T-Student  $p=0.00$  en ambos casos.

## TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Los pacientes diabéticos del estudio tienen un tiempo medio de evolución de la DM de 7,06 años con una DS=5,69 en un período comprendido entre los 0,46 y los 22,01 años. En el siguiente gráfico se aprecia la distribución del tiempo medio de la evolución de la enfermedad y la DS en la PID y PJD:

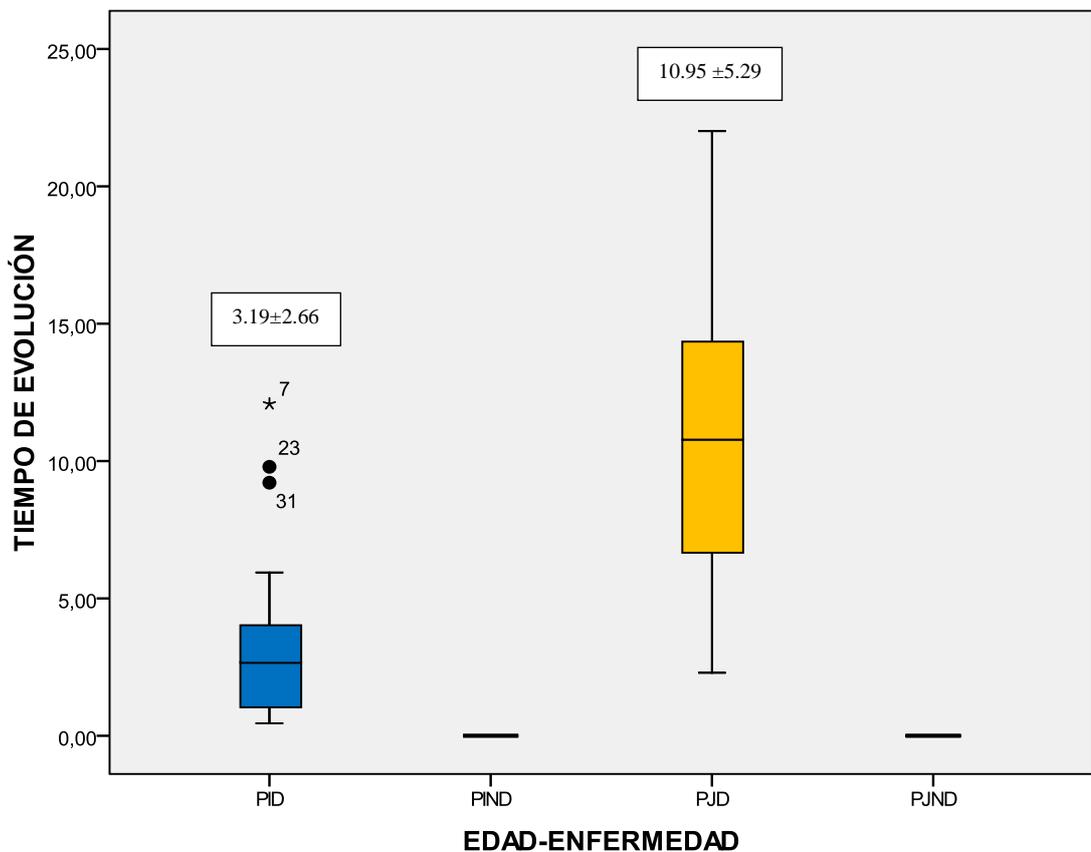


Fig 32: Gráfico de la distribución del tiempo de evolución de la diabetes en cada uno de los grupos a estudio

Si se analiza el tiempo de evolución de la DM se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre la PID y la PJD con una T-Student  $p=0.00$ .

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

Los participantes del estudio tienen un índice de masa corporal (IMC) medio de 21,54 kg/m<sup>2</sup> con una DS=4,48 en un intervalo de 13,6 a 37,6 kg/m<sup>2</sup>. El siguiente grafico expresa la distribución de la media del IMC y de la DS en cada uno de los grupos:

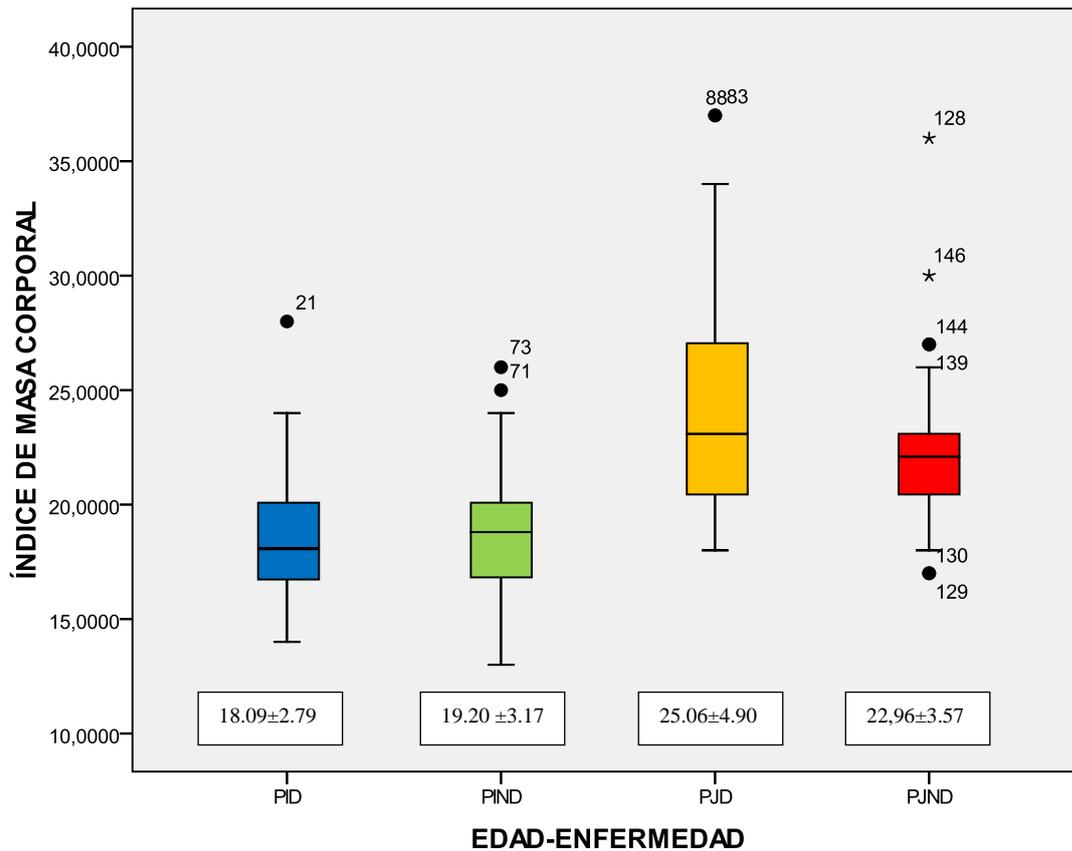


Fig 34: Gráfico de la distribución del IMC de cada uno de los grupos que constituyen este estudio

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de la PJD y la PJND con el IMC obteniéndose una T-Student  $p=0.03$ . Sin embargo, no existe dicha diferencia entre la PID y la PIND siendo la T-Student  $p=0.64$ .

## LONGITUD AXIAL:

Los participantes de este proyecto tienen una longitud axial media del ojo derecho (OD) de 22,98 mm con una DS=1,07 en un intervalo de 20,04 a 26,01 mm. Siendo la longitud axial media del ojo izquierdo (OI) de 22,96 mm con una DS=1,04 en un rango de 20,10 a 26,19 mm. En el siguiente gráfico se observa en cada ojo la distribución de la longitud axial media y la DS de cada uno de los grupos:

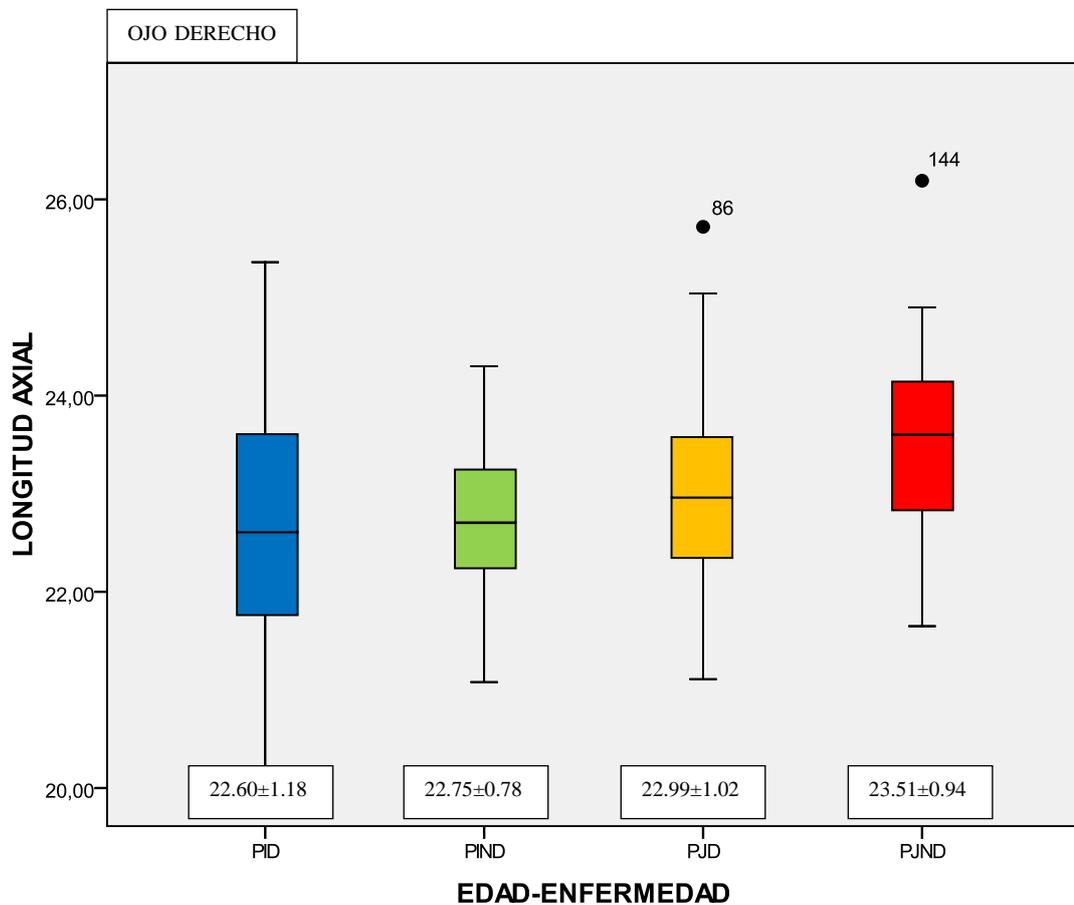


Fig 35: Gráfico de la distribución de la longitud axial en OD de cada subgrupo

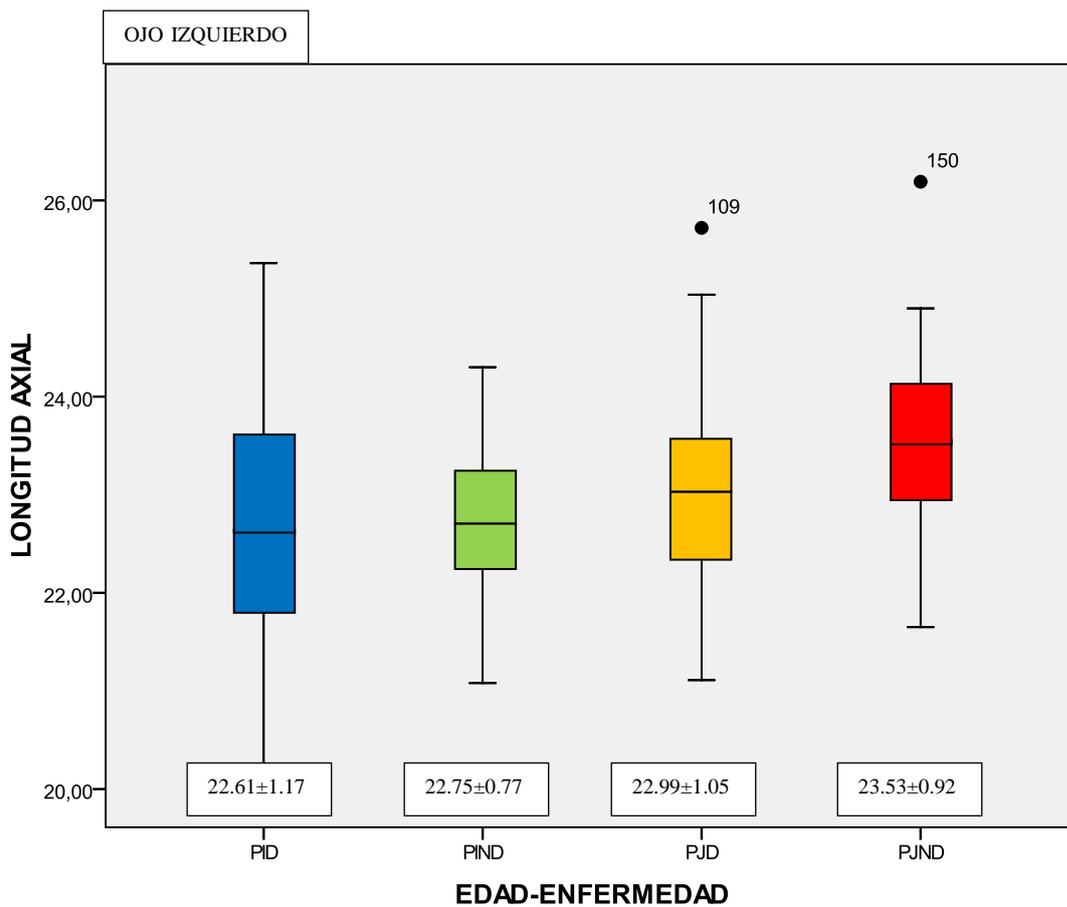


Fig 36: Gráfico de la distribución de la longitud axial en OI de cada subgrupo

Estudiando la relación existente de la longitud axial entre el grupo de la PJD y PJND se ha obtenido una significación estadística obteniéndose una T-Student de  $p=0.02$  para ambos ojos. Esta relación no se ha obtenido entre la PID y la PIND siendo la T-Student en el OD de  $p=0.47$  y en el OI de  $p=0.51$ .

Si se analiza la conexión que puede existir de la longitud axial entre PID con PJD no se obtiene ninguna relación estadísticamente significativa siendo la T-Student de  $p=0.14$  en ambos ojos. Pero si se ha obtenido un resultado con significación estadística entre la PIND y la PJND con una T-Student  $p= 0.00$ .

## ESPESOR CORNEAL:

Los sujetos de los cuatro grupos tienen un espesor corneal medio del OD de 558,7  $\mu\text{m}$  con una DS=29,04 en un intervalo de 478 a 642  $\mu\text{m}$ . Y el espesor corneal medio del OI es de 559,48  $\mu\text{m}$  con una DS=32,67 en un rango comprendido entre las 485 y 650  $\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico resume la distribución del espesor corneal medio y la DS de cada ojo en cada subgrupo:

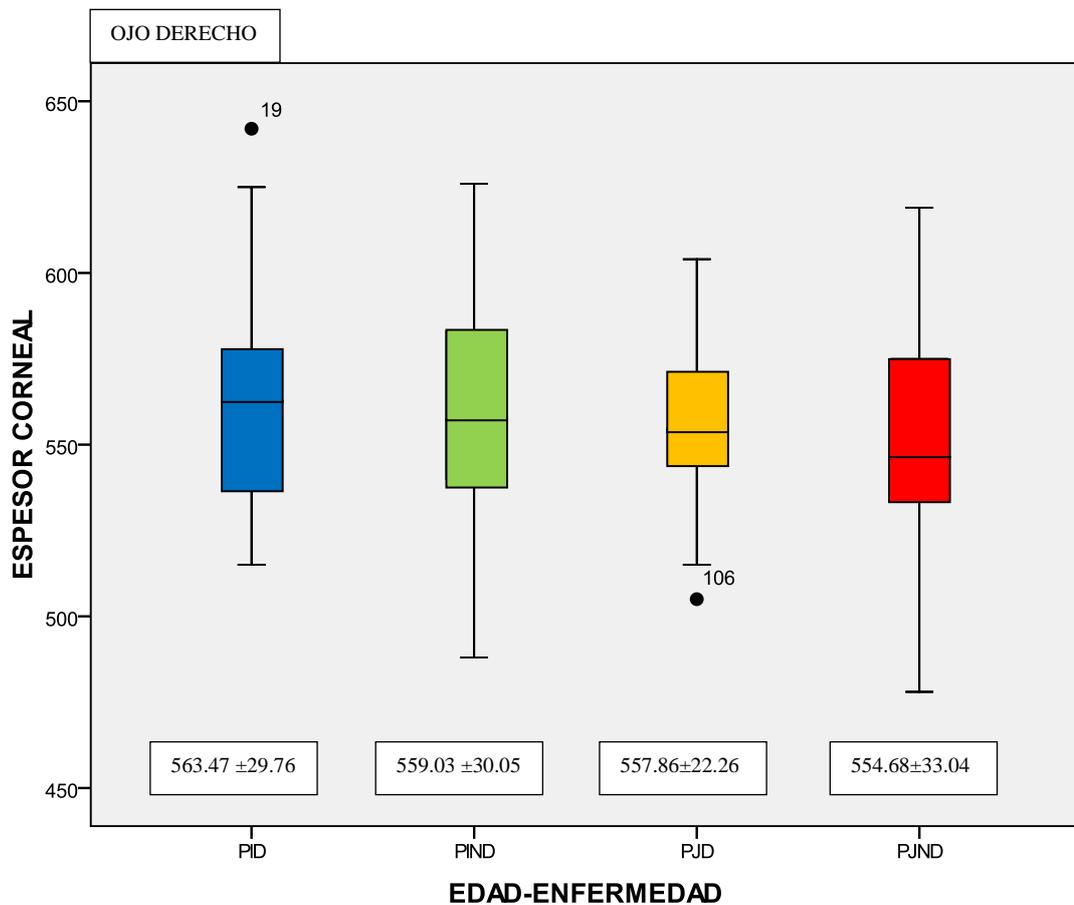


Fig 37: Gráfico de la distribución del espesor corneal en OD de cada subgrupo

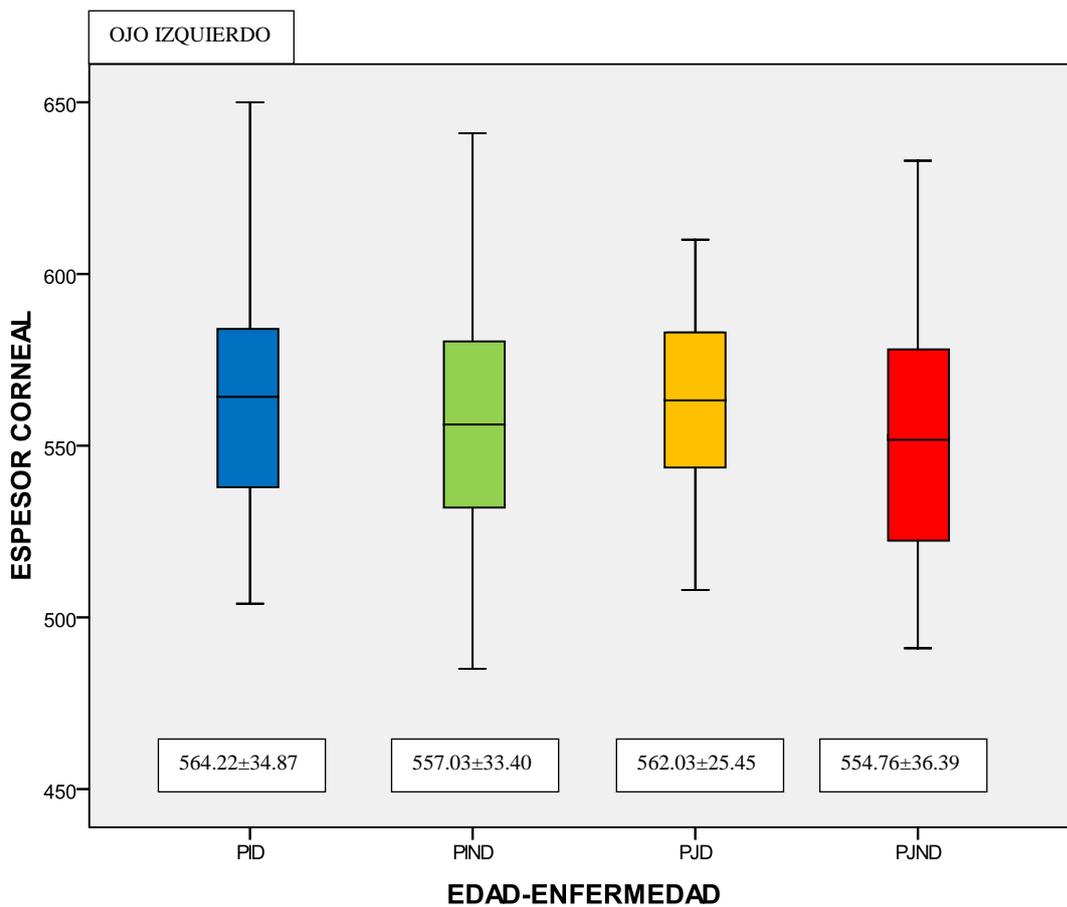


Fig 38: Gráfico de la distribución del espesor corneal en OI de cada subgrupo

Relacionando el espesor corneal del OD y del OI no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre PID y PIND siendo la T-Student  $p=0.53$  y  $p=0.37$  para cada ojo. No se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo entre el grupo de la PJD y la PJND siendo T-Student  $p=0.62$  y  $p=0.32$  respectivamente.

Si se examina la relación que puede existir del espesor corneal entre el grupo de la PID con la PJD no se obtiene una relación estadísticamente significativa siendo la T-Student en el OD  $p=0.36$  y en el OI  $p=0.75$ . El mismo resultado se ha obtenido entre PIND y PJND con una T-Student en el OD  $p=0.55$  y en el OI  $p=0.78$ .

## PRESIÓN INTRAOCULAR:

Los componentes de los cuatro grupos a estudio tienen una PIO media en el OD de 15,82 mmHg con una DS=2,32 en un rango comprendido entre 11 y 21 mmHg. Y en el OI la PIO media es de 15,90 mmHg con una DS=2,32 en un intervalo de 11 a 21 mmHg. El siguiente gráfico muestra en cada ojo la disposición de la PIO media y la DS de cada grupo:

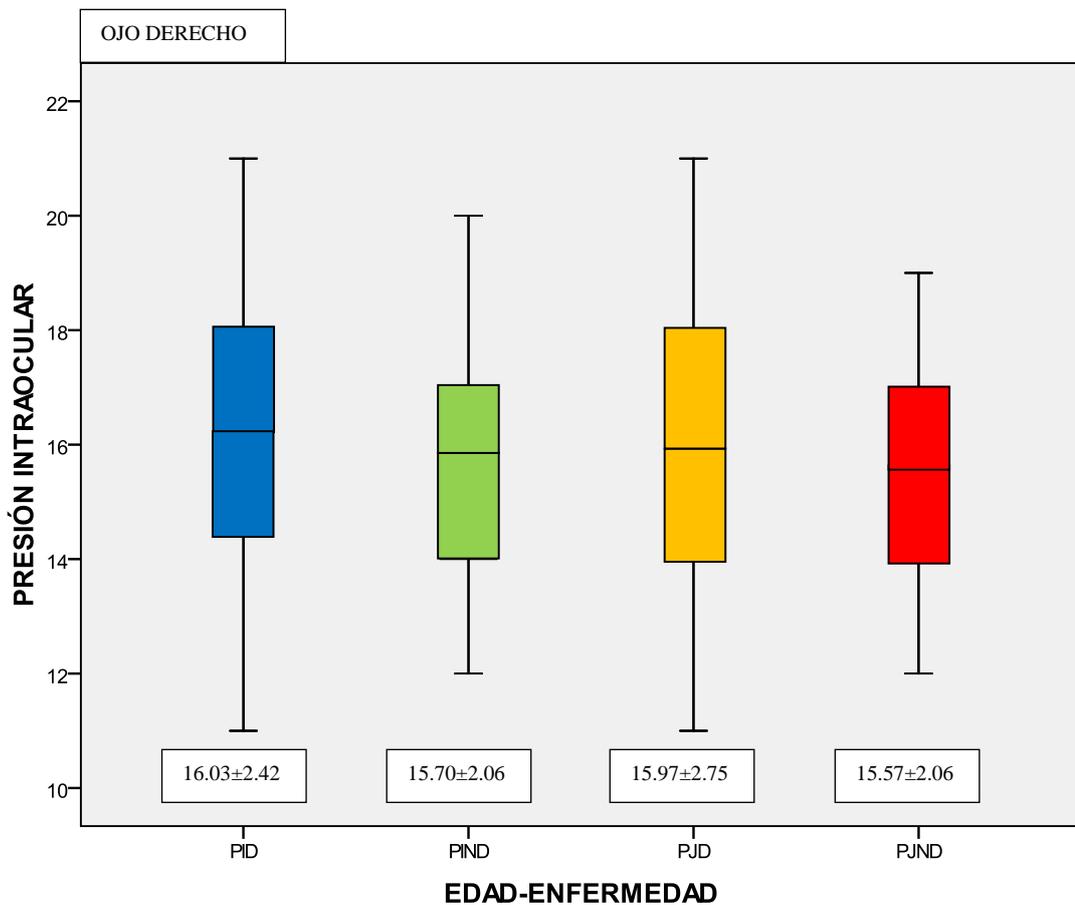


Fig 39: Gráfico de la distribución de la PIO del OD de cada subgrupo

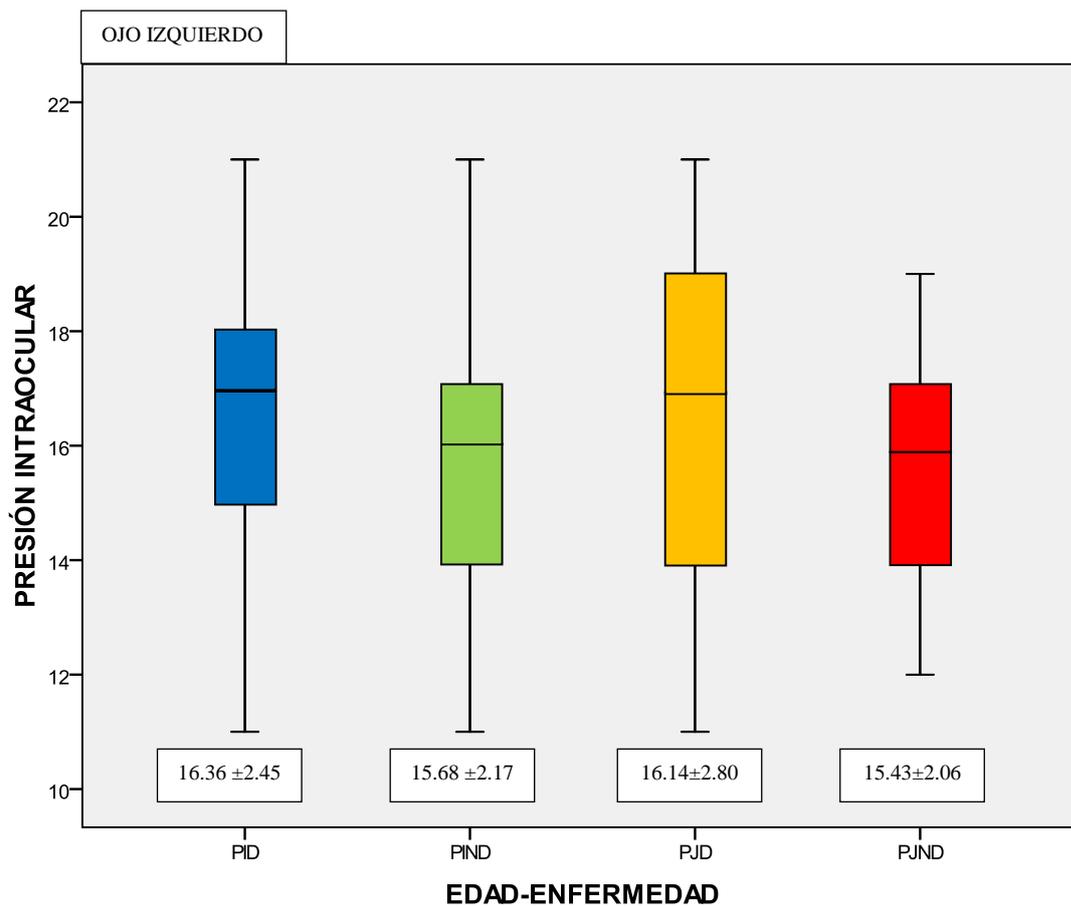


Fig 40: Gráfico de la distribución de la PIO del OI de cada subgrupo

Al analizar la PIO entre el grupo de la PID y la PIND no se obtiene una relación estadísticamente significativa, siendo la T-Student de  $p=0.53$  en el OD y  $p=0.21$  en el OI. Y no se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo entre PJD y PJND, siendo la T-Student de  $p=0.47$  y  $p=0.22$ .

Si se estudia el vínculo existente de la PIO entre el grupo de la PID con la PJD se obtiene el resultado de que no existe una relación estadísticamente significativa siendo la T-Student en el OD  $p=0.92$  y en el OI  $p=0.71$ . El mismo resultado se ha obtenido entre PIND y PJND con una T-Student en el OD  $p=0.77$  y en el OI  $p=0.62$ .

## CARACTERÍSTICAS DE LA MÁCULA:

### FÓVEA:

El espesor medio de la fovea de todos los participantes del estudio en el OD es de  $194,47\mu\text{m}$  con una  $DS=24,25$  con un intervalo comprendido entre  $109$  y  $261\mu\text{m}$ . A su vez, el OI tiene un espesor medio de  $196,32\mu\text{m}$  con una  $DS=22,15$  en un rango de  $154$  a  $251\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico refleja la distribución del espesor medio de la fovea y la DS del OD y del OI en cada subgrupo:

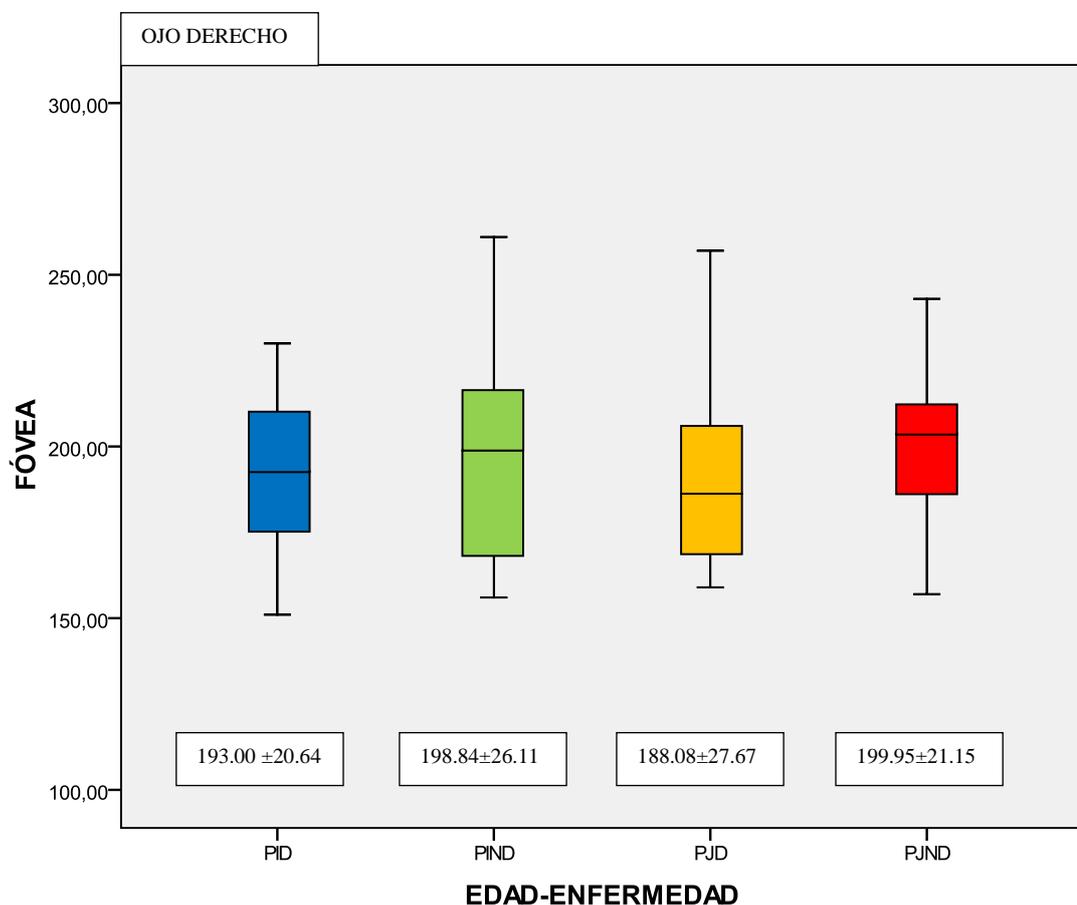


Fig 41: Gráfico de la distribución del espesor medio de la fovea del OD de cada grupo que constituye el estudio

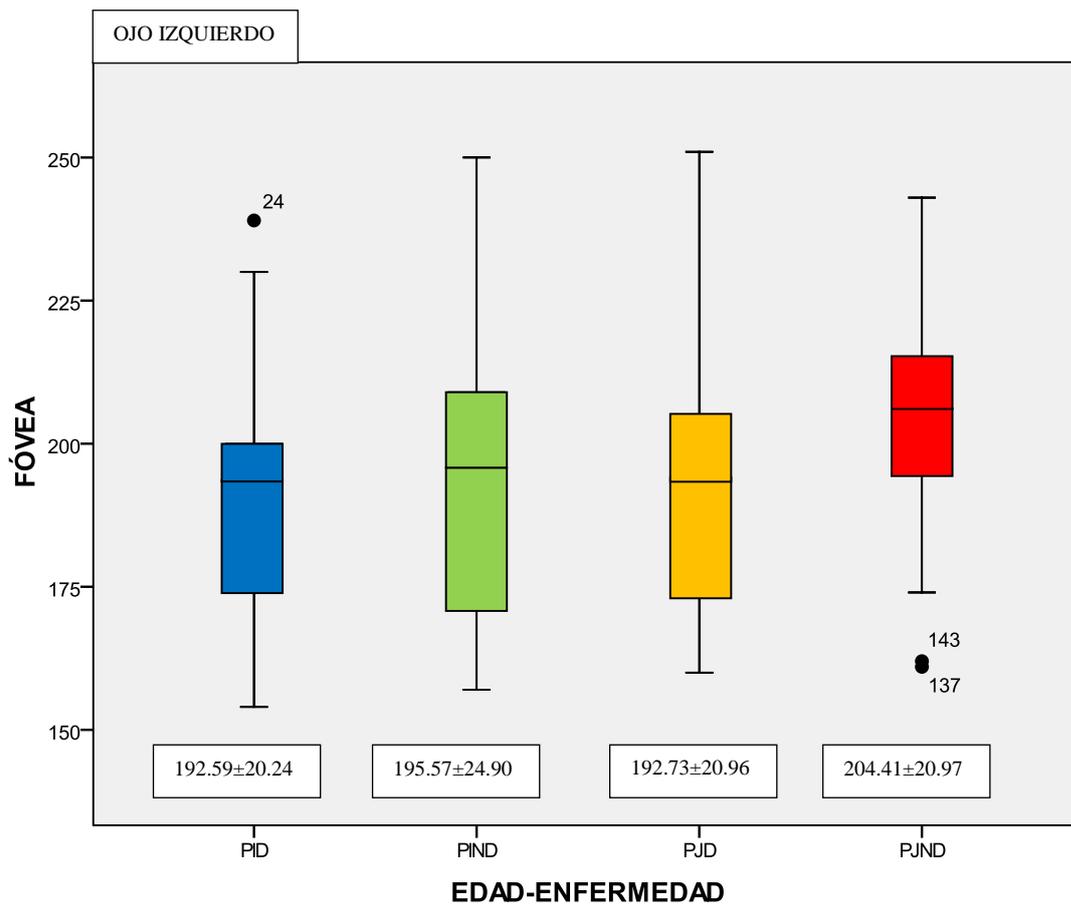


Fig 42: Gráfico de la distribución del espesor medio de la fovea del OI de cada grupo que constituye el estudio

### SECTOR SUPERIOR INTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del SSIM en el OD de los sujetos que participan en este trabajo es de  $272,03\mu\text{m}$  con una  $DS=14,58$  en un rango comprendido entre 231 y  $313\mu\text{m}$ . Y el espesor medio del SSIM del OI es de  $273,57\mu\text{m}$  con una  $DS=14,97$  en un intervalo de 222 a  $312\mu\text{m}$ . A continuación, se observa la distribución del espesor medio y la DS del SSIM en cada ojo de los subgrupos a estudio:

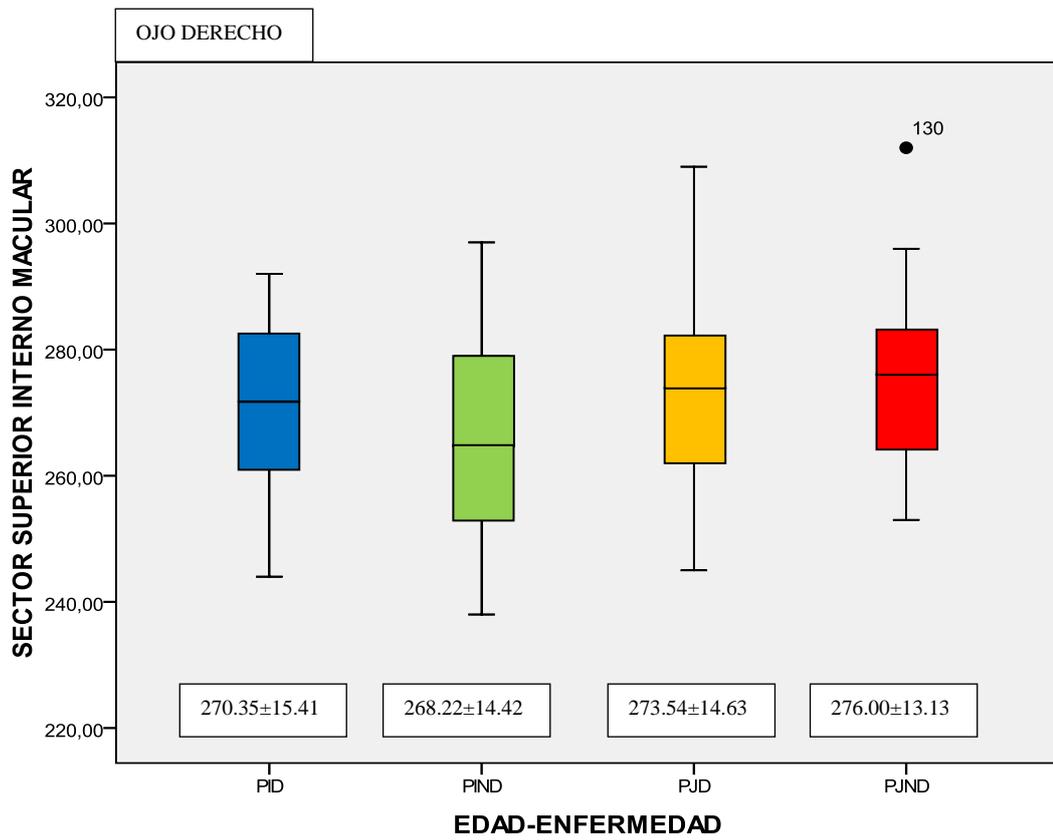


Fig 43: Gráfico de la distribución del espesor medio del SSIM del OD de cada subgrupo

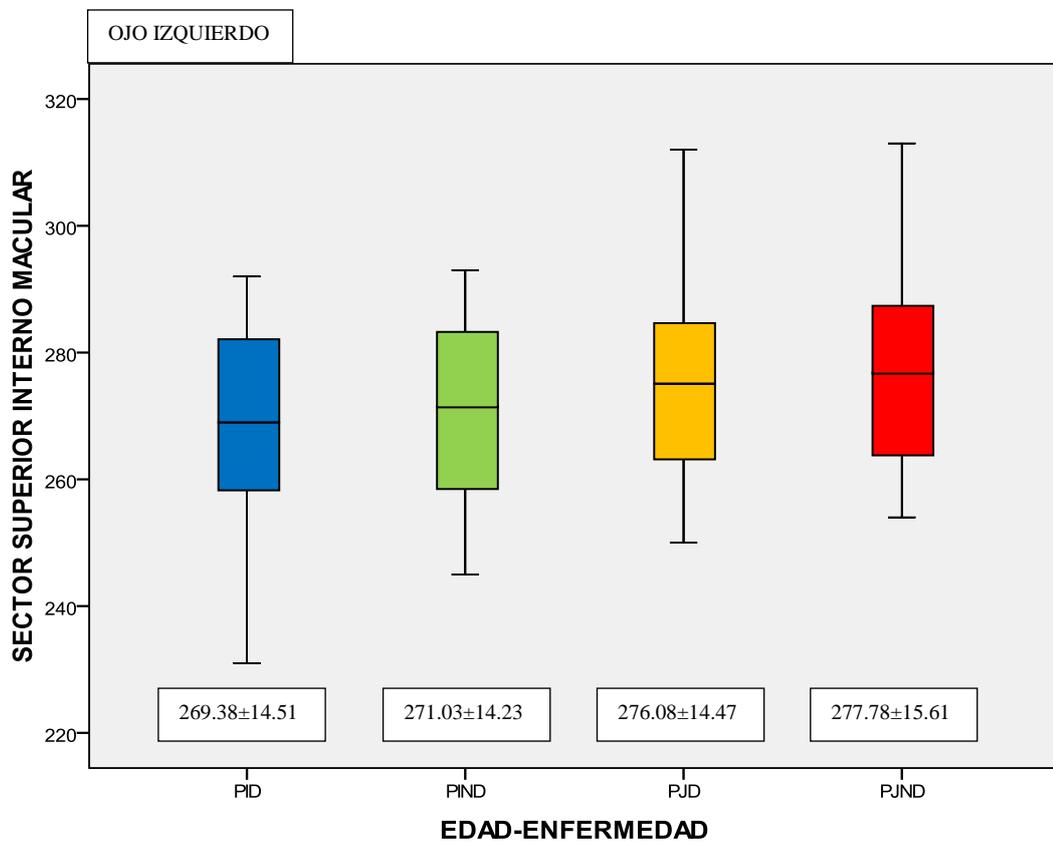


Fig 44: Gráfico de la distribución del espesor medio del SSIM del OI de cada subgrupo

## SECTOR SUPERIOR EXTERNO DE LA MÁCULA:

Los participantes del estudio tienen un espesor medio del SSEM en el OD de  $234,45\mu\text{m}$  con una  $DS=13,92$  en un rango de  $176$  a  $269\mu\text{m}$ . Y el espesor medio del SSEM del OI es de  $236,85\mu\text{m}$  con una  $DS=13,91$  en un intervalo comprendido entre  $205$  y  $273\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico expone para cada ojo la distribución del espesor medio y la DS del SSEM en los subgrupos que están siendo analizados:

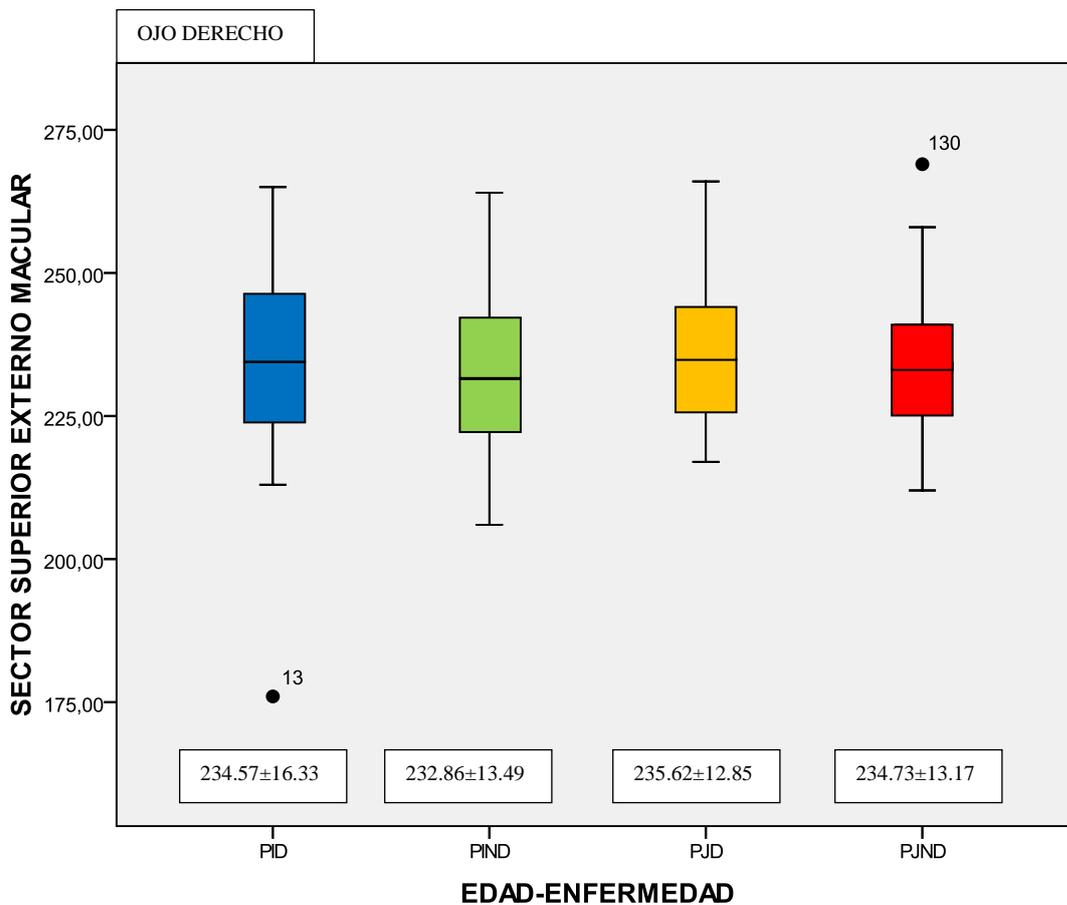


Fig 45: Gráfico de la distribución del espesor medio del SSEM del OD de cada grupo que constituye el estudio

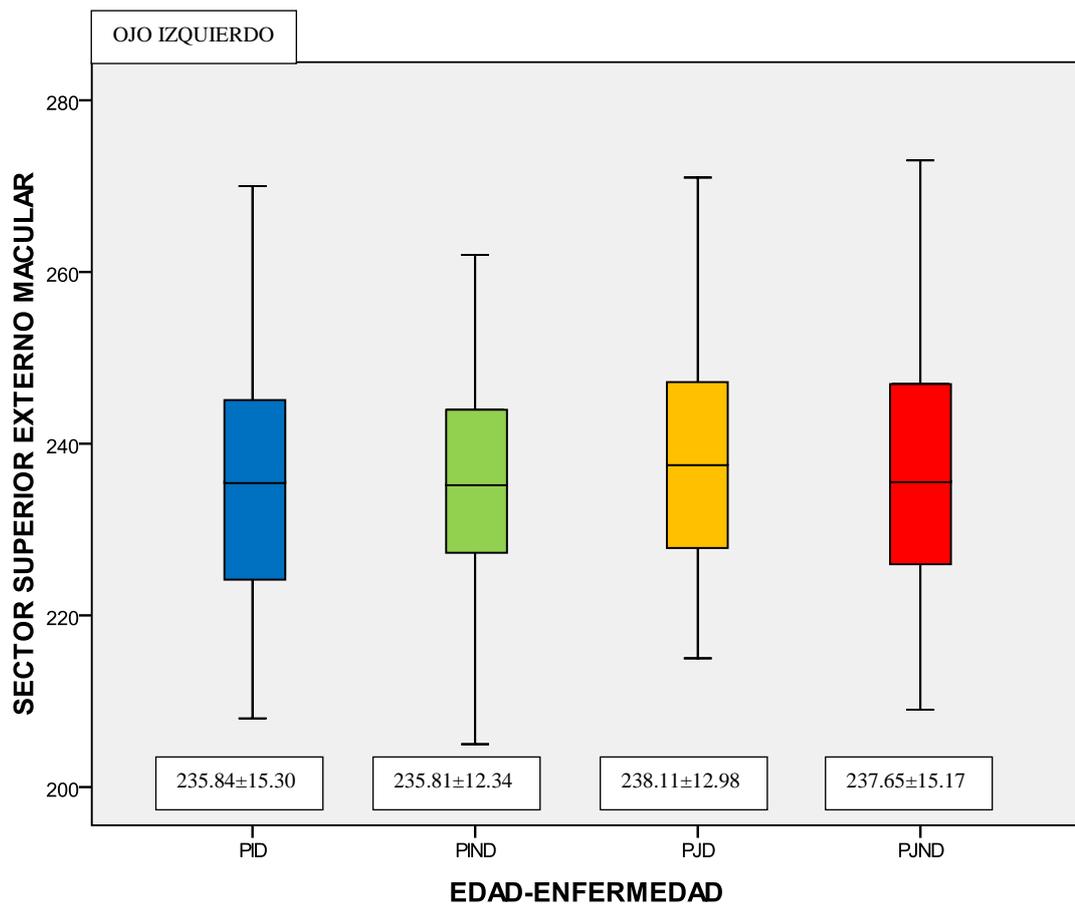


Fig 46: Gráfico de la distribución del espesor medio del SSEM del OI de cada grupo que constituye el estudio

### SECTOR NASAL INTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del SNIM en el OD de los miembros que componen este proyecto es de  $266,12\mu\text{m}$  con una  $DS=16,75$  en un intervalo comprendido entre  $223$  y  $317\mu\text{m}$ . Y el espesor medio del SNIM en el OI es de  $270,27\mu\text{m}$  con una  $DS=18,51$  en un rango de  $157$  a  $316\mu\text{m}$ . A continuación, se observa la distribución del espesor medio y la DS del SNIM en el OD y OI de cada uno de los grupos:

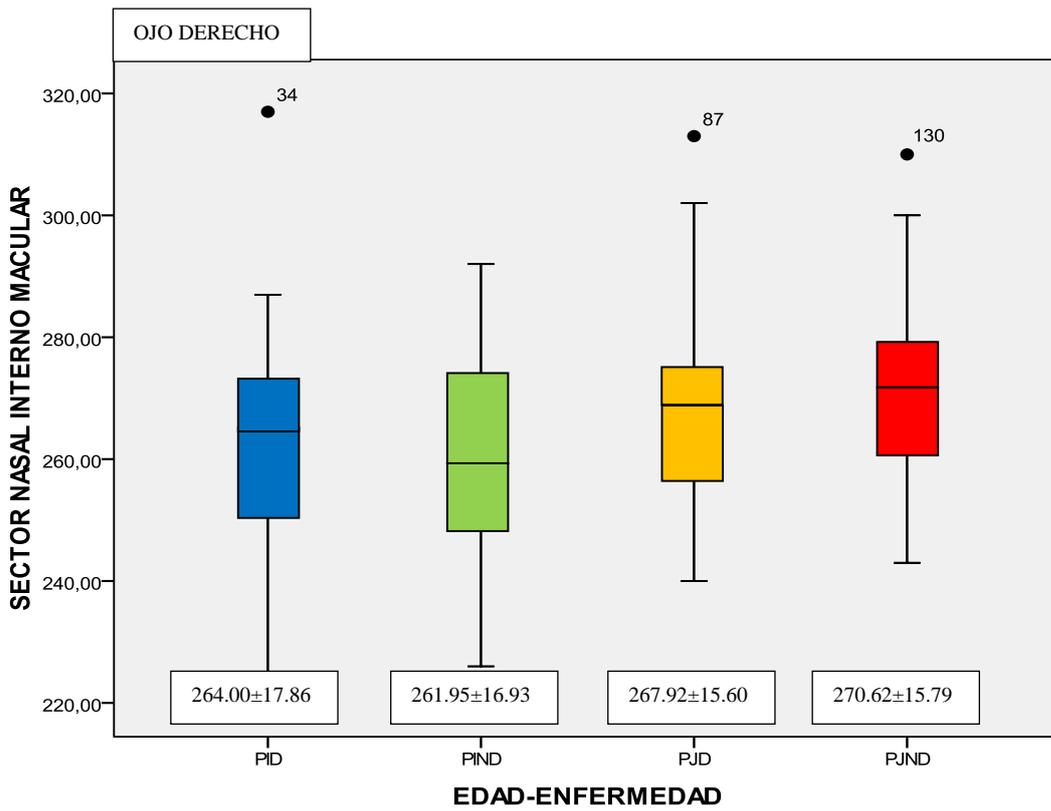


Fig 47: Gráfico de la distribución del espesor medio del SNIM del OD de cada subgrupo

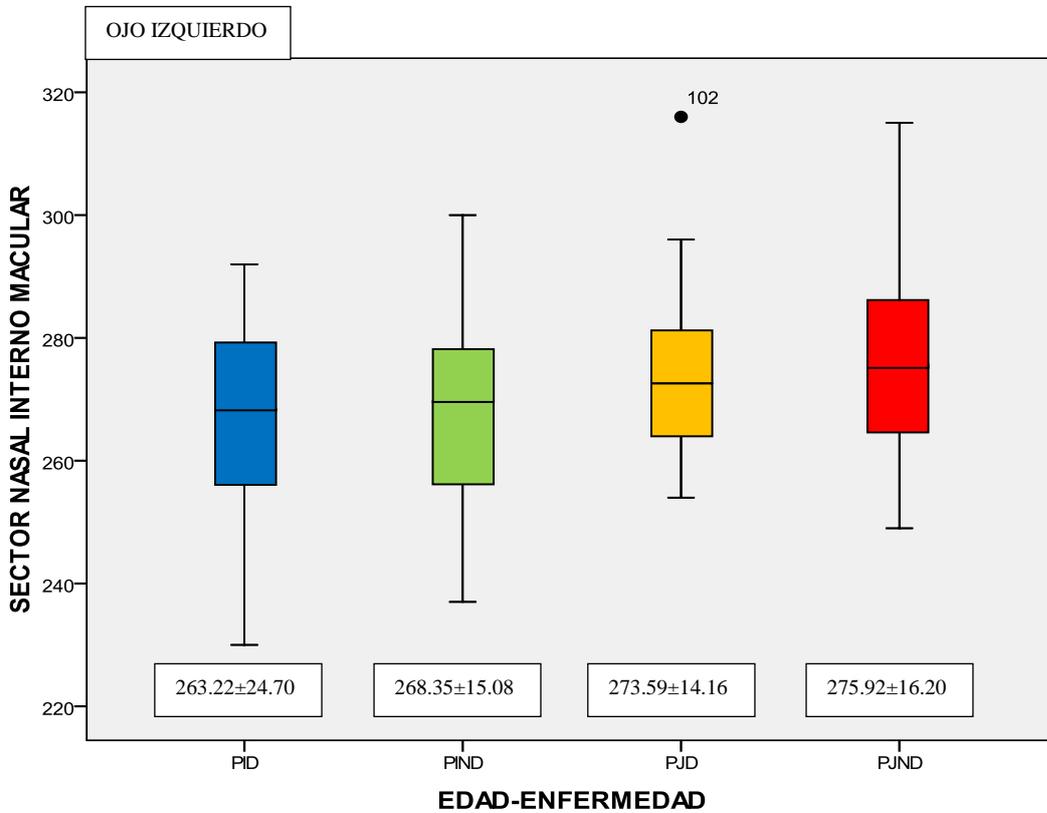


Fig 48: Gráfico de la distribución del espesor medio del SNIM del OI de cada subgrupo

## SECTOR NASAL EXTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del SNEM del OD de los sujetos estudiados es de  $256,47\mu\text{m}$  con una  $DS=14,46$  en un intervalo comprendido entre  $223$  y  $301\mu\text{m}$ . Y el espesor medio del SNEM en el OI es de  $255,08\mu\text{m}$  con una  $DS=16,00$  en un rango de  $187$  a  $298\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico expone la distribución del espesor medio y la DS del SNEM de cada ojo para cada subgrupo:

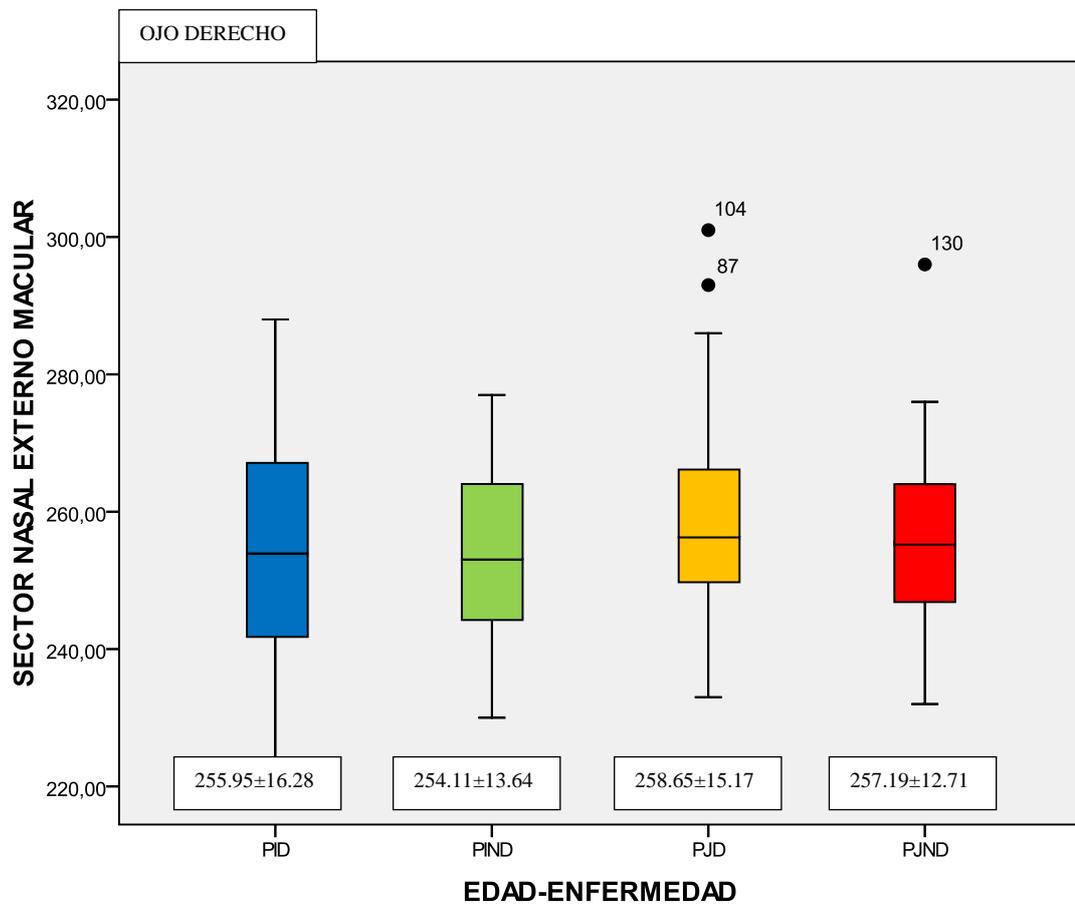


Fig 49: Gráfico de la distribución del espesor medio del SNEM del OD de cada grupo que constituye el estudio

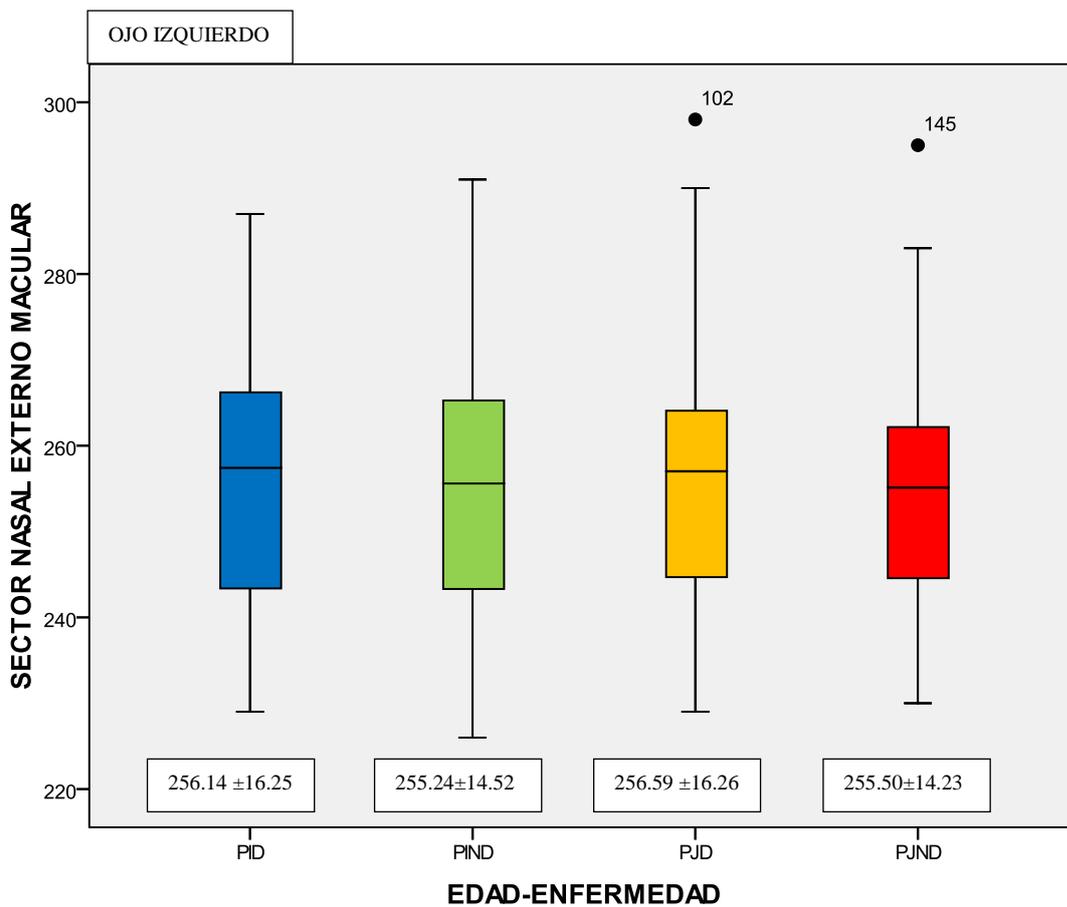


Fig 50: Gráfico de la distribución del espesor medio del SNIM del OI de cada grupo que constituye el estudio

### SECTOR INFERIOR INTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del SIIM del OD en los sujetos del estudio es de  $264,76\mu\text{m}$  con una  $DS=17,10$  en un rango comprendido entre  $192$  y  $309\mu\text{m}$ . Y el SIIM del OI es de  $265,59\mu\text{m}$  con una  $DS=16,13$  en un rango de  $202$  a  $312\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico muestra la distribución del espesor medio y la DS del SIIM en cada subgrupo:

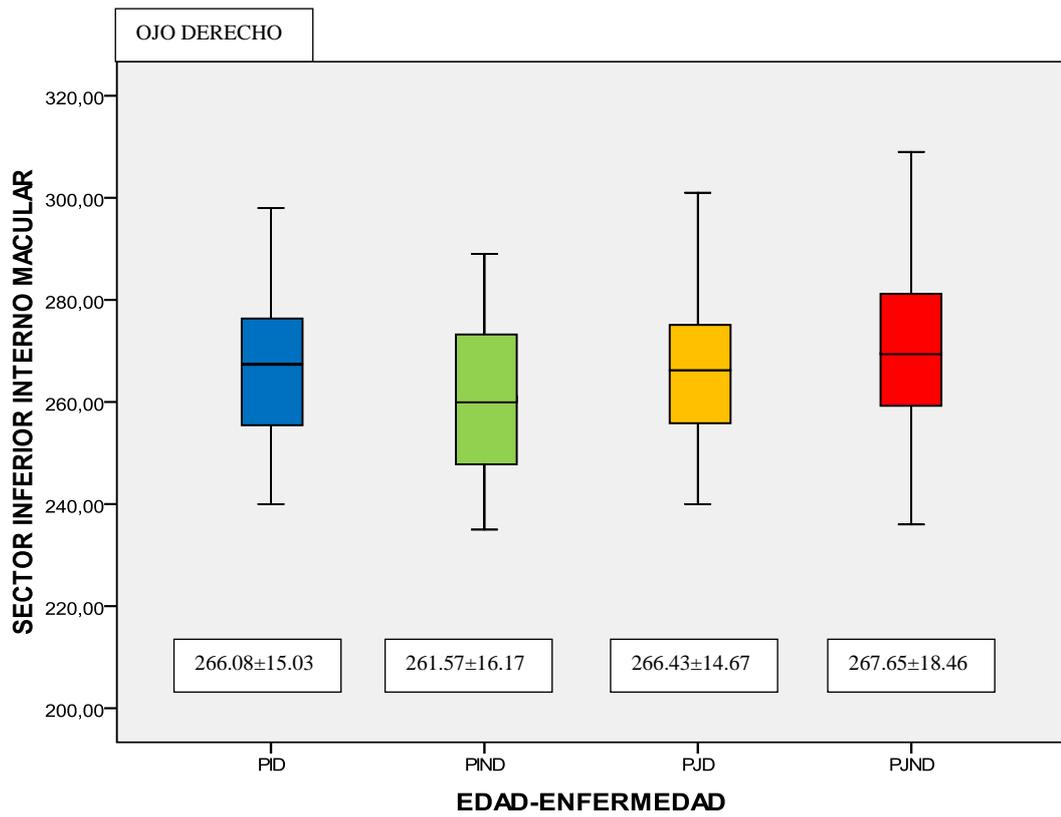


Fig 51: Gráfico de la distribución del espesor medio del SIIM del OD de cada subgrupo

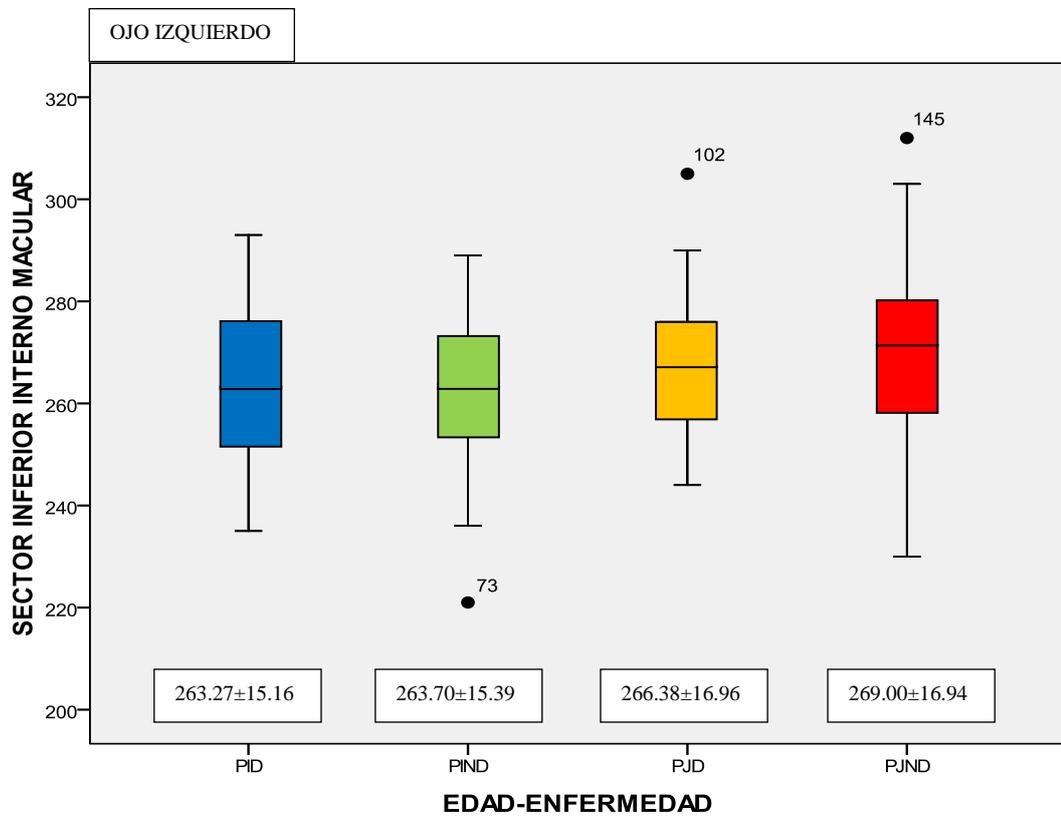


Fig 52: Gráfico de la distribución del espesor medio del SIIM del OI de cada subgrupo

## SECTOR INFERIOR EXTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del SIEM del OD en los participantes de este trabajo es de  $230,94\mu\text{m}$  con una  $DS=15,80$  en un intervalo comprendido entre  $195$  y  $278\mu\text{m}$ . Y el SIEM del OI es de  $231,50\mu\text{m}$  con una  $DS=15,25$  en un rango de  $199$  a  $270\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico expone en el OD y OI la distribución del espesor medio y la DS del SIEM en cada subgrupo:

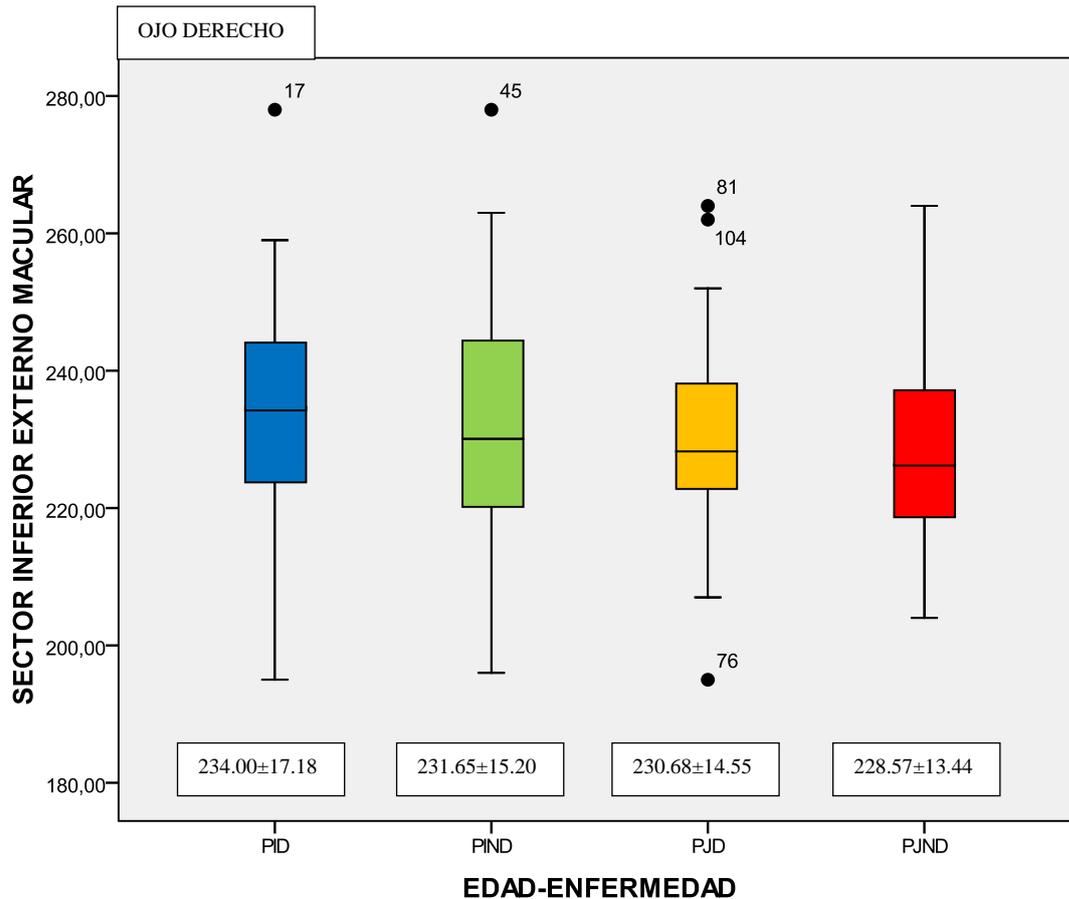


Fig 53: Gráfico de la distribución del espesor medio del SIEM del OD de cada grupo que constituye el estudio

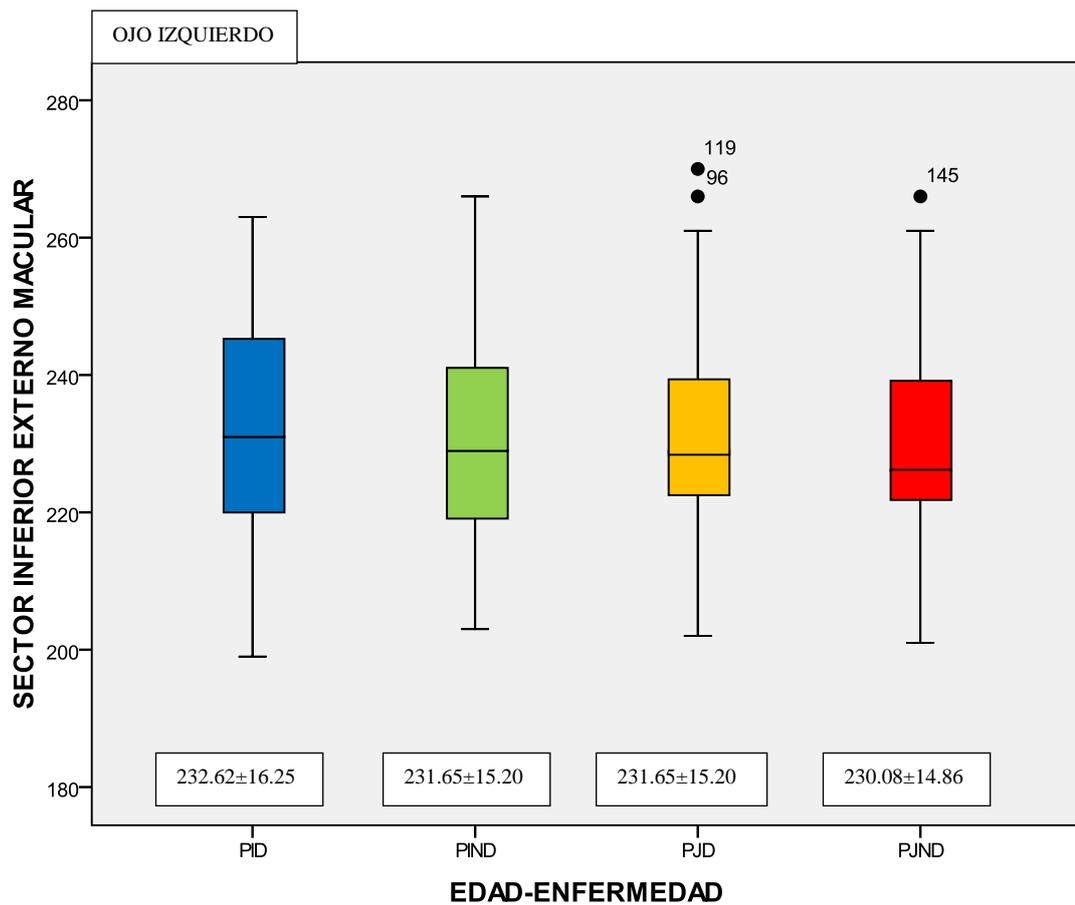


Fig 54: Gráfico de la distribución del espesor medio del SIEM del OI de cada grupo que constituye el estudio

### SECTOR TEMPORAL INTERNO DE LA MÁCULA:

El espesor medio del STIM en el OD de todos los sujetos que constituyen este proyecto es de  $258,34\mu\text{m}$  con una  $DS=14,05$  en un intervalo comprendido entre  $226$  y  $297\mu\text{m}$ . Y el STIM del OI es de  $255,50\mu\text{m}$  con una  $DS=15,94$  en un rango de  $195$  a  $299\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico muestra la distribución del espesor medio y la DS del STIM del OD y del OI en cada uno de los grupos:

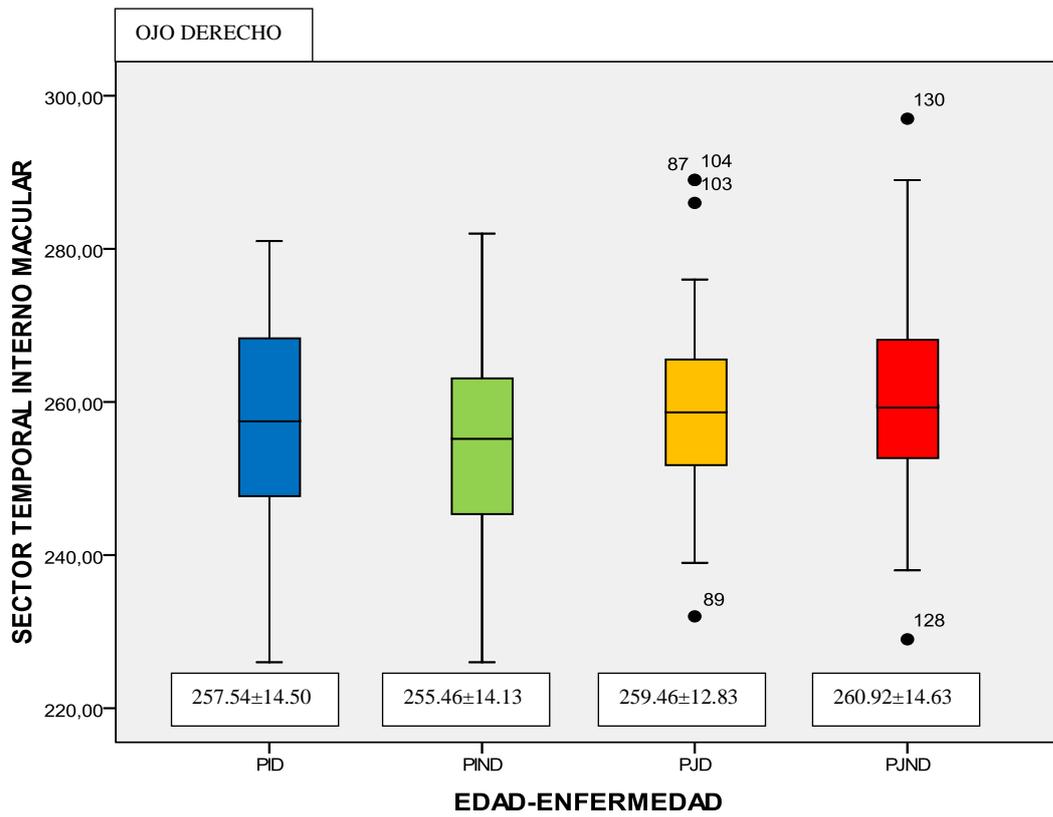


Fig 55: Gráfico de la distribución del espesor medio del STIM del OD de cada subgrupo

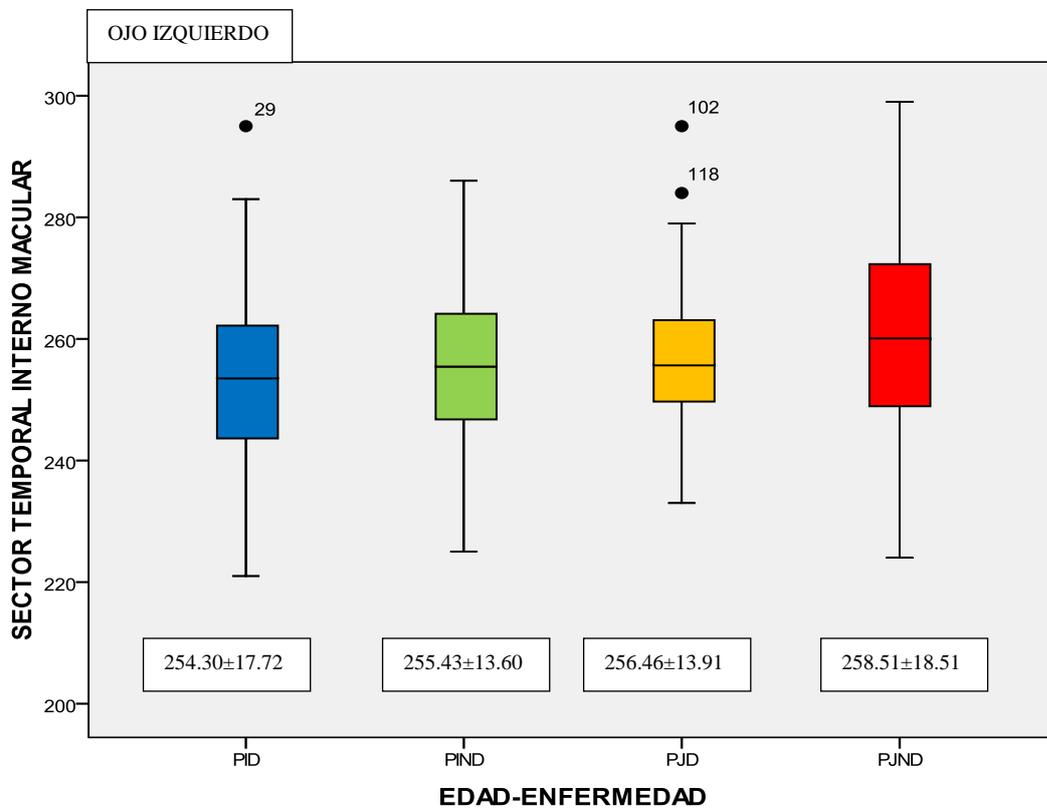


Fig 56: Gráfico de la distribución del espesor medio del STIM del OI de cada subgrupo

**SECTOR TEMPORAL EXTERNO DE LA MÁCULA:**

El espesor medio del STEM del OD de todos los participantes de este proyecto es de  $219,11\mu\text{m}$  con una  $DS=13,64$  en un intervalo comprendido entre  $190$  y  $262\mu\text{m}$ . Y el STEM del OI es de  $222,86\mu\text{m}$  con una  $DS=14,41$  en un rango de  $167$  a  $258\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico expone la distribución del espesor medio y la DS del STEM en cada grupo:

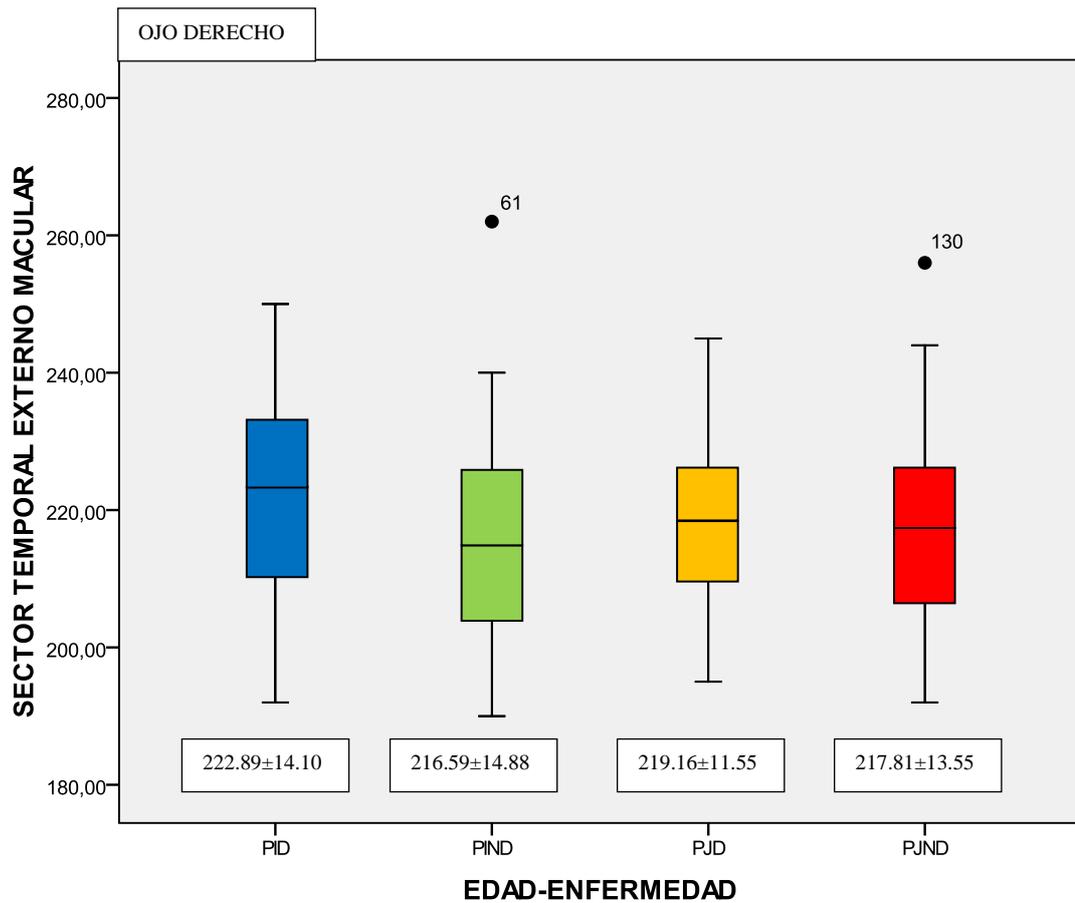


Fig 57: Gráfico de la distribución del espesor medio del STEM del OD de cada subgrupo

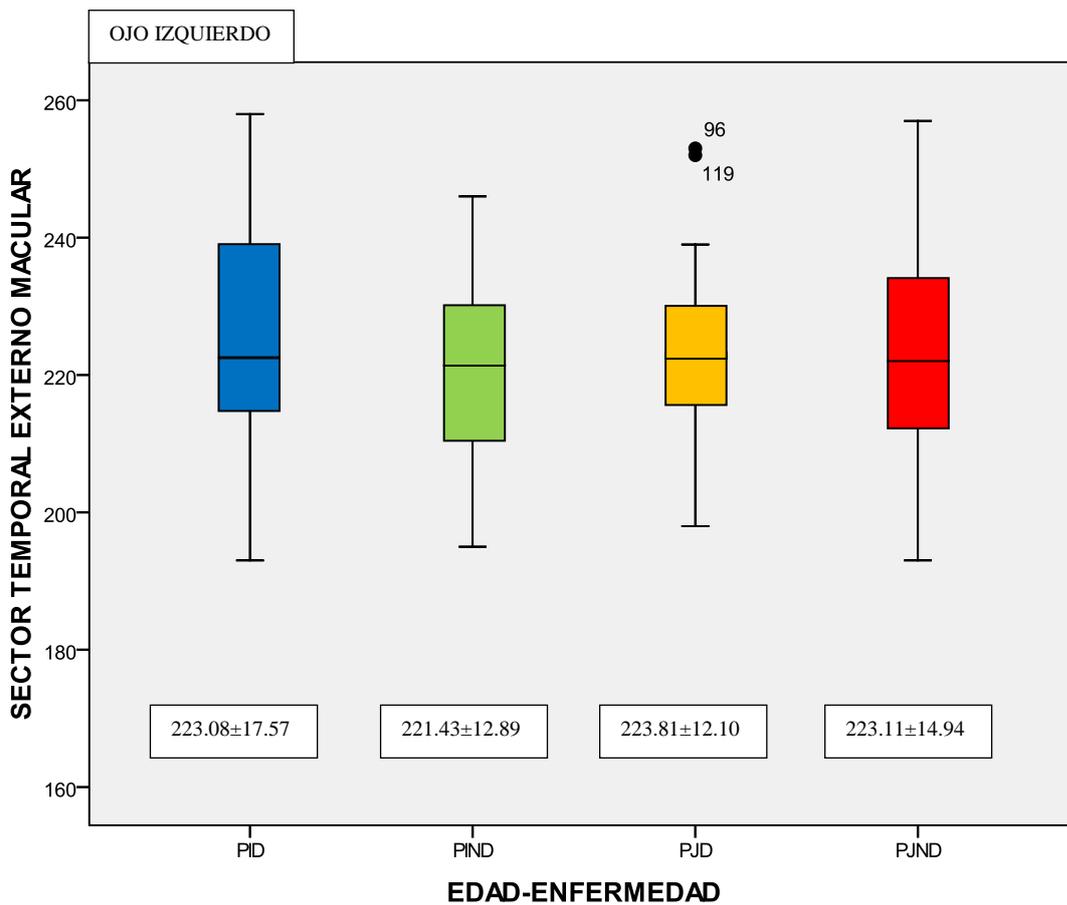


Fig 58: Gráfico de la distribución del espesor medio del STEM del OI de cada subgrupo

### RETINAL THICKNESS DE LA MÁCULA:

El RT medio del OD de los sujetos que integran este estudio es de  $165,64\mu\text{m}$  con una  $DS=26,43$  en un intervalo comprendido entre 122 y  $271\mu\text{m}$ . Y el RT del OI es de  $164,39\mu\text{m}$  con una  $DS=24,09$  en un rango de 127 a  $237\mu\text{m}$ . El siguiente gráfico muestra la distribución del volumen medio y la DS del RT en cada subgrupo:

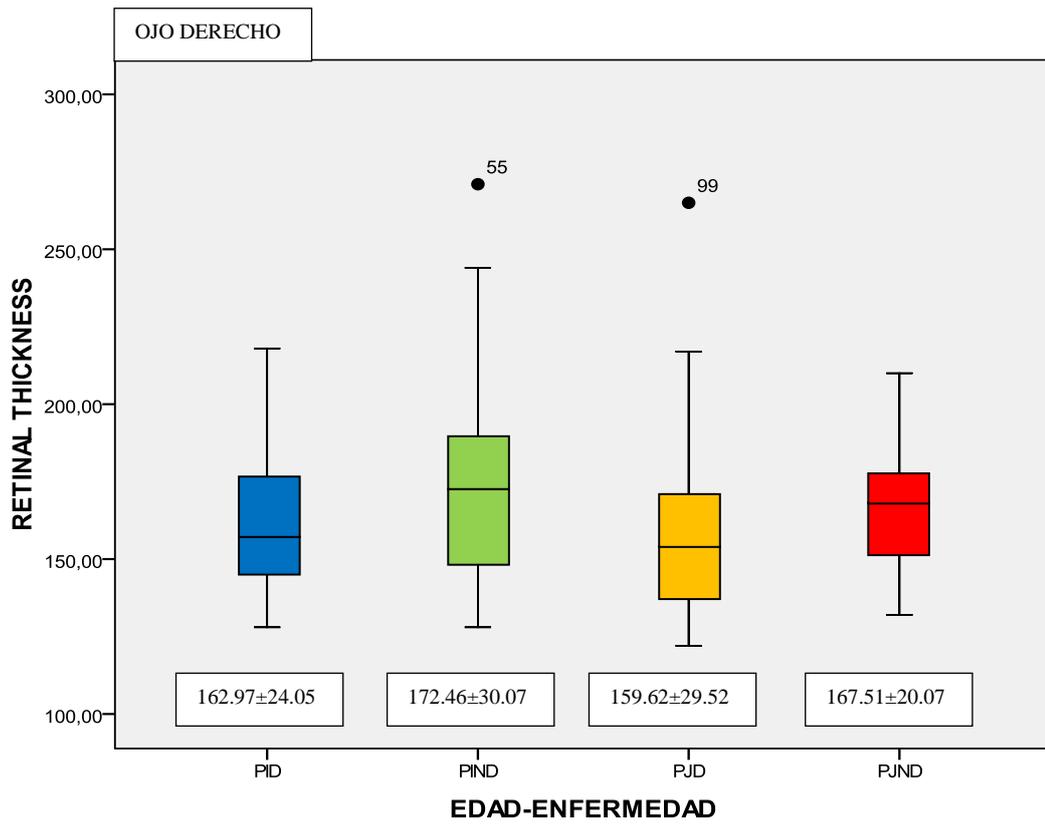


Fig 59: Gráfico de la distribución del volumen del RT del OD de cada grupo que constituye el estudio

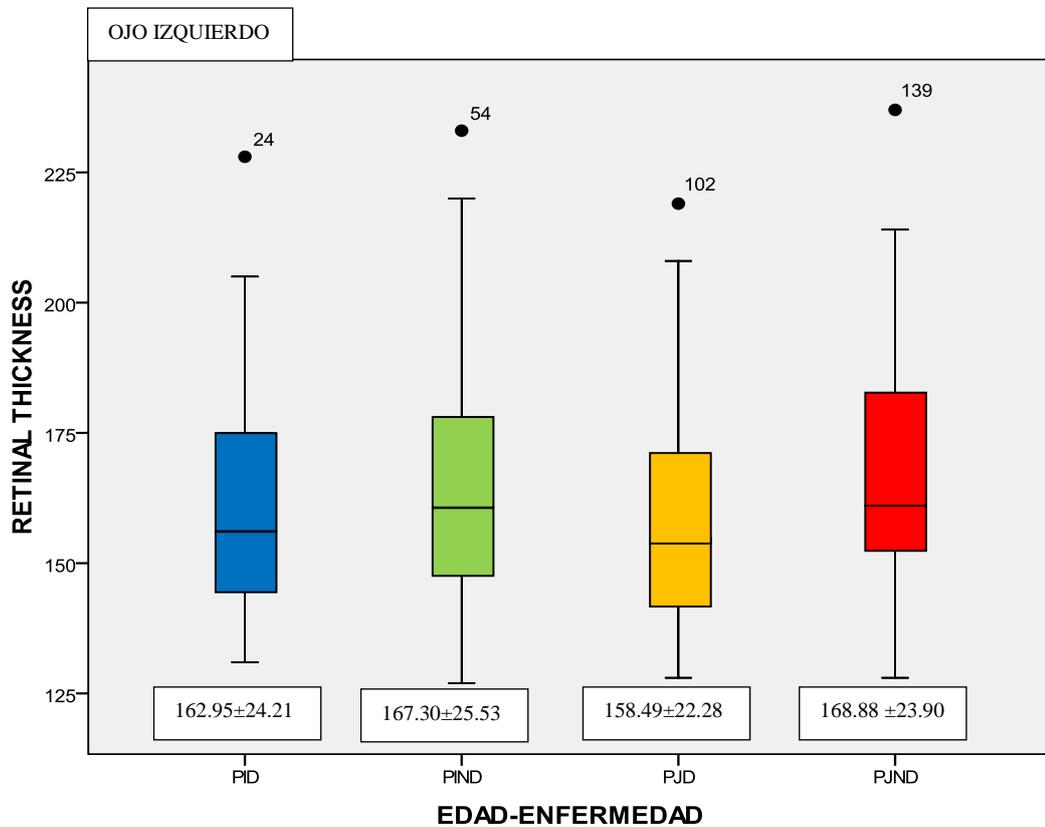


Fig 60: Gráfico de la distribución del volumen del RT del OI de cada grupo que constituye el estudio

VOLUMEN FOVEAL 3 MM<sup>3</sup> DE LA MÁCULA:

El FV3 medio del OD en los sujetos que participan en este trabajo es de 2,42mm<sup>3</sup> con una DS=0,12 en un intervalo comprendido entre 2,19 y 2,42mm<sup>3</sup>. Y el FV3 medio del OI es de 2,44mm<sup>3</sup> con una DS=0,14 en un rango de 2,18 a 2,99mm<sup>3</sup>. Seguidamente se observa la distribución del volumen medio y la DS del FV3 de cada uno de los grupos:

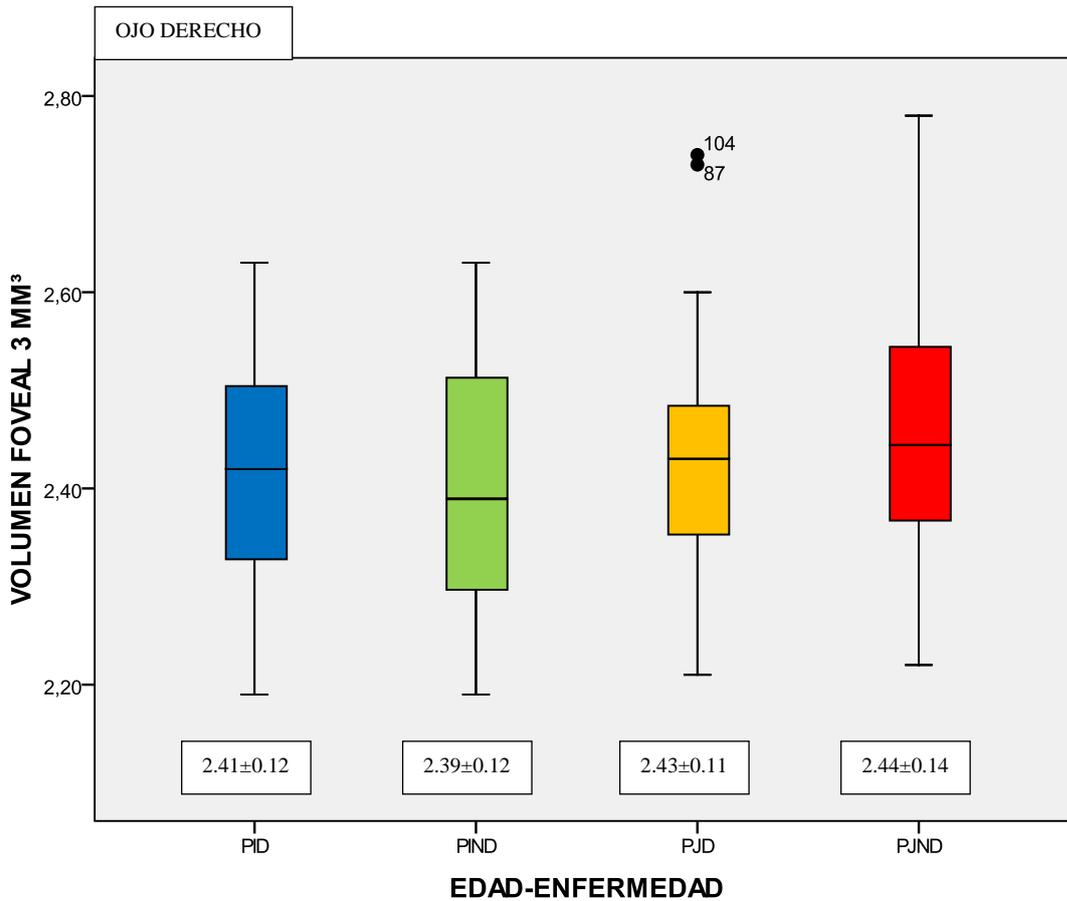


Fig 61: Gráfico de la distribución del volumen medio del FV3 del OD de cada subgrupo

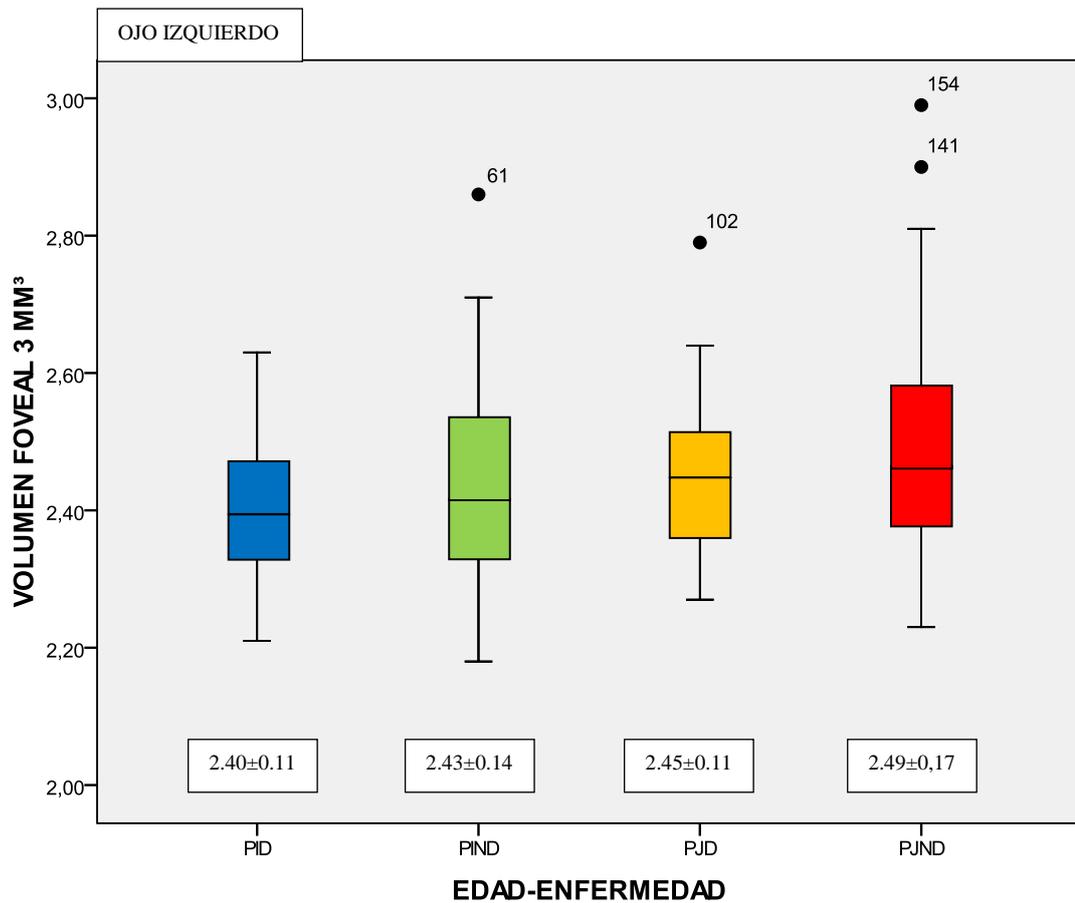


Fig 62: Gráfico de la distribución del volumen medio del FV3 del OI de cada subgrupo

### VOLUMEN FOVEAL 6 MM<sup>3</sup> DE LA MÁCULA:

El FV6 medio del OD en los participantes de este estudio es de 6,82mm<sup>3</sup> con una DS=0,35 en un intervalo comprendido entre 6,03 y 7,85mm<sup>3</sup>. Y el FV6 medio del OI es de 6,89mm<sup>3</sup> con una DS=0,52 en un rango de 5,11 a 9,91mm<sup>3</sup>. El siguiente gráfico expone la distribución del volumen medio y la DS del FV6 de cada subgrupo:

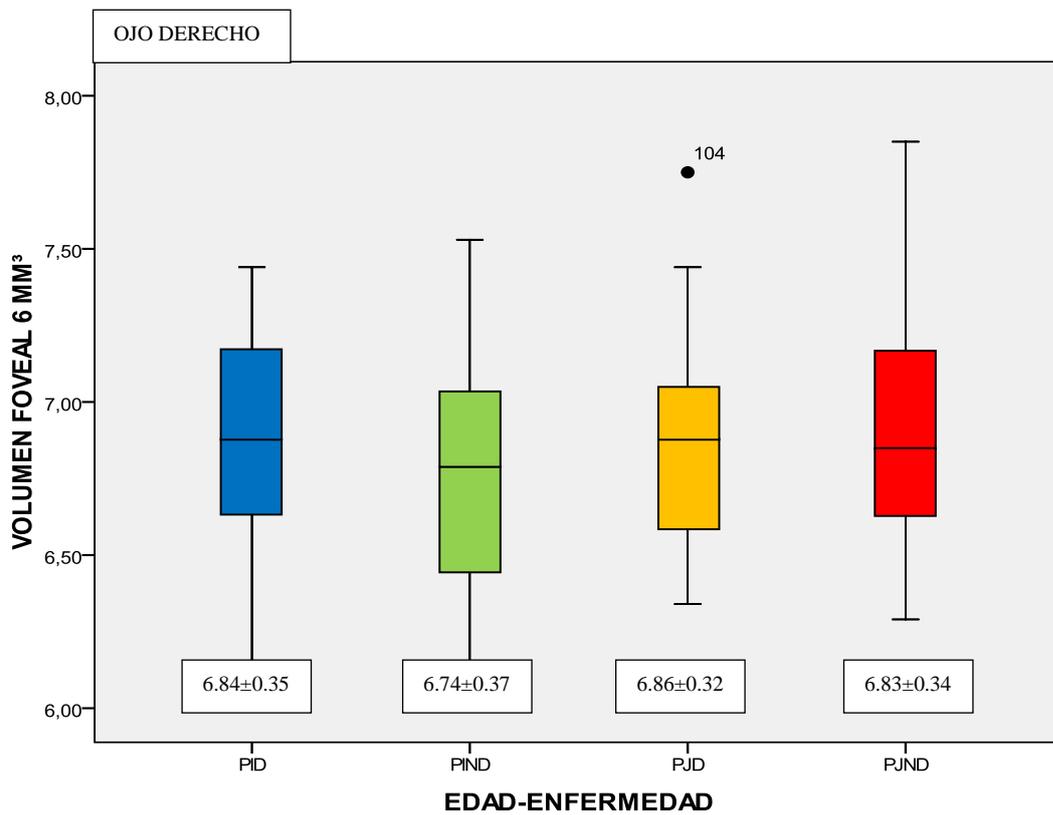


Fig 63: Gráfico de la distribución del volumen medio del FV6 del OD de cada grupo que constituye el estudio

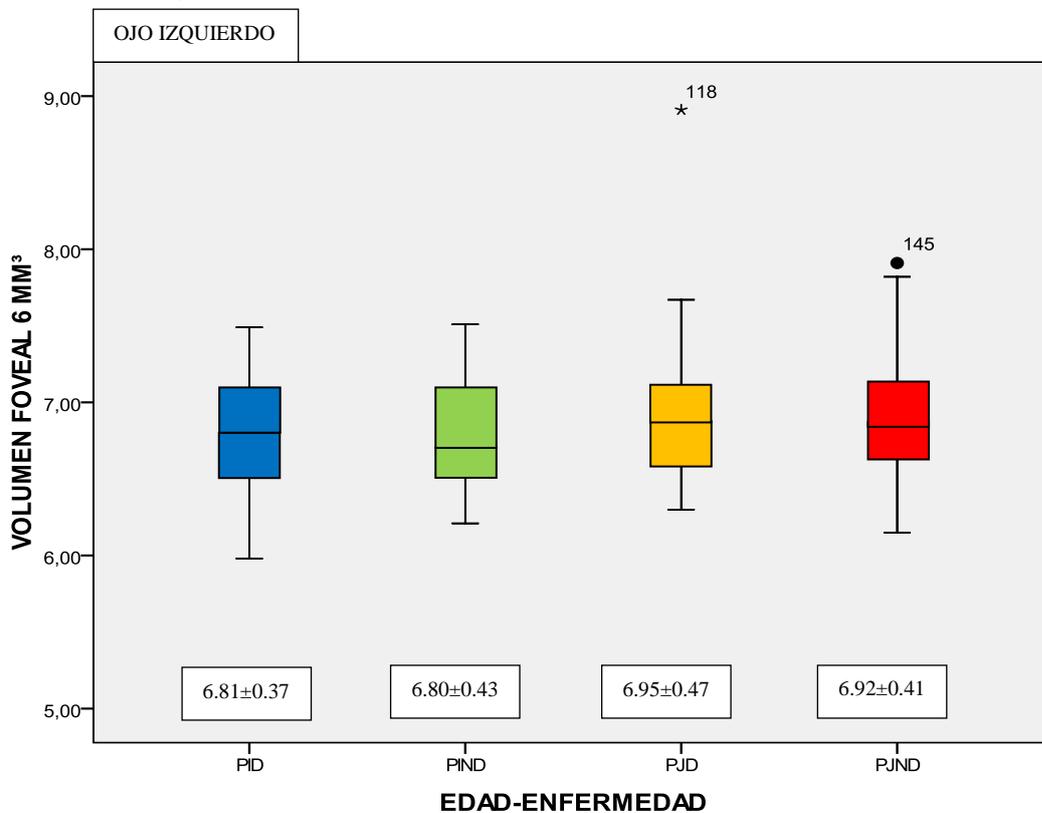


Fig 64: Gráfico de la distribución del volumen medio del FV6 del OI de cada grupo que constituye el estudio

## 6.2 ESTADÍSTICA ANALÍTICA

En el análisis de los datos se propone un Análisis Factorial sobre todo el conjunto de datos y se observa las siguientes medidas estadísticas:

Medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin.	0,646
Prueba de esfericidad de Bartlett	Chi-cuadrado aproximado
	10376,4
	gl
	2485
	Sig.
	0,000

Fig 65: Tabla de medidas de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin y prueba de Bartlett

El KMO mide la idoneidad de un análisis factorial en un conjunto de datos, en este caso, una medida superior a 0.5 está indicando que el análisis es recomendable. Por otro lado, la significación de la prueba de esfericidad de Bartlett indica que existe una información redundante en el conjunto completo de los datos y por tanto, es conveniente pensar en una reducción de la dimensión.

El análisis factorial proporciona 20 factores explicativos que son suficientes para explicar el 77% de la variabilidad.

En la siguiente tabla se observa los factores extraídos junto a las variables originales para el OD, cada valor relleno corresponde con el aporte más significativo de una variable a un factor particular en un sistema de coordenadas rotado. El sistema de coordenadas rotado para el OI es análogo al OD y las ponderaciones de las variables son las mismas.

	Componente																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
EDAD	.149	.836	-.123	-.123	-.126	-.081	-.008	-.047	-.109	.036	.114	.009	.026	-.040	.030	.087	.101	-.040	-.038
TIEMPO ENFERMEDAD MESES	-.050	.335	.661	.026	.035	.099	.150	-.190	-.006	.104	.155	-.096	.252	-.047	.103	-.003	.101	-.021	-.103
SEXO	-.061	.001	-.054	.010	-.102	.056	.116	.016	-.077	.204	.000	.048	.071	.092	.135	.807	.070	.063	.081
NACIONALIDAD	.071	.001	-.048	-.030	-.030	-.062	-.137	-.057	.116	.045	-.114	.216	.181	.055	-.115	.022	.082	-.089	-.098
LONGITUD AXIAL	-.092	.094	.125	-.102	-.280	-.368	-.121	.136	-.084	-.168	.341	.070	.429	.055	-.175	-.137	.061	.195	.082
LIO	-.016	-.362	.166	.073	.689	-.048	.054	-.099	-.062	.008	.175	.026	.050	.034	-.106	.078	.042	.107	-.030
PAQUIMETRIA	-.039	-.163	.096	.062	-.045	.067	-.069	.108	-.117	-.027	-.038	-.071	.166	-.329	.141	-.188	.094	.152	-.577
PIO	.036	-.089	-.029	-.065	.006	-.056	.066	-.065	-.028	.137	.086	.001	.033	.065	.084	.026	.045	.823	-.059
VOLUMACULAR	.952	-.014	.013	.087	.079	.132	.016	.055	.004	.023	.019	.065	.006	-.050	.081	.031	-.080	.010	.037
ESPESOR MACULAR	.311	.011	-.055	-.084	-.079	-.046	.004	.871	-.063	.007	-.022	-.080	.062	-.020	-.104	-.062	.017	-.008	-.047
STIM	.896	.097	-.005	-.072	-.056	.016	.026	.139	.008	-.052	.005	-.100	.046	.007	.043	-.093	.042	-.031	.013
SSIM	.944	.146	-.033	.027	-.027	-.028	-.016	.025	.015	.024	.002	-.011	.002	-.037	-.006	-.080	-.035	-.020	.047
SNIM	.819	.112	.039	-.023	-.140	-.078	.048	.182	-.012	-.064	-.068	-.083	.027	.016	-.088	-.158	.140	.050	-.159
SIIM	.815	.081	.042	-.100	-.050	.049	-.069	.059	.030	-.065	.028	-.132	.085	.085	-.005	-.107	.045	.076	-.108
STEM	.854	-.059	.012	.052	.220	.153	.035	-.119	-.033	-.014	-.038	.094	.086	-.005	.008	-.037	.016	.035	.012
SSEM	.846	.008	-.021	.101	.068	.148	-.011	-.092	-.039	.030	.038	.091	.016	-.037	.062	.155	-.109	.024	.093
SNEM	.851	.003	.016	.119	.008	.126	.029	.067	.002	.008	.016	.144	.091	-.111	.056	.159	-.105	-.036	.104
SIEM	.728	-.098	-.035	.136	.204	.270	.066	.074	.006	.029	.043	.106	.023	-.026	.114	.092	-.198	.056	.083
THICKNESS MINIMUM	.099	-.057	-.080	-.074	-.079	.017	.008	.953	.009	.021	-.027	.020	.006	.016	-.030	.042	-.047	-.029	.015
FOVEA	.123	-.042	-.067	-.061	-.106	.013	-.009	.948	.009	.029	-.024	.010	.006	-.006	-.019	.034	-.028	-.023	.045
VF3	.944	.088	.004	-.015	-.080	.008	.026	.181	.008	-.034	-.016	-.026	.006	.002	-.035	-.057	.051	-.006	-.049
VF6	.939	-.003	.003	.102	.005	.123	.057	.063	-.047	.016	.031	.102	.082	-.009	-.008	.082	-.044	-.007	.058
Imax/Simax	.087	.041	.168	.693	-.006	.653	-.036	.055	.021	-.055	.053	-.009	.007	-.015	-.034	.029	.021	.080	-.040
Simax/Imax	-.153	-.079	-.133	.704	-.029	-.600	.020	.007	-.019	.050	-.025	.007	.019	.017	.037	-.054	.070	-.073	.025
Simax/Tavg	.013	-.062	-.006	.407	.030	-.222	.799	.001	.078	.032	-.125	-.053	.073	.077	.021	-.027	.162	-.040	.052
Imax/Tavg	.070	-.008	.148	-.190	.041	.333	.838	.019	.078	-.016	-.089	-.048	.047	.073	-.016	-.008	.134	.042	.022
Simax/Navg	-.159	.074	-.134	.264	-.043	-.034	-.652	.016	-.060	-.027	-.111	.030	.041	.171	.020	-.273	.445	-.046	.086
Max-Min	.164	-.049	-.035	.510	-.024	.526	.021	.107	-.006	-.008	-.017	-.007	.019	.116	.050	-.045	.475	-.063	.010
Simax	.177	-.025	-.070	.912	.032	.094	-.118	-.020	-.043	.036	.010	-.002	.004	.045	.067	-.059	.183	-.109	.038
Imax	.273	.068	.049	.014	-.003	.904	-.130	.004	.038	.027	-.073	-.015	.129	-.007	.072	-.005	.067	-.036	-.030
Superior	.136	-.015	.044	.844	-.022	.023	.028	-.162	-.025	.010	-.057	-.025	.012	-.089	-.027	.061	-.026	.094	.056
Inferior	.326	.025	.121	.014	.144	.796	.070	-.041	-.024	.004	.127	.005	-.036	-.010	.112	.026	-.046	-.001	-.001
Avg.Thick	.221	-.009	.092	.521	.057	.368	-.026	-.170	-.080	-.091	-.073	.029	.073	-.178	-.060	.267	-.195	.002	-.232
Nasal	.283	-.105	.062	.273	.051	.112	.625	-.017	.072	.050	.122	-.020	.017	-.177	.025	.254	-.327	-.006	-.080
Temporal	.108	.005	-.186	.186	-.024	.374	-.783	-.002	.046	.099	-.015	.038	.130	-.094	.074	.044	-.022	-.078	-.006
PESO	.025	.879	-.119	.017	-.165	.027	.036	-.049	-.051	-.075	.165	-.046	.004	.013	.036	-.194	.019	-.046	.145
TALLA	.145	.812	.096	-.083	-.183	-.033	-.069	-.068	-.061	-.018	.107	-.001	-.134	-.037	-.013	-.204	.026	-.058	.056
IMC	-.091	.682	-.127	.141	-.119	.109	-.139	-.051	-.043	-.104	.187	-.112	.113	.103	.080	-.111	-.001	-.019	.221
PREMATURO	.137	.069	.023	.047	.116	.113	-.026	-.104	.055	-.042	-.015	-.027	-.108	-.015	.780	.134	-.092	-.053	-.019
PARTO	-.017	-.026	.092	.001	.153	-.035	.018	.036	.164	-.046	-.044	-.070	.172	-.032	-.809	.009	-.023	-.150	.060
DEPORTE COLEGIO	-.022	.580	.073	-.016	-.156	-.011	.012	.121	.110	-.029	.246	-.044	.154	-.073	.015	.342	.154	-.121	-.063
DEPORTE EXTRAESCOLAR X&lt;t:4HS	-.005	.027	.005	-.031	-.070	-.006	.002	-.002	.075	.947	.006	.008	.015	-.018	.000	-.074	-.030	-.048	-.035
DEPORTE EXTRAESCOLCA X&gt;t:4HS	-.069	-.099	-.071	.020	.046	-.001	-.022	.050	-.044	.925	-.020	.034	.017	.013	.001	.093	.011	.039	.048
CALIDAD DE VIDA	.023	-.091	-.358	.075	-.021	.123	.013	-.004	.142	-.097	.654	.138	.171	-.011	-.044	-.067	-.009	.095	.006
AMIGOS	.070	.747	-.227	-.100	-.228	.024	-.121	.026	-.035	-.007	-.203	.017	.044	-.050	-.020	.105	-.020	-.045	-.057
FAMILIA	.082	.804	-.196	.026	-.167	.050	-.040	.062	-.003	.027	-.268	.051	.049	-.032	-.012	.082	-.055	.076	-.067
ESTUDIOS	.033	.819	-.143	.020	-.077	.046	-.089	-.048	.030	-.036	-.219	.062	.002	-.042	.007	.075	-.033	.033	-.153
EQUIVALENTE ESFÉRICO	.045	-.215	-.010	-.001	.895	.079	-.006	-.051	-.034	.042	-.040	-.053	.084	-.013	-.038	-.060	-.006	-.072	-.001
EQUIVALENTE ESFÉRICO D	.039	-.274	-.043	-.014	.886	.062	.004	-.070	.013	.033	-.042	-.031	.060	.052	.038	-.053	-.021	-.065	.000
EQUIVALENTE ESFÉRICO G	.036	-.180	-.005	-.012	.900	.014	.085	-.080	-.041	.077	-.010	-.042	.005	-.045	.014	-.054	-.021	.026	.028
ANTITIROGLOBULINA	-.060	.041	.055	.101	-.425	-.072	-.101	.009	-.298	.169	.308	-.006	.215	-.176	-.131	-.060	-.172	-.240	-.041
ANTIMICROSOMIAL	.039	.034	.274	.018	-.088	.036	-.009	.045	.012	.025	-.041	.726	.076	.046	.156	.029	-.154	.104	.078
ANTITRANSGLUTAMINASA TISULAR	.105	-.177	.362	.029	-.072	-.042	-.135	-.043	-.150	-.042	-.185	-.044	.269	-.130	-.013	.157	-.049	.017	.532
IAA2	.084	-.074	.156	-.055	-.010	.122	-.070	-.115	.129	-.085	.658	-.069	.007	.029	.026	-.035	.043	.265	-.042
ICA	.101	.029	.668	.107	-.019	-.054	-.150	-.069	-.050	-.054	.065	-.049	.101	.066	-.008	-.154	-.172	.328	.077
ICA	.172	.007	.661	.079	-.011	-.007	.035	-.037	-.094	-.076	.133	.445	.131	.070	.097	-.052	-.107	.156	.043
ANTIGAD UREA	.134	-.060	.035	-.039	-.035	.228	.078	.081	-.011	-.207	.367	.326	.107	-.057	-.046	.165	.048	.426	.118
UREA	-.021	-.023	-.361	-.008	-.041	-.049	.019	-.045	.038	-.060	-.226	-.071	.667	-.011	.010	.057	.085	-.065	.090
CREATININA	-.031	.321	-.522	.051	-.018	-.149	.024	.186	-.110	.082	-.105	-.075	.503	-.097	.087	-.150	.049	.008	.025
MICROALBUMINURIA	-.103	.231	.163	.171	.022	-.085	.083	.109	.468	-.079	-.235	-.294	.131	.075	-.002	.246	.013	.175	.155
SISTOLE	-.008	-.095	-.074	-.064	-.050	.025	.050	-.018	.936	-.014	.009	.017	.044	-.018	-.059	-.047	.000	.012	-.036
DIASTOLE	-.007	-.095	.031	-.054	-.021	.016	.056	-.042	.889	-.081	.044	.120	.052	.002	-.034	-.050	-.022	-.084	.047
TSH	.047	-.273	.325	.234	.011	-.035	.034	.068	.013	.127	.048	-.009	.089	.058	-.121	-.136	-.244	-.048	.361
T3	.118	-.052	.064	-.096	-.017	-.004	-.022	.064	.003	-.043	-.058	.054	.010	.043	.069	-.079	-.667	.025	.009
T4	-.092	.062	-.603	.068	-.001	-.034	-.054	.057	.055	.125	-.060	.073	.111	-.049	.178	.194	.171	-.105	-.128
CORTISOL	.056	.295	.170	-.011	.051	-.019	.055	-.056	-.224	-.132	-.021	.111	.546	.010	.131	.167	.231	.117	.106
HB	-.063	.014	.743	-.054	-.008	.126	.106	-.046	.070	-.031	.301	.115	.113	.050	-.044	-.012	-.025	.095	-.020
DR3	-.018	-.079	.062	.071	.017	.032	-.124	.133	.012	-.011	-.075	-.073	.033	.776	-.154	.084	-.061	.183	.005
DR4	.071	.079	-.264	.097	.052	-.013	-.010	.147	.115	.163	.013	-.063	.194	-.237	.003	-.065	.231	.062	.532
DQ2	-.087	-.005	.046	-.107	-.044	-.037	.142	-.092											

Se realiza un Análisis Discriminante para analizar si existen diferencias entre el grupo de la PID, la PIND, la PJD y la PJND en cuanto a su comportamiento con respecto a los factores del estudio, obteniendo los siguientes resultados:

**Lambda de Wilks del Ojo Derecho**

Contraste de las funciones	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 a la 3	,013	569,437	57	,000
2 a la 3	,125	273,036	36	,000
3	,860	19,881	17	,280

**Lambda de Wilks del Ojo Izquierdo**

Contraste de las funciones	Lambda de Wilks	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1 a la 3	,015	573,466	57	,000
2 a la 3	,134	272,145	36	,000
3	,865	19,693	17	,290

**Autovalores del Ojo Derecho**

Función	Autovalor	% de varianza	% acumulado	Correlación canónica
1	8,526 <sup>a</sup>	58,6	58,6	0,946
2	5,856 <sup>a</sup>	40,3	98,9	0,924
3	0,163 <sup>a</sup>	1,1	100,0	0,375

**Autovalores del Ojo Izquierdo**

Función	Autovalor	% de varianza	% acumulado	Correlación canónica
1	8,242 <sup>a</sup>	59,5	59,5	0,944
2	5,444 <sup>a</sup>	39,3	98,9	0,919
3	0,156 <sup>a</sup>	1,1	100,0	0,368

Se han empleado las 3 primeras funciones discriminantes canónicas en el análisis.

Fig 67: Tabla del análisis discriminante de los factores del estudio

Según la significación de la tabla de lambda de Wilks, existen dos funciones de clasificación adecuadas para los datos y para los grupos. La tabla de autovalores indica que el porcentaje de varianza explicado por las funciones conjuntamente es del 98,9%. Obteniéndose una capacidad discriminadora de las funciones que se reflejan en los siguientes gráficos:

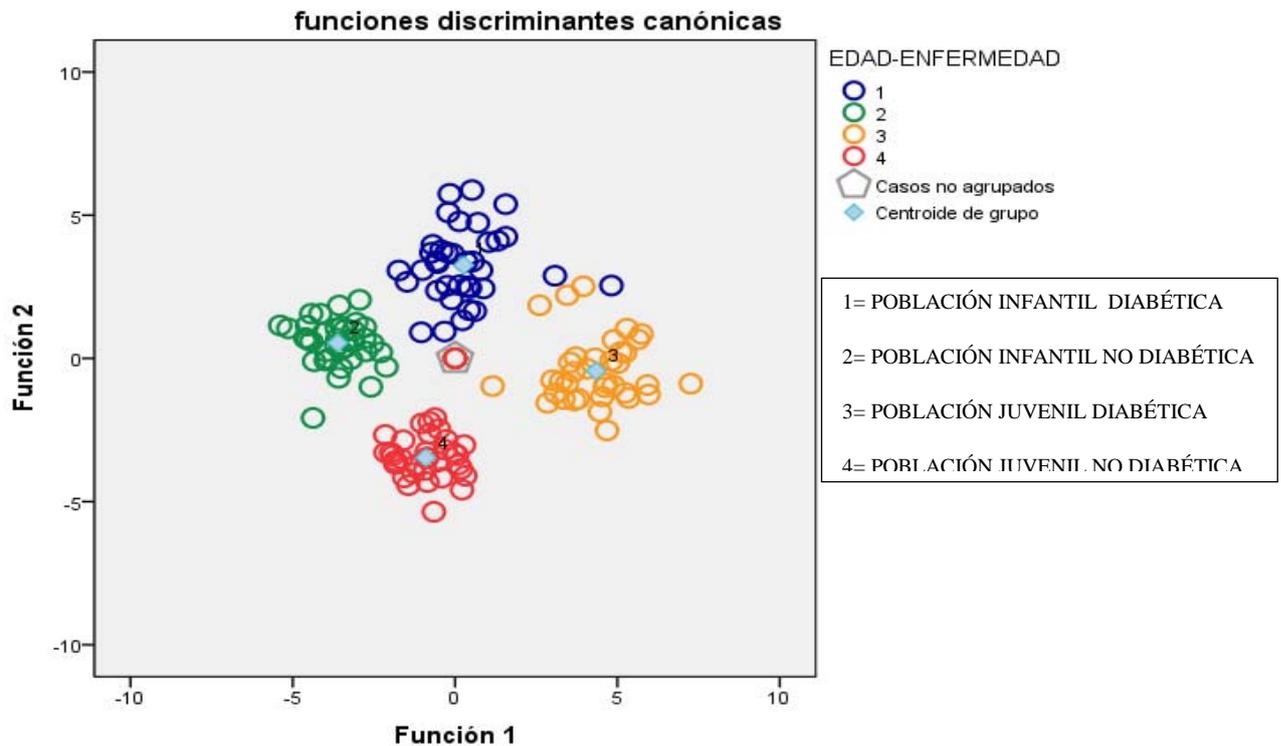


Fig 68 Gráfico de funciones discriminantes canónicas del ojo derecho

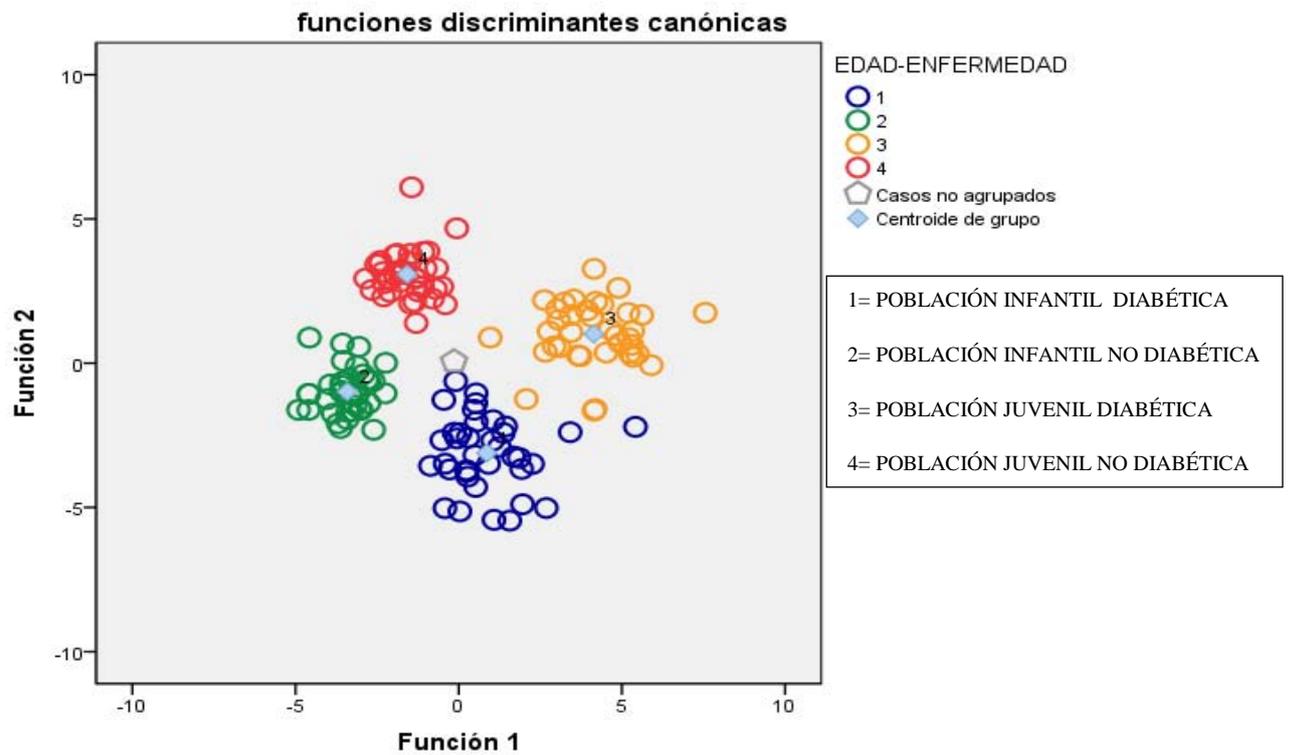


Fig 69: Gráfico de funciones discriminantes canónicas del ojo izquierdo

A continuación se analizan los objetivos principales y secundarios de este trabajo:

## ANALIZAR LA DIFERENCIA DEL ESPESOR MACULAR ENTRE LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL DIABÉTICA SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA RESPECTO A LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL NO DIABÉTICA

En este análisis se utiliza la T-Student con el objetivo de conocer si hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de la PID y la PIND y entre la PJD y la PJND, respecto al espesor macular y a cada uno de los sectores que constituyen la mácula.

La siguiente tabla muestra los resultados de este análisis en el OD y en el OI, no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas entre la PID y la PIND:

PID/PIND	FÓVEA	SSIM	SSEM	SNIM	SNEM	SIIM	SIEM	STIM	STEM	RT	FV3	FV6
OD	0,48	0,54	0,62	0,61	0,60	0,65	0,39	0,53	0,06	0,13	0,45	0,23
OI	0,57	0,62	0,99	0,28	0,64	0,90	0,79	0,28	0,64	0,45	0,26	0,89

Fig 70: Tabla de resultados de la T-Student del espesor de la mácula y del volumen macular entre la PID y PIND

La siguiente tabla es un resumen de los resultados del análisis del OD y del OI entre el grupo de la PJD y la PJND no habiéndose observado diferencias estadísticamente significativas. Excepto en la FÓVEA que se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa en ambos ojos:

PJD/PJND	FÓVEA	SSIM	SSEM	SNIM	SNEM	SIIM	SIEM	STIM	STEM	RT	FV3	FV6
OD	0,042	0,44	0,76	0,46	0,65	0,75	0,52	0,65	0,64	0,13	0,50	0,75
OI	0,019	0,62	0,88	0,51	0,66	0,50	0,65	0,59	0,82	0,059	0,23	0,92

Fig 71: Tabla de resultados de la T-Student del espesor de la mácula y del volumen macular entre la PJD y PJND

ESTUDIAR LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA Y EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES CON EL ESPESOR MACULAR EN LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL DIABÉTICA.

Se ha utilizado la Regresión Lineal Simple al estudiar la relación existente entre la HbA1C y el volumen del RT obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	312,616	1	312,616	0,53	0,4701
Residuo	20516,4	35	586,182		
Total (Corr.)	20829,0	36			

Fig 72: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	64,0058	1	64,0058	0,11	0,7462
Residuo	21043,9	35	601,254		
Total (Corr.)	21107,9	36			

Fig 73: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

Análisis de Regresión (PIND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	1650,16	1	1650,16	1,87	0,1804
Residuo	30911,0	35	883,172		
Total (Corr.)	32561,2	36			

Fig 74: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PIND

Análisis de Regresión (PIND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	818,384	1	818,384	1,26	0,2684
Residuo	22651,3	35	647,181		
Total (Corr.)	23469,7	36			

Fig 75: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PIND

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	344,353	1	344,353	0,39	0,5372
Residuo	31030,3	35	886,581		
Total (Corr.)	31374,7	36			

Fig 76: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	123,307	1	123,307	0,24	0,6242
Residuo	17663,9	35	504,684		
Total (Corr.)	17787,2	36			

Fig 77: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	117,703	1	117,703	0,29	0,5960
Residuo	14393,5	35	411,244		
Total (Corr.)	14511,2	36			

Fig 78: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJND

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	245,761	1	245,761	0,42	0,5196
Residuo	20329,9	35	580,855		
Total (Corr.)	20575,7	36			

Fig 79: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJND

No se ha obtenido una relación estadísticamente significativa entre la HbA1C y la variación del volumen del RT en el grupo de la PID, la PIND, la PJD y la PJND.

Se ha aplicado la Regresión Lineal Simple en el análisis de la relación existente entre la HbA1C y el volumen del FV3 obteniéndose los siguientes resultados:

<b>Análisis de Regresión (PID)</b>					
<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>GI</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón-F</b>	<b>Valor-P</b>
Modelo	0,000619647	1	0,000619647	0,04	0,8420
Residuo	0,537824	35	0,0153664		
Total (Corr.)	0,538443	36			

Fig 80: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

<b>Análisis de Regresión (PID)</b>					
<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>GI</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón-F</b>	<b>Valor-P</b>
Modelo	0,0109524	1	0,0109524	0,90	0,3500
Residuo	0,42715	35	0,0122043		
Total (Corr.)	0,438103	36			

Fig 81: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

<b>Análisis de Regresión (PIND)</b>					
<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>GI</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón-F</b>	<b>Valor-P</b>
Modelo	0,0517101	1	0,0517101	3,50	0,0699
Residuo	0,517609	35	0,0147888		
Total (Corr.)	0,569319	36			

Fig 82: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PIND

<b>Análisis de Regresión (PIND)</b>					
<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>GI</b>	<b>Cuadrado Medio</b>	<b>Razón-F</b>	<b>Valor-P</b>
Modelo	0,0511928	1	0,0511928	2,60	0,1157
Residuo	0,688532	35	0,0196723		
Total (Corr.)	0,739724	36			

Fig 83: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PIND

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,072862	1	0,072862	5,94	0,0200
Residuo	0,429257	35	0,0122645		
Total (Corr.)	0,502119	36			

Fig 84: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0536126	1	0,0536126	4,43	0,0425
Residuo	0,423214	35	0,0120918		
Total (Corr.)	0,476827	36			

Fig 85: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,00321894	1	0,00321894	0,20	0,6577
Residuo	0,5641	35	0,0161171		
Total (Corr.)	0,567319	36			

Fig 86: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJND

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0485796	1	0,0485796	0,09	0,7641
Residuo	18,584	35	0,530971		
Total (Corr.)	18,6326	36			

Fig 87: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJND

En este supuesto no se ha obtenido una significación estadística entre la HbA1C y la variación del volumen del FV3 en el grupo de la PID, PIND y PJND. Pero si se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre la HbA1C y la variación del volumen del FV3 en la PJD.

Se ha analizado con la Regresión Lineal Simple la relación existente entre la HbA1C y el volumen del FV6 obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,00363957	1	0,00363957	0,03	0,8686
Residuo	4,58479	35	0,130994		
Total (Corr.)	4,58843	36			

Fig 88: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0321773	1	0,0321773	0,22	0,6409
Residuo	5,0865	35	0,145329		
Total (Corr.)	5,11868	36			

Fig 89: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

Análisis de Regresión (PIND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,357925	1	0,357925	2,63	0,1141
Residuo	4,76937	35	0,136268		
Total (Corr.)	5,12729	36			

Fig 90 Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PIND

Análisis de Regresión (PIND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,146507	1	0,146507	0,76	0,3883
Residuo	6,71909	35	0,191974		
Total (Corr.)	6,8656	36			

Fig 91: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PIND

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,480172	1	0,480172	5,01	0,0317
Residuo	3,35414	35	0,0958325		
Total (Corr.)	3,83431	36			

Fig 92: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,887406	1	0,887406	2,57	0,1181
Residuo	12,0988	35	0,34568		
Total (Corr.)	12,9862	36			

Fig 93: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,00433669	1	0,00433669	0,04	0,8520
Residuo	4,29656	35	0,122759		
Total (Corr.)	4,3009	36			

Fig 94: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJND

Análisis de Regresión (PJND)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0879194	1	0,0879194	0,22	0,6386
Residuo	13,711	35	0,391742		
Total (Corr.)	13,7989	36			

Fig 95: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJND

No se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo con un 95% de confianza entre la HbA1C y la variación del volumen del FV6 en el grupo de la PID, la PIND y la PJND. Aunque se ha hallado una relación estadísticamente significativa en la PJD pero sólo en el OD.

En el análisis de la relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del RT de la PID se ha utilizado la Regresión Lineal Simple obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	9,78652	1	9,78652	0,02	0,8987
Residuo	20819,2	35	594,834		
Total (Corr.)	20829,0	36			

Fig 96: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	9,6057	1	9,6057	0,02	0,9003
Residuo	21098,3	35	602,808		
Total (Corr.)	21107,9	36			

Fig 97: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

Los análisis de regresión muestran que en la PID no hay una relación estadísticamente significativa con un 95% de confianza entre el volumen del RT y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Se ha obtenido los siguientes resultados con el mismo supuesto pero en la PJD:

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	4482,34	1	4482,34	5,83	0,0211
Residuo	26892,4	35	768,353		
Total (Corr.)	31374,7	36			

Fig 98: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	1693,18	1	1693,18	4,68	0,0432
Residuo	12662,7	35	361,69		
Total (Corr.)	14335,88	36			

Fig 99: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Los análisis de regresión indican que no puede descartarse una relación entre el volumen del RT y el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de la PJD, por tanto, existe una relación estadísticamente significativa con un 95% de confianza en ambos ojos.

En el estudio de la relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del FV3-en la PID se ha aplicado la Regresión Lineal Simple obteniéndose los siguientes resultados

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,000348153	1	0,000348153	0,02	0,8812
Residuo	0,538095	35	0,0153741		
Total (Corr.)	0,538443	36			

Fig 100: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,000497666	1	0,000497666	0,04	0,8430
Residuo	0,437605	35	0,012503		
Total (Corr.)	0,438103	36			

Fig 101: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

No se ha obtenido un resultado estadísticamente significativo en la PID.

Con el mismo supuesto se ha analizado la PJD obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0650752	1	0,0650752	5,21	0,0286
Residuo	0,437044	35	0,012487		
Total (Corr.)	0,502119	36			

Fig 102: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0539199	1	0,0539199	4,46	0,0419
Residuo	0,422907	35	0,0120831		
Total (Corr.)	0,476827	36			

Fig 103: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Los análisis de regresión indican la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del FV3 de ambos ojos en el grupo de la PJD.

La relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del FV6 se ha analizado mediante la Regresión Lineal Simple en la PID obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0118218	1	0,0118218	0,09	0,7654
Residuo	4,57661	35	0,13076		
Total (Corr.)	4,58843	36			

Fig 104: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PID

Análisis de Regresión (PID)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,080504	1	0,080504	0,56	0,4596
Residuo	5,03818	35	0,143948		
Total (Corr.)	5,11868	36			

Fig 105: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PID

No se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la DM con el volumen del FV6 en la PID.

La misma suposición ha sido estudiada en la PJD mediante la Regresión Lineal Simple tipo 1 obteniéndose los siguientes resultados:

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,613564	1	0,613564	6,67	0,0142
Residuo	3,22074	35	0,0920213		
Total (Corr.)	3,83431	36			

Fig 106: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OD en la PJD

Análisis de Regresión (PJD)					
Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,959022	1	0,959022	2,79	0,1037
Residuo	12,0272	35	0,343634		
Total (Corr.)	12,9862	36			

Fig 107: Tabla de resultados de la Regresión Lineal Simple del OI en la PJD

Los análisis de regresión indican la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del FV6 en el grupo de la PJD únicamente en el OD, ya que en el OI el resultado obtenido no ha sido estadísticamente significativo.

En el estudio de la relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y la HbA1C con la variación del espesor macular de la fovea entre el grupo de la PID y la PJD, se ha aplicado un análisis de Correlación Canónica para estudiar las relaciones que pudiesen existir entre los dos grupos de variables y su validez, obteniéndose los siguientes resultados:

Correlaciones Canónicas OD						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L	Valor-P
1	0,229613	0,47918	0,656302	27,1632	28	0,5094
2	0,148087	0,384821	0,851913	10,3375	13	0,6661

Fig 108: Tabla de análisis de la correlación canónica del OD

Correlaciones Canónicas OI						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L.	Valor-P
1	0,24087	0,490786	0,680354	24,8417	28	0,6364
2	0,103771	0,322136	0,896229	7,0666	13	0,8987

Fig 109: Tabla de análisis de la correlación canónica del OI

En los siguientes gráficos se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de evolución de la diabetes y la HbA1C con el espesor macular de la fovea de ambos ojos entre la PID y la PJD.

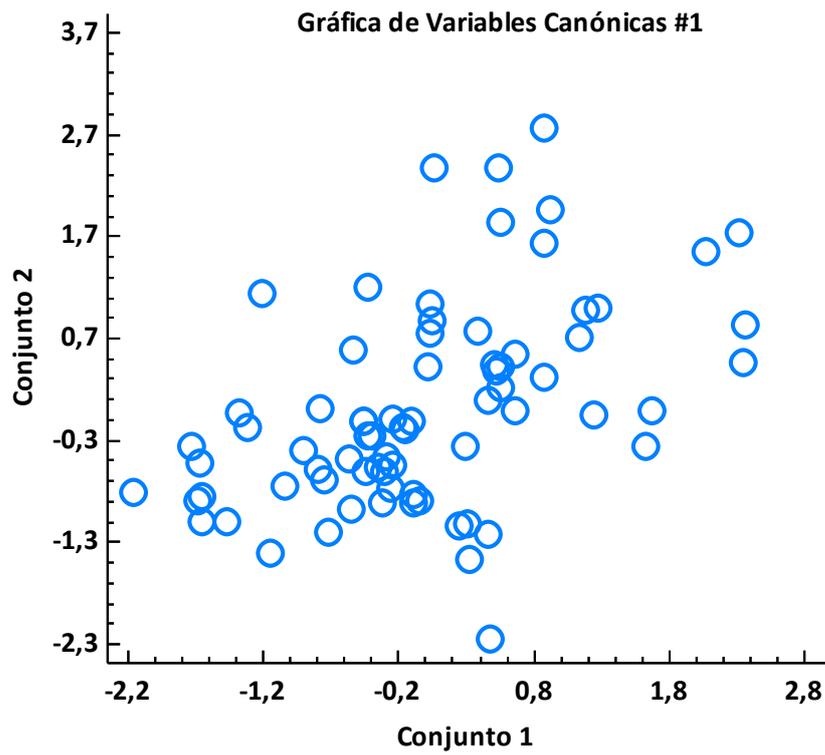


Fig 110: Gráfica de las variables canónicas del OD

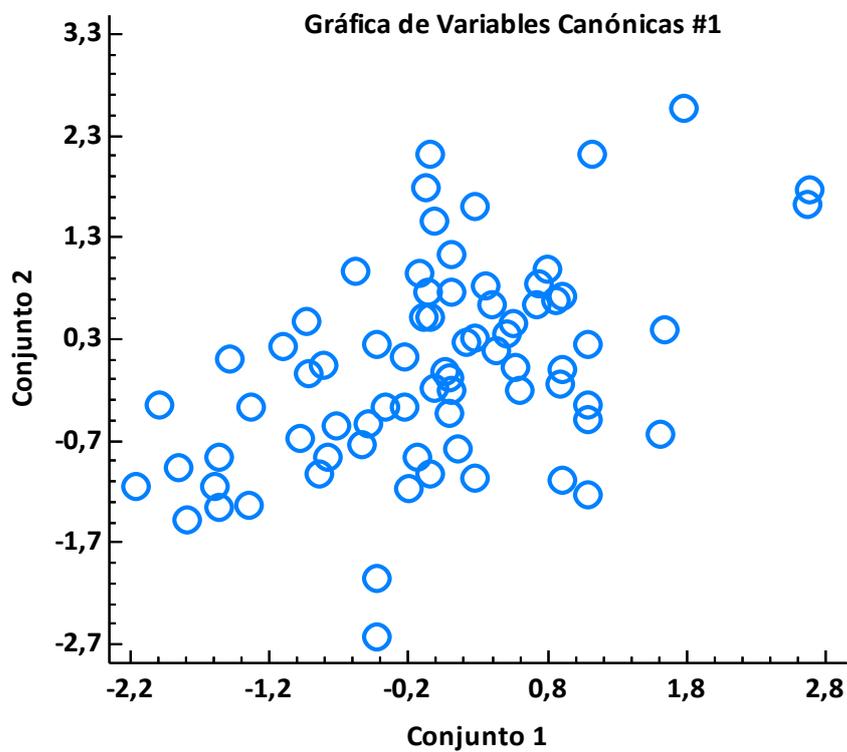


Fig 111: Gráfica de las variables canónicas del OI

EXAMINAR LA CORRELACIÓN EXISTENTE ENTRE EL SEXO, EDAD E ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON EL ESPESOR MACULAR EN LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL DIABÉTICA RESPECTO A LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL NO DIABÉTICA

En el estudio de esta suposición, se ha aplicado un análisis de Correlación Canónica, obteniéndose los siguientes resultados:

Correlaciones Canónicas OD						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L.	Valor-P
1	0,284184	0,533089	0,5838	74,2712	42	0,0016
2	0,124719	0,353155	0,815573	28,1333	26	0,3519
3	0,0682165	0,261183	0,931783	9,75036	12	0,6379

Fig 112: Tabla de análisis de la correlación canónica del OD

Correlaciones Canónicas OI						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L.	Valor-P
1	0,358783	0,598985	0,506483	93,8764	42	0
2	0,147916	0,384599	0,789879	32,5509	26	0,1755
3	0,0730037	0,270192	0,926996	10,4612	12	0,5756

Fig 113: Tabla de análisis de la correlación canónica del OI

Los siguientes gráficos demuestran que hay diferencias estadísticamente significativas, con un 95% de confianza entre el sexo, la edad y el IMC con el espesor macular de la fovea entre el grupo de la PID, la PIND, la PJD y la PJND tanto del OD como del OI:

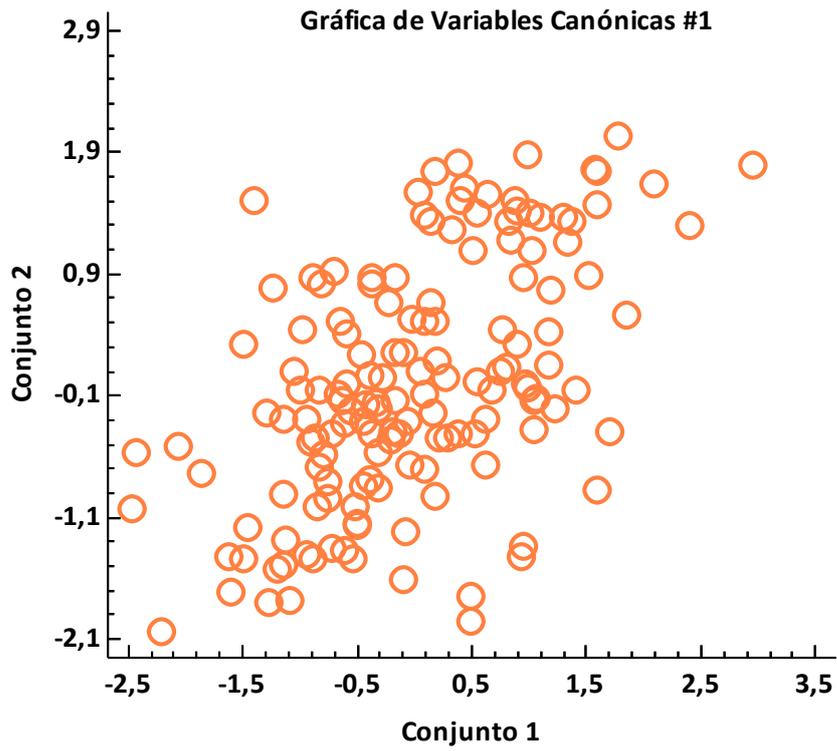


Fig 114: Gráfica de las variables canónicas del OD

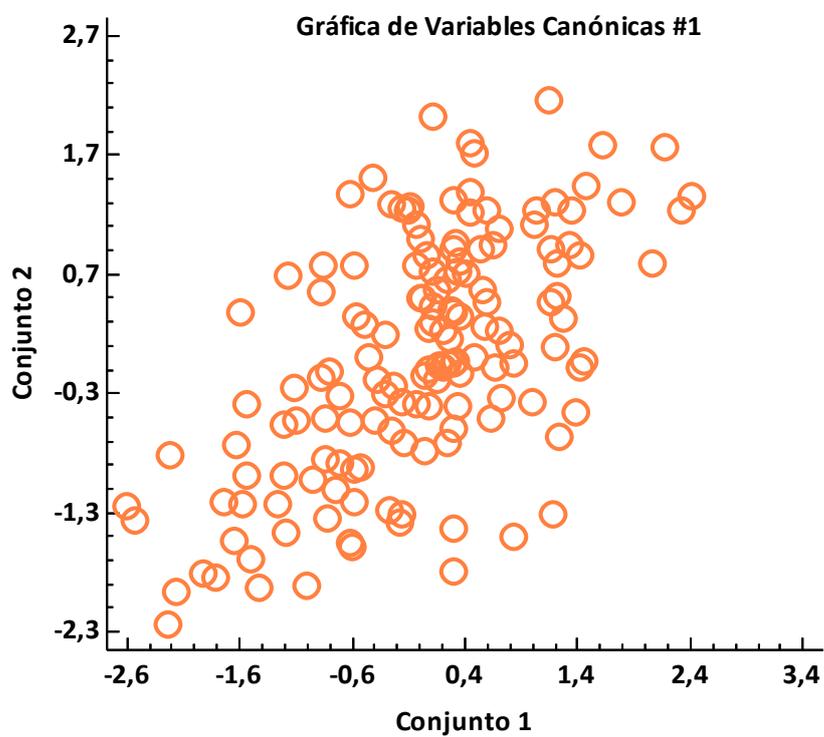


Fig 115: Gráfica de las variables canónicas del OI

IDENTIFICAR EL NEXO PREEXISTENTE ENTRE LA PRESIÓN INTRAOCULAR, LONGITUD AXIAL Y ESPESOR CORNEAL CON EL ESPESOR MACULAR EN LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL DIABÉTICA RESPECTO A LA POBLACIÓN INFANTIL Y JUVENIL NO DIABÉTICA

En el análisis de este supuesto, se ha aplicado el análisis de Correlación Canónica, obteniéndose los siguientes resultados:

Correlaciones Canónicas OD						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L.	Valor-P
1	0,210806	0,459136	0,667479	54,5734	42	0,0924
2	0,0943941	0,307236	0,845772	22,6132	26	0,6547
3	0,06607	0,257041	0,93393	9,22777	12	0,6834

Fig 116: Tabla de análisis de la correlación canónica del OD

Correlaciones Canónicas OI						
Número	Eigenvalor	Correlación Canónica	Lambda de Wilks	Chi-Cuadrada	G.L.	Valor-P
1	0,177438	0,421234	0,7072	46,7696	42	0,283
2	0,109451	0,330834	0,859753	20,3998	26	0,7722
3	0,0345802	0,185958	0,96542	4,75096	12	0,9658

Fig 117: Tabla de análisis de la correlación canónica del OI

Los siguientes gráficos confirman que no hay diferencias estadísticamente significativas con un 95% de confianza entre la PIO, la longitud axial y el espesor corneal con el espesor macular de la fovea entre el grupo de la PID, la PIND, la PJD y la PJND tanto del OD como del OI:

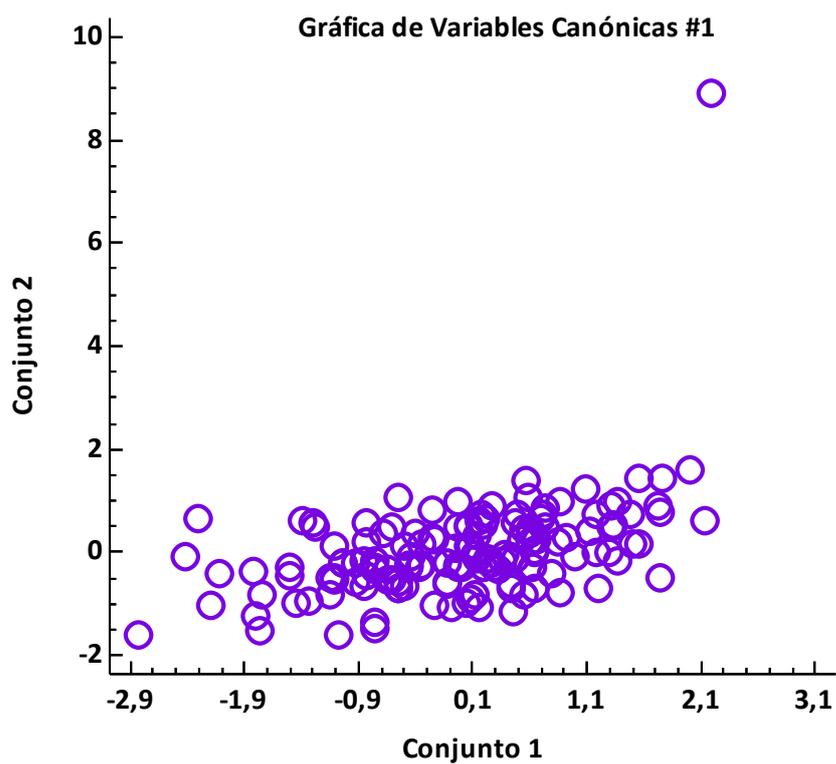


Fig 118 Gráfica de las variables canónicas del OD

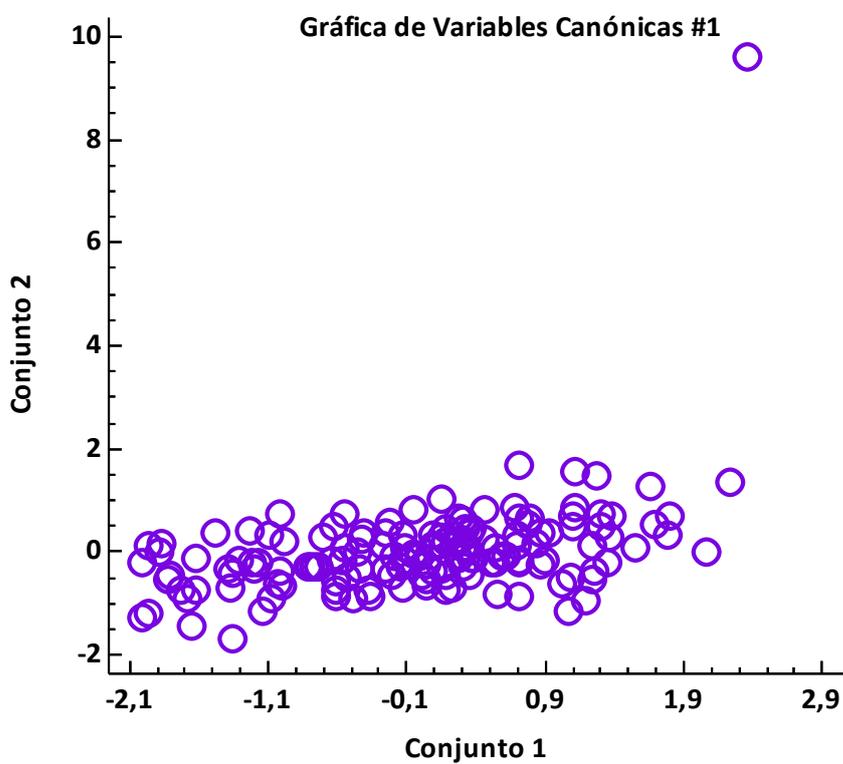


Fig 119: Gráfica de las variables canónicas del OI

## **7. DISCUSIÓN**



La DM es una de las principales causas de ceguera evitable en el mundo<sup>115,121</sup>, es una enfermedad que ocasiona alteraciones neuronales y vasculares en el organismo. La DM a nivel oftalmológico produce afectación de dos estructuras de gran importancia para la visión como son la mácula y el nervio óptico<sup>27,28,35,40,41,66,121-123</sup>.

La hiperglucemia mantenida en el tiempo es la responsable de la pérdida de fibras nerviosas<sup>38,39</sup> tanto a nivel macular como papilar, dichas alteraciones preceden a las lesiones vasculares de la RD<sup>20,37,70,72,125</sup>. Las alteraciones vasculares y neuronales retinianas que tienen lugar en la RD son debidas al tiempo de evolución de la enfermedad y al control metabólico de ésta<sup>124,126-138</sup>. Por tanto, la pérdida de células nerviosas retinianas es dependiente al grado de severidad de la RD<sup>26,67,71,73,74,94</sup>.

La OCT es una técnica inocua, de alta fiabilidad y fácil realización. Proporciona información anatómica y diagnóstica de la mácula y del nervio óptico tanto en estado fisiológico como patológico<sup>101,102,103,105,113,139-141</sup> de la población adulta<sup>82,97,106,107,111,142,143</sup>, juvenil<sup>12,109</sup> e infantil<sup>11,14,110,144,145</sup>.

## 7.1 DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Este trabajo ha analizado si existen o no alteraciones maculares en los sujetos diabéticos sin RD en la infancia y adolescencia respecto a sujetos sanos con las mismas características mediante una técnica de diagnóstico por imagen que es la OCT.

La muestra estudiada está constituida por 148 sujetos que están agrupados en dos grupos bien diferenciados: un grupo compuesto por 74 sujetos diabéticos sin RD y otro grupo formado por 74 sujetos sanos. Cada grupo se divide a su vez en 2 subgrupos: un subgrupo compuesto por 37 sujetos con edades comprendidas entre los 4 y 15 años y el otro subgrupo constituido por 37 sujetos cuyas edades oscilan entre los 15 y 25 años.

Al realizar el análisis factorial y discriminante de todas las variables que han sido analizadas en los sujetos que constituyen la muestra de este estudio, se han obtenido cuatro grupos de sujetos bien diferenciados por sus características clínicas, oftalmológicas y antropométricas. Es decir, se puede clasificar a un sujeto sin conocer a priori el grupo al cual pertenece si se estudian todas las características de que consta este estudio. Y mediante un análisis factorial y discriminante se puede agrupar al sujeto analizado en el grupo que le corresponde: PID, PIND, PJD o PJND

A continuación, se analizarán las características de los 4 grupos que forman este trabajo:

Al observar las edades de los 4 grupos, se puede advertir que no existen diferencias significativas entre el grupo de la PID y la PIND ( $p=0.63$ ) y sucede lo mismo al estudiar la PJD con la PJND ( $p=0.32$ ). Estos

resultados indican que los grupos que constituyen este estudio tienen unas características similares entre sí respecto a la edad.

Si se estudia el sexo de los grupos que componen este trabajo, se observa que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la PID y la PIND ( $p=0.25$ ). El mismo resultado se ha obtenido entre la PJD y la PJND ( $p=0.64$ ). Estos resultados muestran que los grupos tienen características similares respecto al sexo.

Si se examina la relación que puede existir con la HbA1C entre los grupos que componen este estudio, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre la PID y la PIND ( $p=0.00$ ) y entre la PJD y la PJND ( $p=0.00$ ). Estos resultados eran de esperar ya que la gran diferencia metabólica entre los grupos de sujetos diabéticos y no diabéticos es concretamente el valor de la HbA1C en sangre<sup>42,95,96</sup>.

Cuando se analiza el tiempo de evolución de la DM entre los 2 grupos de diabéticos, se halla una diferencia estadísticamente significativa entre la PID y la PJD ( $p=0.00$ ). Esta diferencia significativa puede ser clave cuando se analice la mácula, ya que, un mayor tiempo de evolución de la enfermedad va a estar relacionado con una mayor proporción de lesiones retinianas<sup>29,31,146-153</sup>.

Al observar el IMC entre los grupos de este estudio, se aprecia que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de

la PID con la PIND ( $p= 0.63$ ). Este resultado está indicando que estos grupos son similares respecto al IMC, pero no sucede lo mismo entre los grupos de la PJD con la PJND, porque entre estos grupos sí se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.03$ ). Esta diferencia significativa puede ser debida a los diferentes hábitos alimentarios existentes entre los grupos de la PJD y la PJND, al sedentarismo, al síndrome metabólico de la diabetes y al tratamiento crónico con insulina. Todos estos condicionantes favorecen la ganancia de peso en los sujetos diabéticos<sup>135,151,154-159</sup>.

El aumento del IMC en los sujetos diabéticos se ha relacionado con una peor calidad de vida, un deficiente control metabólico y un incremento del riesgo de las complicaciones secundarias a la DM<sup>155</sup>, especialmente de la neuropatía y retinopatía diabética<sup>151</sup>.

Bronson-Castain<sup>30</sup> y Cheung<sup>154</sup> et al. han estudiado la relación existente entre el aumento del IMC y la dilatación venosa retiniana. Y han observado que a mayor IMC se produce una mayor dilatación venosa retiniana.

La obesidad se caracteriza por tener un elevado IMC. La obesidad causa una alteración en la autoregulación de la microvascularización sistémica, provocando una rigidez y un aumento del espesor de la túnica íntima de las arterias especialmente de las carótidas y coronarias, favoreciendo de esta forma, la enfermedad arterioesclerótica vascular en la población adulta<sup>154</sup>. La obesidad infantil, por tanto, el elevado IMC es un factor de riesgo de la RD por favorecer la alteración de la microvascularización retiniana<sup>30,151,154,159,159</sup>.

Cuando se estudia la longitud axial entre los grupos de la PID con la PIND no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.47$  en OD y  $p=0.51$  en OI). Estos resultados indican que los grupos son similares entre sí respecto a la longitud axial del ojo. Pero no se puede decir lo mismo entre los grupos de la PJD con la PJND al haberse encontrado una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.02$  en ambos ojos). Esta diferencia puede ser debida a los cambios biomecánicos que se producen en el globo ocular en el contexto de una diabetes<sup>160-162</sup>, al retraso del crecimiento durante la DM<sup>157,163</sup> o al tiempo de evolución de la enfermedad<sup>160-162</sup>.

Al analizar la longitud axial entre los grupos de PID y PJD no se obtiene un resultado estadísticamente significativo ( $p=0.14$  en ambos ojos). Este resultado indica que ambos grupos tienen características similares respecto a la longitud axial, lo que podría ser debido a que la DM es una enfermedad metabólica que afecta a la velocidad de crecimiento y al desarrollo del individuo<sup>19,157,163-166</sup>. En cambio, si se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de la PIND y la PJND ( $p=0.00$  en ambos ojos), debiéndose a que el grupo de la PIND está todavía en fase de crecimiento y desarrollo, por tanto, todavía no ha adquirido la longitud axial definitiva<sup>164,167</sup>.

Cuando se analiza el espesor corneal entre los grupos de la PID y la PIND no se obtiene un resultado estadísticamente significativo ( $p=0.53$  en OD y  $p=0.37$  en OI). Lo mismo ha ocurrido entre los grupos de la PJD y la PJND ( $p=0.62$  en OD y  $p=0.32$  en OI). Sin embargo, no se puede obviar que aunque no existan diferencias estadísticamente significativas sí se ha observado como el espesor corneal es mayor en el grupo de los diabéticos.

Las explicaciones de este resultado pueden ser que: la hiperglucemia mantenida en el tiempo<sup>168,169</sup> altere el control de la hidratación corneal, produciendo una disminución de la permeabilidad endotelial y por tanto, un aumento del espesor corneal<sup>170,171</sup>. Que se produzca un fallo en la alteración de la bomba Na-K ATPasa causando un daño en el endotelio corneal con la reducción del número y tamaño celular obteniendo de esta forma, un aumento del espesor corneal<sup>171</sup>. Y que la edad, el IMC, y el síndrome metabólico de la DM alteren el espesor corneal produciendo su aumento<sup>160,168,172,173</sup>.

Al estudiar la relación existente entre la PID y la PJD con el espesor corneal no se obtiene una relación estadísticamente significativa ( $p=0.36$  en OD y  $p=0.75$  en OI). Este mismo resultado se ha obtenido entre la PIND y la PJND ( $p= 0.55$  en OD y  $p= 0.78$  en OI). Pero a pesar de no existir una significación estadística sí se observa como el espesor corneal es mayor en los grupos de la PID y la PIND que en los grupos de la PJD y la PJND, esta observación puede deberse al adelgazamiento periférico que se produce en la córnea con el transcurso de los años<sup>174-176</sup>.

Cuando se analiza la PIO entre los grupos de la PID y la PIND no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.53$  en OD y  $p=0.21$  en OI). Este mismo resultado se ha obtenido entre los grupos de la PJD y la PJND ( $p=0.47$  en OD y  $p=0.22$  en OI). A pesar de no existir una relación estadísticamente significativa se ha observado que la PIO es mayor en el grupo de los diabéticos que en los no diabéticos. Esta observación es concordante con el estudio “The Singapore Malay Eye Study”<sup>168,172</sup> y con los resultados obtenidos por Sahin<sup>160</sup> y Hennis<sup>177</sup> et al.

## 7.2 DISCUSIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MÁCULA

Si se observa detalladamente los valores medios de cada uno de los sectores de la mácula de cada uno de los grupos que constituyen este trabajo (Anexo 6), podemos exponer lo siguiente:

La Fóvea en los grupos de los diabéticos es de menor espesor que la de los grupos de los no diabéticos (Anexo 7). Este resultado podría indicar que el efecto de la hiperglucemia mantenida sobre la mácula produce una pérdida de células nerviosas, siendo este proceso conocido como NR<sup>35-41,71,74</sup>. La disminución del espesor macular en el grupo de los diabéticos precede a las lesiones vasculares de la RD, ya que en este caso, el grupo de los diabéticos no presenta ninguna manifestación de RD.

El resultado obtenido está en concordancia con los trabajos publicados por Bronson-Castain<sup>30</sup>, Bressler<sup>73</sup>, Van Dijk<sup>41</sup>, Cunha-Vaz<sup>179</sup>, Biallostowski<sup>71</sup>, y Schaudig<sup>80</sup> et al, que exponen que en la población diabética sin RD o con una mínima RD se produce una disminución del espesor macular por la pérdida de células nerviosas debido al trastorno metabólico de la DM<sup>93,178</sup>. Sanchez-Tocino<sup>20</sup>, Lattanzio<sup>23</sup>, Goebel<sup>72</sup> et al, y otros autores<sup>34,76,78-81,180</sup> defienden que el espesor macular de los diabéticos es mayor que el de los sujetos control por el efecto de la DM.

Los sectores maculares SSIM, SNIM, SIIM y STIM tienen un menor espesor en el grupo de la PJD que en la PJND (Anexo 6). Esta observación podría indicar que la DM produce una alteración neuronal en la mácula a pesar de que no exista una evidencia oftalmoscópica de RD<sup>35-39,41</sup>. La pérdida de células nerviosas se produce desde el centro hacia la periferia, lo que podría explicar este hallazgo<sup>30,37,40,41,70,71,77</sup>.

Los sectores maculares SSEM, SNEM, SIEM, STEM en el grupo de los diabéticos tienen un espesor mayor que en el grupo de los no diabéticos (Anexo 6). Este resultado estaría de acuerdo con Fritsche<sup>78</sup>, Sanchez-Tocino<sup>20</sup>, Goebel<sup>72</sup> et al y otros autores<sup>23,34,77,79-81,180</sup> que defienden que los sujetos diabéticos tienen un espesor macular de mayor tamaño que los sujetos control. Una posible explicación de esta observación podría ser que no ha transcurrido el tiempo suficiente de hiperglucemia mantenida para que se produjesen las lesiones de la NR<sup>35</sup>, pero sí podría haberse producido una pequeña alteración de la barrera hematorretiniana que explicase el aumento del espesor macular en la periferia<sup>31,33,63,66,122,181</sup>.

Cuando se han examinado los sectores de la mácula, se ha advertido que el sector de mayor espesor en todos los grupos que componen este estudio es el SSIM y el sector de menor espesor es el STEM (Anexo 6), estos datos coinciden con los publicados en la literatura científica (Anexo 8)<sup>11,12,16,81,105-107,182</sup>.

Una observación a resaltar es que en todos los grupos que constituyen este estudio los sectores STIM y STEM tienen un espesor menor que los sectores SNIM y SNEM (Anexo 8)<sup>11,16,73,107</sup> coincidiendo esta observación con los trabajos de “Sydney Childhood Study”<sup>11</sup>, Huynh<sup>12,109</sup>, Chan<sup>107</sup>, El-Dairi<sup>14</sup> et al. Y que los sectores SSIM y SSEM tienen un espesor mayor que los sectores SIIM y SIEM (Anexo 8)<sup>11,16,20,107,114</sup>.

Una consideración interesante es que los sectores SSIM, SSEM, SNIM, SNEM, STIM y STEM tienen un espesor mayor en el grupo de

sujetos con edad juvenil que en los sujetos con edad infantil (Anexo 6). Este resultado coincide con el grupo de trabajo de Chopovska et al<sup>183</sup> Huynh<sup>11,12</sup>, El-Dairi<sup>14</sup>, Chan<sup>107</sup> Huang<sup>114</sup> et (Anexo 8) pero no con Alamouti<sup>184</sup> Gupta<sup>185</sup> y Erikson et al.<sup>186</sup> que defienden que con la edad se produce una pérdida de células nerviosas y por tanto, una disminución fisiológica del espesor macular.

Si se examina detalladamente los valores medios de cada uno de los volúmenes de la mácula de cada uno de los grupos que constituyen este trabajo, se podrá observar que:

Los volúmenes del RT son menores en el grupo de sujetos diabéticos que en los no diabéticos (Anexo 9). Al igual que ocurre con la fovea, el RT tiene un menor espesor en los sujetos diabéticos pudiendo estar determinado por la pérdida de células nerviosas en la retina por la NR en el contexto de una DM sin RD. Esta observación coincide con los resultados de los trabajos publicados de Bronson-Castain<sup>30</sup>, Biallosterski<sup>71</sup>, Bressler<sup>73</sup>, Oshitari<sup>67</sup>, Nilsson<sup>94</sup> et al. Pero está en controversia con los trabajos de Fritsche<sup>78</sup>, Sanchez-Tocino<sup>20</sup>, Goebel<sup>79</sup>, Schaudig<sup>80</sup> et al que exponen que en los diabéticos se produce un aumento del espesor macular respecto a los sujetos sanos.

Los volúmenes del FV3 son menores en el grupo de sujetos diabéticos que en el grupo de sujetos no diabéticos (Anexo 9). Este dato estaría a favor de que en la DM se produce una pérdida de células nerviosas en la mácula, y por tanto una disminución del espesor macular como consecuencia de la NR, con lo que coincidiríamos con

Biallostowski<sup>71</sup>, Dijk<sup>40,41</sup>, Asefzadeh<sup>74</sup> et al. Este resultado coincide con los resultados obtenidos en la fovea y en el RT.

Los volúmenes del FV3 son mayores en el grupo de sujetos en edad juvenil que en el grupo de edad infantil (Anexo 9). Este hallazgo es similar al obtenido por Chopovska<sup>183</sup> pero no, con Alamouti<sup>184</sup> Gupta<sup>185</sup> y Erikson<sup>186</sup> et al, porque para ellos se produce una pérdida fisiológica de las células nerviosas a lo largo del tiempo independientemente de que hayan otros factores que puedan acelerar la apoptosis neuronal en la retina como son el aumento de Glutamato y la Angiotensina II<sup>35,38,39</sup>.

Los volúmenes del FV6 son mayores en el grupo de sujetos diabéticos que en el grupo de sujetos no diabéticos (Anexo 9), Esta observación coincide con los trabajos de Fritsche<sup>78</sup>, Sanchez-Tocino<sup>20</sup>, Goebel<sup>72,79</sup>, Sugimoto<sup>34</sup>, Schaudig<sup>80</sup> et al y otros autores<sup>23,77,81,180</sup> que exponen que un deficiente control metabólico de la DM puede causar alteraciones retinianas, concretamente un aumento del espesor macular, que puede evolucionar a un EM si se rompe la barrera hematorretiniana.

El volumen del FV6 es mayor en el grupo de sujetos en edad juvenil que en el grupo de edad infantil. Este hallazgo es similar al obtenido por Chopovska<sup>183</sup> Pero está en desacuerdo con Alamouti<sup>184</sup>, Gupta<sup>185</sup>, y Erikson<sup>186</sup> et al. que defienden que con el paso del tiempo se produce una pérdida neuronal, produciéndose una disminución del espesor macular de forma fisiológica.

### 7.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La mácula está determinada por factores genéticos<sup>15,16,139,187,191</sup> (raza, sexo), biométricos<sup>11,19,189,191</sup> (IMC, edad) y oftalmológicos<sup>190,191</sup> (longitud axial). Hay enfermedades que pueden modificar el espesor de la mácula como son: las enfermedades metabólicas destacando la DM<sup>20,34,66,67,71-75,81,94,135</sup>, las neurológicas como la Esclerosis Múltiple<sup>192,193</sup> y Parkinson<sup>194,195</sup> y las oftalmológicas como el Glaucoma<sup>108,196-198</sup> y Retinosis Pigmentaria<sup>199-202</sup>.

La DM es un trastorno metabólico que produce alteraciones vasculares y neuronales<sup>30,34-36,39,92,178</sup>. Esta tesis tiene como objetivo conocer si en el contexto de la DM el espesor macular está disminuido por las alteraciones que provoca la hiperglucemia crónica en el tiempo en una estructura oftálmica tan importante para la visión como es la mácula.

En el análisis de la variación del espesor macular entre el grupo de la PID y la PIND no se ha establecido una relación estadísticamente significativa entre los 9 sectores de la mácula ni entre los volúmenes maculares de estos dos grupos. Una de las posibles explicaciones de este resultado puede ser que ambos grupos presentan unas características muy similares entre sí como la edad, el sexo, el IMC, la longitud axial, el espesor corneal y la PIO. Y otra similitud entre estos grupos es que los valores de los sectores de los espesores de la mácula y los volúmenes maculares son similares entre sí y además están dentro del rango de la normalidad para su edad<sup>11</sup>.

Pero la gran diferencia que existe entre estos dos grupos es la existencia o no de la DM, concretamente el nivel de la HbA1C en sangre y el tiempo de evolución de la enfermedad.

El grupo de la PID tiene un nivel de la HbA1C media de 8.23 mg/dl mientras que el grupo de la PIND es de 5.74 mg/dl. Esta marcada diferencia en la HbA1C es clave en la producción de las alteraciones maculares<sup>123,124,126,132,135</sup> pero a su vez necesita un tiempo de evolución de la DM para que puedan aparecer las lesiones retinianas.

En el grupo de la PID el tiempo de evolución medio de la enfermedad es de 3.19 años. Siendo un tiempo de evolución escaso para la presentación de lesiones retinianas<sup>30,138,148,149,152,166,203-205</sup>, lo que podría explicar el porqué no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de la PID y PIND al estudiar la mácula.

Aunque no exista una relación estadísticamente significativa en el espesor macular entre el grupo de la PID y la PIND, no se puede olvidar el resultado de que el espesor de la Fóvea y el volumen macular del RT son menores en el grupo de la PID que en el PIND. El dato del espesor foveal está en total concordancia con Oshitari<sup>67</sup> et al, que describieron que en un grupo de sujetos diabéticos sin RD con un tiempo de evolución medio de 4.4 años el espesor foveal era menor que en el grupo control.

Cuando se ha analizado la variación del espesor macular entre el grupo de la PJD y la PJND no se ha obtenido una relación estadísticamente significativa entre los sectores internos y externos de la mácula ni entre los volúmenes maculares de estos dos grupos. Pero sí se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa en la FÓVEA de ambos ojos (p=0.042 en OD y p=0.019 en OI).

La Fóvea es el primer sector de la mácula que se afecta en la DM por la pérdida de células nerviosas retinianas causando una disminución del espesor macular<sup>35-37,41</sup>. La disminución del espesor macular objetivada mediante la OCT<sup>30,38,39,40,41,67,68,70,71,88,94</sup>, es consecuencia de la apoptosis de las células nerviosas<sup>38,39</sup>, concretamente de la capa interna de la retina<sup>37,41,71,88</sup>. Este proceso es conocido como NR y precede a las lesiones vasculares de la RD<sup>30,36,37,39,67,68,69,70</sup>.

La existencia de la relación estadísticamente significativa de la Fóvea entre los grupos PJD y PJND es un resultado que corrobora la hipótesis de la NR de Van Dijk<sup>40</sup>, Park<sup>70</sup>, Oshitari<sup>67</sup>, Biallostowski<sup>71</sup> et al. Estos autores defienden que la disminución del espesor macular en los sujetos diabéticos sin RD se produce como consecuencia de la apoptosis de las células nerviosas retinianas en el contexto de una DM.

El proceso de la NR ha estado favorecido en el grupo de la PJD por dos características concretas: la HbA1C y el tiempo de evolución de la DM. En este grupo el nivel de la HbA1C media ha sido de 8.51 mg/dl, existiendo un control metabólico inadecuado de la enfermedad<sup>95,133,135,146,166,206-208</sup>, que ha propiciado la aparición de agentes neurotóxicos como son el Glutamato y la Angiotenina II en la retina, que favorecen el proceso de la NR y de la RD<sup>26,38</sup>. Y el tiempo de evolución de la DM en el grupo de la PJD ha sido de 10.95 años, pudiendo ser el tiempo transcurrido suficiente para que puedan aparecer los primeros signos de las lesiones retinianas por el efecto de la hiperglucemia mantenida<sup>35,36,37,41,53,68,115,124,126,131,135,137,148,149,152,203-206,209</sup>.

La FÓVEA es el primer sector de la mácula en el grupo de la PJD que se afecta por la NR en el contexto de una DMI sin RD.

Uno de los objetivos secundarios de este proyecto es valorar el efecto de la HbA1C y el tiempo de evolución de la DMI con el volumen macular de los 4 grupos que componen este estudio.

Cuando se analiza la relación existente entre la HbA1C y los volúmenes maculares de los 4 grupos se obtienen los siguientes resultados:

Si se estudia la relación existente entre la HbA1C y el volumen del RT de los 4 grupos que constituyen este estudio, no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

Este resultado está en concordancia con Wiemer<sup>210</sup> et al, al demostrar que en los sujetos sanos, la hiperglucemia en un momento dado no produce alteraciones en el espesor macular sino que ocasiona una pequeña modificación en la refracción del sujeto que se corrige al volver al estado de normoglucemia. Se coincide con este autor, porque los sujetos estudiados en este proyecto no tienen una RD, por tanto, la estructura anatómica macular está intacta y no es susceptible a las variaciones de la hiperglucemia.

Si se examina el vínculo existente entre la HbA1C y el volumen del FV3 de los grupos PID, PIND y PJND no se establece un resultado estadísticamente significativo.

En cambio, entre la HbA1C y el volumen del FV3 de la PJD se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.02$  en OD y  $p=0.04$  en OI). Este resultado podría haberse obtenido porque la arquitectura macular de la PJD ha sufrido modificaciones, ya que con el transcurso de los años y las variaciones de una hiperglucemia mantenida (adolescencia, crisis glucémicas)<sup>53,123,126-129,166,209</sup> se han podido producir

alteraciones maculares como la pérdida de células nerviosas<sup>30,35,36,37,38,41,67,68,69,70,71,74,88</sup>.

El volumen de VF3 es el primer volumen macular afectado por la hiperglucemia mantenida en la PJD.

Si se estudia la relación existente entre la HbA1C y el volumen del FV6 de los grupos PID, PIND y PJND no se obtiene un resultado estadísticamente significativo.

Sin embargo, entre la HbA1C y el volumen del FV6 de la PJD se obtiene una diferencia estadísticamente significativa pero sólo en el OD ( $p=0.03$ ). Una de las posibles explicaciones de este resultado es que las lesiones que se producen en la retina en el contexto de una DM suceden en el tiempo de forma asimétrica y progresiva<sup>42,54</sup>, de ahí la significación estadística solamente del OD. Los posibles factores desencadenantes de esta asimetría pueden ser: la hipoxia retiniana y la alteración del endotelio vascular<sup>211-213</sup>.

Un dato relevante es la afectación monocular del volumen del FV6 en la PJD. Esta alteración unilateral puede deberse a que no ha transcurrido el tiempo suficiente de hiperglucemia mantenida para que la afectación nerviosa se produzca por igual en las dos máculas<sup>53,115,124,135,148,149,152,203-206,209</sup>. Y que la pérdida de las células nerviosas en el proceso de la NR sea desde el centro hacia la periferia<sup>70,71,74</sup>, lo que explicaría la afectación binocular del FV3 y la monocular del VF6.

El volumen del VF6 está afectado en el grupo de la PJD de modo progresivo y asimétrico en el tiempo, con este resultado se puede corroborar la afectación de la mácula del centro hacia la periferia.

Cuando se analiza la relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y los volúmenes maculares de los 2 grupos diabéticos se obtienen los siguientes resultados:

Si se analiza la relación existente entre el tiempo de evolución de la DM y los volúmenes del RT, FV3 y FV6 en el grupo de la PID, no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa. Este resultado era esperable en el grupo de la PID, por el escaso tiempo de evolución de la enfermedad que es de 3.19 años, no habiendo transcurrido el tiempo suficiente de hiperglucemia mantenida para que puedan aparecer las lesiones nerviosas y vasculares de la DM en la mácula<sup>35,36,53,123,124,126,131,135,138,149,152,209</sup>. El volumen del RT y FV3 macular son menores en el grupo de la PID sin RD que en la PIND.

Si se analiza el nexo existente entre el tiempo de evolución de la DM y los volúmenes del RT y FV3 macular en el grupo de la PJD se obtiene un resultado estadísticamente significativo ( $p=0.02$  en OD y  $p=0.04$  en OI para ambos volúmenes).

Este resultado coincide con los trabajos de Barber<sup>35,36</sup>, Van Dijk<sup>40,41</sup>, Verma<sup>37</sup> et al, y otros autores<sup>66,67,69,70,92</sup> que exponen que en la mácula sin RD primero se manifiestan las lesiones neuronales con la disminución del volumen macular por la NR y después aparecen las lesiones vasculares de la RD por la rotura de la barrera hematorretiniana.

El grupo de la PJD tiene una disminución del volumen RT y FV3 macular respecto al grupo de la PJND con significación estadística. Este

resultado puede ser consecuencia de la apoptosis de las células retinianas por la exposición a una hiperglucemia crónica durante 10.95 años. Este período de tiempo puede haber sido lo suficientemente prolongado para que puedan aparecer las alteraciones maculares<sup>30,35,36,37,38,39,40,41,53,67,70,88,123,124,126,131,135,138,149,152,209</sup>.

Si se analiza el vínculo existente entre el tiempo de evolución de la DM y el volumen del FV6 macular en el grupo de la PJD sólo se halla un resultado estadísticamente significativo en el OD ( $p=0.01$ ).

Este dato es importante, por la afectación estadística monocular del OD. La DM es una enfermedad sistémica multiorgánica que puede presentar un curso evolutivo y asimétrico en el tiempo respecto a las lesiones producidas en el organismo<sup>211-213</sup>. Un factor a considerar es el tiempo de evolución de la enfermedad en el grupo de la PJD, porque puede haber sido insuficiente el tiempo de exposición a la hiperglucemia mantenida, para la afectación de las estructuras oftalmológicas por igual, hecho que explicaría la afectación monocular significativa del volumen del FV6<sup>53,115,124,135,148,149,152,203-206,209</sup>. Además, este resultado sugiere que la afectación macular se produce por la pérdida de células nerviosas desde el centro hacia la periferia<sup>71</sup>, de ahí la afectación unilateral del volumen VF6.

El tiempo de evolución de la DM es un factor modificador de los volúmenes maculares en el grupo de los sujetos diabéticos.

Cuando se estudia la relación que puede existir entre la HbA1C y el tiempo de evolución de la DM con la variación del espesor macular de la fovea entre el grupo de la PID y la PJD, no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa.

Este resultado puede ser debido porque ambos grupos tienen unas características muy similares entre sí: los sujetos diabéticos de este estudio no presentan ningún signo oftalmoscópico de RD, los valores de los espesores maculares del grupo de la PID y la PJD han sido objetivados mediante la OCT<sup>11,18,30,35-39,41,53,67,68,88,123,124,126,131,135,138,149,152</sup> y son muy parecidos entre sí al encontrarse dentro de la normalidad para su rango de edad<sup>11,12,16,17,76,97,103,106,107,109,214</sup>.

A pesar de que ambos grupos tienen una HbA1C > 8.20 mg/dl, por tanto, un deficiente control metabólico que pueda favorecer la aparición de las lesiones por la DM<sup>74,124,132,149, 203,204</sup>, puede que no haya transcurrido el suficiente tiempo de evolución de la enfermedad, siendo en el grupo de la PID de 3.19 años y en la PJD de 10.25 años, para que aparezcan las diferencias que permitan establecer una relación entre la HbA1C y el tiempo de evolución de la DM con la variación del espesor macular de la fóvea entre el grupo de la PID y la PJD.

Uno de los objetivos secundarios de este proyecto es valorar el efecto del sexo, la edad y el IMC con el espesor macular de la fóvea entre los grupos que componen este estudio.

Cuando se analiza la relación existente entre el sexo, la edad y el IMC con la variación del espesor macular de la fóvea en el grupo de la PID y la PJD respecto al grupo de la PIND y la PJND, se establece una relación estadísticamente significativa ( $p=0.00$ ).

El espesor de la mácula es dependiente del sexo del sujeto<sup>11,12,16,67,81,106,114,139,149,182,187,188,191</sup>. Y es mayor en el sexo masculino

que en el femenino (Anexo 10)<sup>11,12,182,187,188</sup>. En este estudio sólo se ha podido corroborar este dato en los espesores maculares del SNIM y SIIM. En el resto de sectores y volúmenes maculares no se ha podido corroborar esta observación (Anexo 10).

El espesor de la mácula es dependiente de la edad, porque con el transcurso de los años se produce una pérdida fisiológica de las células nerviosas<sup>139,182,184-186,215,216</sup>. Esta pérdida neuronal en el grupo de los sujetos diabéticos está favorecida por el efecto de la NR como consecuencia de la hiperglucemia mantenida y del tiempo de evolución de la enfermedad.

En este estudio se ha observado que el espesor macular de la fovea y del volumen macular del RT son menores en el grupo de la PJD que en la PID, coincidiendo esta observación con Alamouti<sup>184</sup> et al. que defienden que con el transcurso del tiempo se produce una pérdida fisiológica de las células nerviosas en la mácula. Pero se ha observado, que el volumen VF3 y VF6 macular son mayores en la PID que en la PJD coincidiendo esta apreciación con Chopovska et al<sup>183</sup> que defiende que en la población adulta el espesor macular es mayor que en la población infantil. Estas observaciones estarían en concordancia con la teoría de que la pérdida de células nerviosas se inicia y progresa del centro de la mácula hacia la periferia<sup>30,37,40,41,70,71,77</sup>.

El espesor de la mácula está influido por el IMC<sup>135,151,154-159,219</sup>. Existe una relación entre el elevado IMC y el inadecuado control metabólico de la DM<sup>163</sup>. El grupo de la PJD tiene un IMC mayor que el resto de los grupos que componen este estudio. Esta observación puede ser explicada por los diferentes hábitos alimentarios que existen entre los grupos, la actividad física que realizan los sujetos, los efectos del síndrome metabólico de la DM y el tratamiento con insulina en los sujetos diabéticos<sup>135,151,154-159</sup>.

El IMC puede condicionar las futuras alteraciones de la microcirculación retiniana<sup>154</sup> favoreciendo la aparición de las lesiones nerviosas y vasculares en la mácula<sup>135,149,154,157,219</sup> de los sujetos diabéticos.

El SEXO, la EDAD y el IMC influyen de manera estadísticamente significativa en el espesor macular de la fóvea.

Uno de los objetivos secundarios de este proyecto es valorar el efecto de la PIO, la longitud axial y el espesor corneal con el espesor macular foveal entre los 4 grupos que componen este estudio.

Cuando se examina la relación existente entre la PIO, la longitud axial y el espesor corneal con el espesor macular foveal no se obtiene un resultado estadísticamente significativo.

La PIO produce una disminución del espesor macular por la pérdida de células ganglionares sí existe un gran daño glaucomatoso por el aumento constante de la PIO en el nervio óptico<sup>113,141,196,197,220-226</sup>. Los cuatro grupos de este estudio tienen los valores de la PIO dentro de la normalidad, por tanto, no tienen una afectación glaucomatosa del nervio óptico ni se ha producido la pérdida correspondiente de células nerviosas en la mácula.

La longitud axial produce alteraciones en el espesor macular, ya que a mayor longitud axial se produce una disminución del espesor macular<sup>227-229</sup>. Los cuatro grupos de este estudio tienen una longitud axial dentro del rango de la normalidad, porque los sujetos con más de 3 D de hipermetropía, miopía o astigmatismo (medida a partir de la cual se puede

afectar el espesor macular por la longitud axial) no han sido incluidos en este proyecto.<sup>161,188,230-233</sup>

El espesor de la córnea no influye directamente en el espesor de la mácula<sup>234,235</sup>, pero sí afecta directamente al espesor de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico en el glaucoma<sup>236-240</sup>. Está descrito por Sahin<sup>160</sup>, Daniel<sup>168</sup>, Akinci<sup>169</sup>, Hennis<sup>177</sup> y Muir<sup>241</sup> et al. y otros autores<sup>242</sup> que el espesor corneal es mayor en los sujetos diabéticos que no diabéticos, convirtiéndose el aumento del espesor corneal en un factor protector contra el glaucoma, pero no en un factor modificador del espesor macular. En este estudio, se ha observado que los sujetos diabéticos tienen un espesor corneal mayor que los sujetos control, aunque no existe una relación estadísticamente significativa.

La PIO, la LONGITUD AXIAL y el ESPESOR CORNEAL no influyen de manera estadísticamente significativa en el espesor macular de la fovea.

## 7.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la realización de este proyecto han participado todos los pacientes con DMI del área 2 de la Comunidad Valenciana que cumplían los criterios de inclusión. El tamaño de la muestra del grupo de los diabéticos ha estado limitado por la prevalencia de la DMI en la Comunidad Valenciana que es del 0.2%.

Por tanto, el subgrupo de diabéticos en edad infantil ha estado constituido por 37 sujetos y el subgrupo de diabéticos comprendidos en edad juvenil ha sido de 37 sujetos.

Una limitación en este estudio ha sido la recopilación de los datos del espesor macular con el Stratus OCT 4.07 (132) Carl Zeiss Meditec Inc. Porque con las nuevas versiones de OCTs (3D OCT-1000® de Topcon o CIRRUS™ HD-OCT® de Zeiss) se podría haber cuantificado el espesor de cada una de las capas de la retina que constituyen la mácula, analizando de esta forma, cuál es la capa que primero se afectaría en la NR en el contexto de una DM sin RD.

# **8. ESTRATEGIAS DE FUTURO**



Las líneas de continuidad de este trabajo pueden estar orientadas a la investigación, al diagnóstico precoz y al tratamiento de los sujetos diabéticos sin RD.

Una de las líneas de continuidad de este estudio, sería analizar el espesor macular con la nueva generación de OCTs, estudiando el espesor de cada una de las capas de la mácula, para conocer cuál es la capa de la mácula que primero se afecta en el proceso de la Neurodegeneración en el contexto de una DM sin RD.

Otra posible línea de investigación sería examinar la relación existente entre la disminución del espesor macular y la pérdida de las células nerviosas en el nervio óptico y en el sistema nervioso periférico de la población diabética sin RD. Para conocer si la pérdida de células nerviosas que se produce por la NR en la DM existe sólo a nivel retiniano o también a nivel del sistema nervioso periférico simpático y parasimpático.

La DM es una enfermedad que con el transcurso de los años origina una afectación sistémica del organismo produciendo a su vez, una alteración en el espesor macular. Por lo que, sería interesante analizar la correlación existente entre la alteración del espesor macular y la función renal, cardíaca, cognitiva o electrofisiológica en la población diabética sin retinopatía diabética. De esta forma, se podría actuar a nivel de la prevención de las complicaciones diabéticas sistémicas antes de que apareciesen. De esta forma, se conseguiría una mayor calidad de vida para el paciente al prolongar su estado de bienestar sin complicaciones. Esta detección precoz, a su vez, sería un ahorro económico para la administración al disminuir los gastos relacionados con el diagnóstico, cuidado y tratamiento de las complicaciones de la DM.



## **9. CONCLUSIÓN**



- La FÓVEA es el primer sector de la mácula en el grupo de la Población Juvenil Diabética que se afecta por la Neurodegeneración Retiniana en el contexto de una Diabetes Mellitus tipo 1 sin Retinopatía Diabética
- El VOLUMEN FOVEAL 3 MM<sup>3</sup> es el primer volumen macular que se afecta por la hiperglucemia mantenida en la Población Juvenil Diabética
- El TIEMPO DE EVOLUCIÓN de la Diabetes Mellitus es un factor modificador de los volúmenes maculares en el grupo de los sujetos diabéticos
- El SEXO, la EDAD y el ÍNDICE DE MASA CORPORAL influyen de manera estadísticamente significativa en el espesor macular foveal
- La PIO, la LONGITUD AXIAL y el ESPESOR CORNEAL no influyen de manera estadísticamente significativa en el espesor macular de la fovea



## **10. ANEXOS**



**ANEXO 1:**

NOMBRE Y APELLIDOS:.....

FECHA NACIMIENTO:..... SEXO:.....

NACIONALIDAD:.....

PARTO: VAGINAL..... CESÁREA.....

PREMATURO: SI..... NO.....

PRESIÓN ARTERIAL: SÍSTOLE..... DIÁSTOLE.....

PESO..... TALLA..... IMC.....

ENFERMEDADES EN LA INFANCIA DIFERENTES A LA DIABETES:

.....

AÑO INICIO DIABETES:.....

SÍNTOMAS INICIO DIABETES:.....

DIETA:.....

DOSIS DE INSULINA:.....

TIPO DE EJERCICIO.....

HB GLICOSILADA ACTUAL.....

¿AFECTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN SU VIDA CUOTIDIANA?

COLEGIO:.....

AMIGOS:.....

FAMILIA:.....

ESTUDIOS:.....

¿ALTERACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN SU CALIDAD DE VIDA?:

.....

.....

## ANEXO 2:

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio.

Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. El estudio que se va a llevar a cabo es con el fin de:

- Analizar la variación del espesor macular entre niños diabéticos sin retinopatía diabética y niños sanos.
- Analizar la variación del espesor macular entre adolescentes diabéticos sin retinopatía diabética y adolescentes sanos.

El objetivo final del estudio es conocer si la Diabetes Mellitus produce variaciones en el espesor macular en niños/adolescentes diabéticos sin retinopatía diabética.

A través de la entrevista personal se van recoger datos personales, antropométricos, clínicos y psicológicos de la población diabética y no diabética. A continuación, se les realizarán unas pruebas oftalmológicas que consisten en:

- Agudeza visual corregida en miosis determinada con la escala de Snellen (E).
- Estudio de la motilidad ocular en las nueve posiciones de la mirada.
- Examen oftalmológico del polo anterior a través de la lámpara de hendidura.

→ Toma de Presión Intraocular, habiendo administrado fluoresceína tópica previamente con el tonómetro de Goldman en la lámpara de hendidura.

→ Refracción en miosis medida con autorefractómetro.

→ Lectura de la graduación de las gafas a través del lector óptico si se precisa.

→ Cálculo de la longitud axial del globo ocular a través de un biometro de contacto habiendo administrado anestésico local previamente.

→ Cálculo del espesor corneal por medio de un biometro de contacto habiendo administrado anestésico local previamente.

→ Refracción en midriasis medida con autorefractómetro, habiendo administrado previamente Tropicamida para la dilatación de ambas pupilas.

→ Realización del fondo de ojo con la lente superfield 90D en la lámpara de hendidura, para determinar si cumple los criterios para poder participar en el estudio.

→ Ejecución del programa Fast Macular Thickness Map por medio de la Tomografía Óptica de Coherencia, para el cálculo en micras del espesor macular central y de los nueve cuadrantes en los que se divide la mácula.

→ Ejecución del programa RNFL Thickness 3.4 mm por medio de la Tomografía Óptica de Coherencia, para el cálculo del espesor de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico.

Al día siguiente en ayunas, se les realizará una extracción de sangre para analizar parámetros clínicos y genéticos.

La realización de las pruebas que se comentan previamente no forman parte del estudio rutinario de un fondo de ojo en el paciente diabético, ya que un examen rutinario consiste en:

→ Agudeza visual corregida en miosis determinada con la escala de Snellen (E).

→ Examen oftalmológico del polo anterior a través de la lámpara de hendidura.

→ Toma de Presión Intraocular, habiendo administrado fluoresceína tópica previamente con el tonómetro de Goldman en la lámpara de hendidura.

→ Realización del fondo de ojo con la lente superfield 90D en la lámpara de hendidura, para determinar si cumple los criterios para poder participar en el estudio, habiendo administrado previamente Tropicamida para la dilatación de ambas pupilas.

Los efectos secundarios de este estudio son: la dilatación pupilar durante 3 horas tras haber administrado tropicamida, no poder conducir en un periodo de tres horas por la dilatación pupilar y la posible reacción alérgica a algunos de los fármacos utilizados en dicho estudio como son la tropicamida, fluoresceína o anestésico doble. Y un leve hematoma en el antebrazo como consecuencia de la extracción sanguínea.

Los pacientes no diabéticos que participen en el estudio, obtendrán como beneficio una revisión completa oftalmológica. Si en el futuro dichos pacientes desarrollasen alguna enfermedad oftalmológica como el glaucoma, la diabetes o la degeneración macular asociada a la edad... los

datos obtenidos del nervio óptico y de la macula en este estudio, podrían ayudar a valorar la progresión de la enfermedad en estos pacientes.

La participación del participante tanto sea mayor o menor de edad es voluntaria y puede revocar la decisión de participar tanto el participante como el padre, madre o tutor legal del menor y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis. Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el Investigador Principal y los Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en este estudio observacional. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TESIS DOCTORAL: COMPARACIÓN DEL ESPESOR MACULAR ENTRE NIÑOS DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA Y NIÑOS SANOS

**Nombre y apellidos del participante:.....**

**Nombre y apellidos del padre, madre o tutor legal del participante si es menor de edad:.....**

**He leído la hoja de información que se me ha entregado.**

**He podido hacer preguntas sobre el estudio.**

**He recibido suficiente información sobre el estudio.**

**Comprendo que mi participación es voluntaria.**

**Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones:**

- 1. Cuando quiera**
- 2. Sin tener que dar explicaciones**
- 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos**

**Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo**

**Fecha y hora.....**

**Firma del participante si es mayor de 12 años.....**

**Firma del padre, madre o tutor legal del menor:.....**

**En el caso de una persona analfabeta, puede poner su huella digital en el consentimiento informado.**

**Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.**

**Fecha y hora (la misma fecha cuando firma el participante) .....**

**Firma del Investigador/a.....**

**Nombre del Investigador/a.....**

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

ANEXO 3:

## ESTUDIO GENÉTICO

NOMBRE Y APELLIDOS	ANTI TIROG LOBULINA	ANTIMICR OSOMALES	ANTI TRAN SGLUTAMI NASA TISULAR	AAI2	AAI	ICA	ANTI GAD	DR3	DR4	DQ2	DQ8

## ESTUDIO SANGUÍNEO

NOMBRE Y APELLIDOS	UREA	CREATININA	MICROALBU MINURIA	TSH	T3	T4	CORTISOL	HBACI

ANEXO 4:

NOMBRE Y APELLIDOS:.....

	<b>OD</b>	<b>OI</b>
AGUDEZA VISUAL	E	E

<b>REFRACCION</b>	<b>OD</b>			<b>OI</b>		
	ESFERA	CILINDRO	EJE	ESFERA	CILINDRO	EJE
MIOSIS						
GAFAS						
MIDRIASIS						

	<b>OD</b>		<b>OI</b>	
KERATOMETRIA	K1	K2	K1	K1
	LONGITUD AXIAL			
PRESIÓN INTRAOCULAR				
ESPELOR CORNEAL				
DISTANCIA INTERPUPILAR				
MOTILIDAD OCULAR				

	<b>OD</b>	<b>OI</b>
FONDO DE OJO		

<b>FAST MACULAR THICKNESS</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>
FOVEA		
SSIM		
SSEM		
SNIM		
SNEM		
SIIM		
SIEM		
STIM		
STEM		

<b>FAST MACULAR THICKNESS</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>
RT		
FV3		
FV6		

<b>RETINAL THICKNESS 3.4 MM</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>
SECTOR SUPERIOR		
SECTOR NASAL		
SECTOR INFERIOR		
SECTOR TEMPORAL		
CAPA DE FIBRAS TOTAL		

ANEXO 5:

**AGENCIA VALENCIANA DE SALUT**  
Departament de Salut de Castelló

**INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ**

**Tesis Doctoral. "Comparación del espesor macular entre niños diabéticos sin retinopatía diabética y niños sanos"**

Servicio: Oftalmología  
Investigadora: Raquel Bañón Navarro

**El Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓ en su reunión del día 31 de MAYO de 2010** Tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración:

5. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
6. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
7. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
8. Consideraciones generales del estudio.

**Emite un informe FAVORABLE a la mencionada tesis**

Lo que firmo en Castellón a 31 de mayo de 2010

Firmado: LA SECRETARIA DEL CEIC

Amparo Casanova Monroig



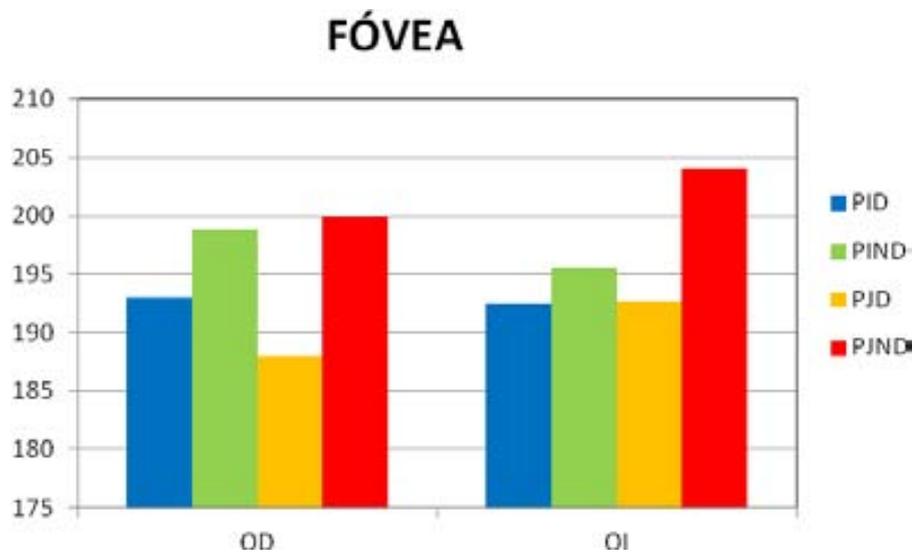
ANEXO 6:

Fig 120: Gráfico del espesor de la fovea de ambos ojos en los grupos a estudio

ANEXO 7:

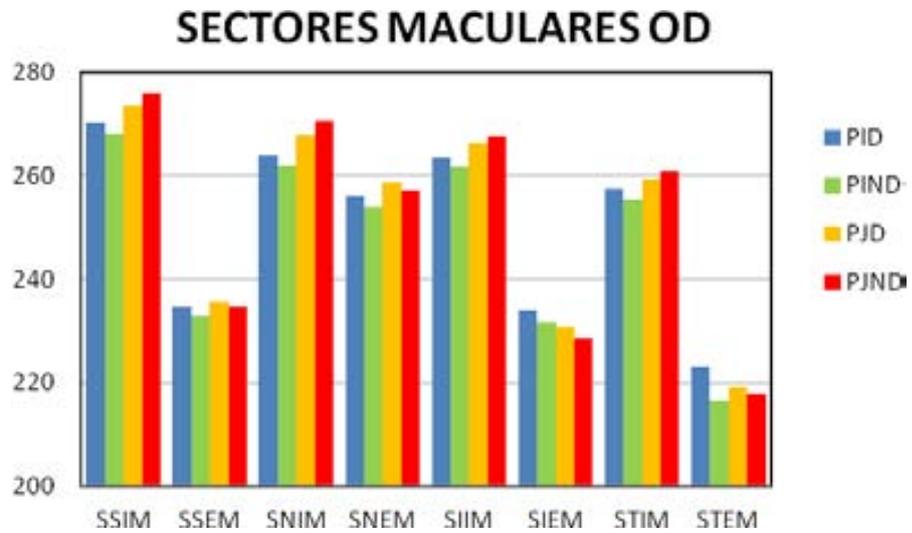


Fig 121: Gráfico de los sectores maculares del OD en los grupos a estudio

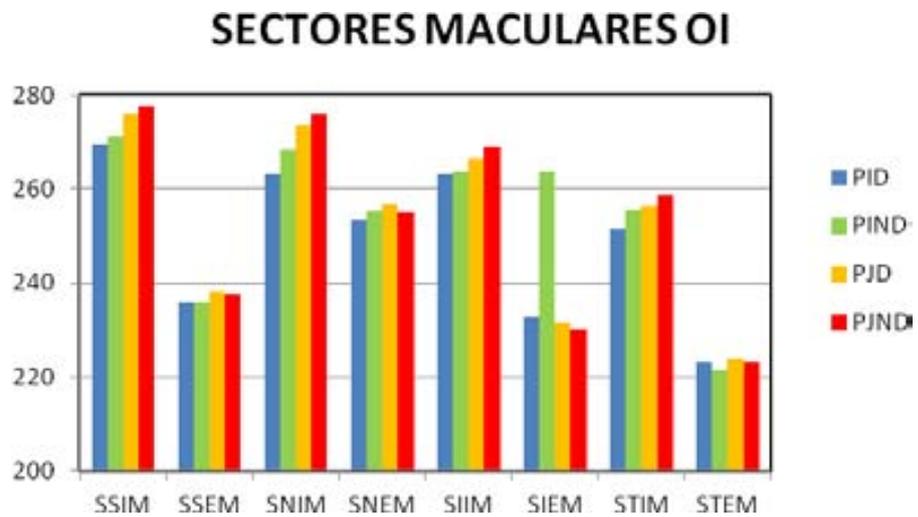


Fig 122: Gráfico de los sectores maculares del OI en los grupos a estudio

**ANEXO 8:**

SECTOR	AUTOR	PID	PIND	PJD	PJND
<b>FÓVEA</b>	BAÑÓN ET AL.	193,0 ± 20,6	198,8 ± 26,1	188,0 ± 27,6	199,9 ± 21,1
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	161,1 ± 19,4	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	161,6 ± 19,9
	CHAN	---	---	---	212 ± 20
	EL-DAIRI	---	198		---
<b>SSIM</b>	BAÑÓN ET AL.	270,4 ± 15,4	268,2 ± 14,4	273,5 ± 14,6	276,0 ± 13,1
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	269,7 ± 15,1	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	275,8 ± 15,2
	CHAN	---	---	---	255 ± 17
	EL-DAIRI	-----	276	---	---
<b>SSEM</b>	BAÑÓN ET AL.	234,5 ± 16,3	232,8 ± 13,4	235,6 ± 12,8	234,7 ± 13,1
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	239,5 ± 13,9	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	242,3 ± 13,9
	CHAN	---	---	---	239 ± 16
	EL-DAIRI	---	241	---	---
<b>SNIM</b>	BAÑÓN ET AL.	264,0 ± 17,8	261,9 ± 16,9	267,9 ± 15,6	270,6 ± 15,7
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	264,8 ± 18,7	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	275,0 ± 17,1
	CHAN	---	---	---	267 ± 16
	EL-DAIRI	---	273	---	---

Fig 123: Tabla comparativa por autores de los sectores maculares y volúmenes maculares<sup>11,12,14,107,109,114</sup>.

SECTOR	AUTOR	PID	PIND	PJD	PJND
SNEM	BAÑÓN ET AL.	255,9 ± 16,2	254,1 ± 13,6	258,6 ± 15,1	257,1 ± 12,7
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	254,1 ± 17,9	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	258,6 ± 15,1
	CHAN	---	---	---	246 ± 14
	EL-DAIRI	---	259	---	---
SIIM	BAÑÓN ET AL.	263,3 ± 18,7	261,5 ± 16,1	266,4 ± 14,6	267,6 ± 18,4
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	266,7 ± 15,1	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	274,1 ± 15,1
	CHAN	---	---	---	260 ± 15
	EL-DAIRI	---	273	---	---
SIEM	BAÑÓN ET AL.	234,0 ± 17,1	231,6 ± 15,2	230,6 ± 14,5	228,5 ± 13,4
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	230,9 ± 14,1	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	231,5 ± 14,4
	CHAN	---	---	---	210 ± 13
	EL-DAIRI	---	236	---	---
STIM	BAÑÓN ET AL.	257,5 ± 14,5	255,4 ± 14,1	259,4 ± 12,8	260,9 ± 14,6
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	256,2 ± 16,5	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	258,4 ± 16,4
	CHAN	---	---	---	251 ± 13
	EL-DAIRI	---	263	---	---
STEM	BAÑÓN ET AL.	222,8 ± 14,1	216,5 ± 14,8	219,1 ± 11,5	217,8 ± 13,5
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	223,1 ± 15,2	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	225,9 ± 14,8
	CHAN	---	---	---	210 ± 14
	EL-DAIRI	---	224	---	---

Fig 124: Tabla comparativa por autores de los sectores maculares y volúmenes maculares<sup>11,12,14,107,109,114</sup>.

SECTOR	AUTOR	PID	PIND	PJD	PJND
RT	BAÑÓN ET AL.	162,9 ± 24,0	172,4 ± 30,0	159,6 ± 29,5	167,5 ± 20,0
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	193,6 ± 17,9	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	197,4 ± 18,7
	EL-DAIRI	---	189	---	---
	GURSES-OZDEN	---	---	---	186,8 ± 23,2
FV3	BAÑÓN ET AL.	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	2,6 ± 0,1	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	---
	EL-DAIRI	---	---	---	---
	GURSES-OZDEN	---	---	---	2,6 ± 0,1
FV6	BAÑÓN ET AL.	6,8 ± 0,3	6,7 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,8 ± 0,3
	SYDNEY CHILDHOOD EYE STUDY	---	6,8 ± 0,3	---	---
	HUYNH ET AL.	---	---	---	6,9 ± 0,3
	EL-DAIRI	---	6,9 ± 0,4	---	---
	GURSES-OZDEN	---	---	---	7,2 ± 0,3

Fig 125: Tabla comparativa por autores de los sectores maculares y volúmenes maculares<sup>11,12,14,103,107,109,114</sup>.

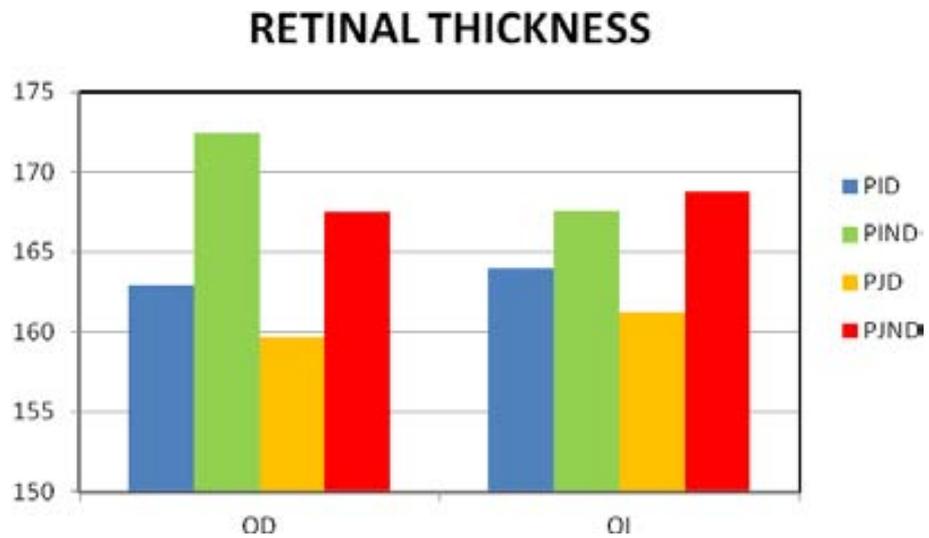
ANEXO 9:

Fig 126: Gráfico del RetinalThickness de ambos ojos en los grupos a estudio

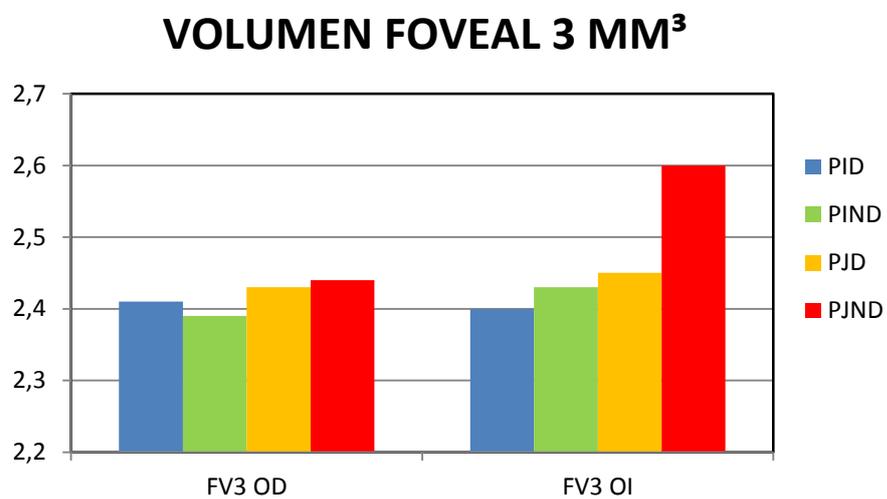


Fig 127: Gráfico del FV3 de ambos ojos en los grupos a estudio

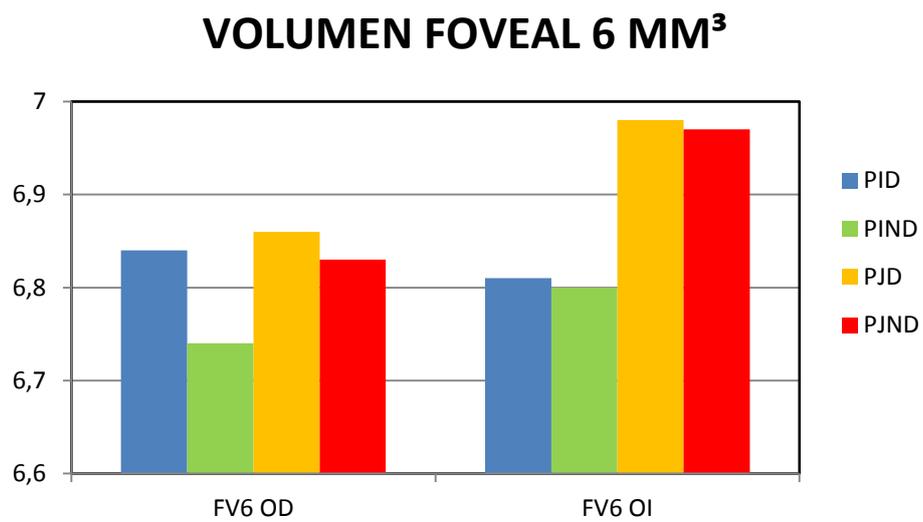


Fig 128: Gráfico del FV6 de ambos ojos en los grupos a estudio

### FÓVEA

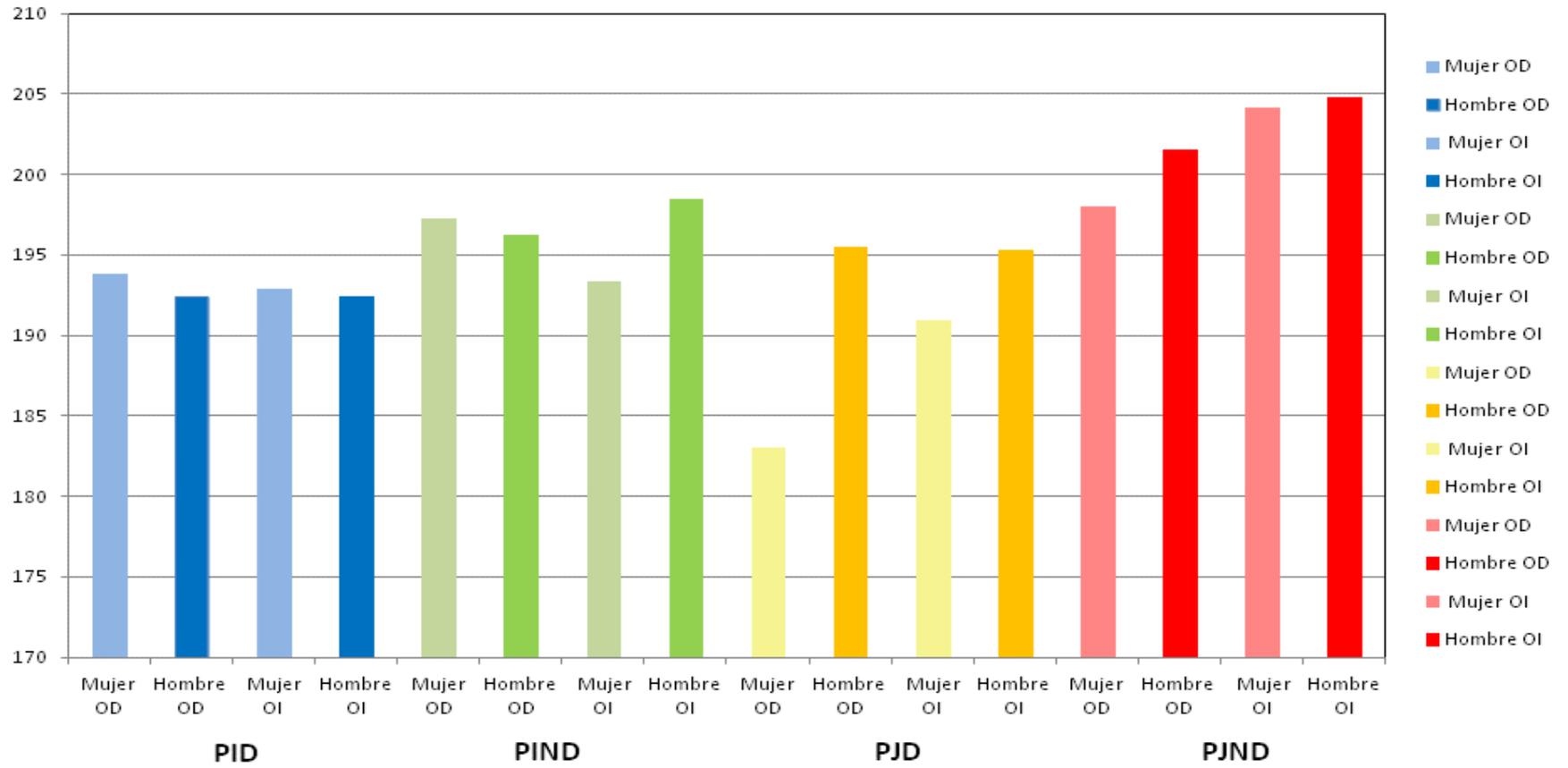


Fig 129: Gráfico del espesor de la fovea respecto al sexo en los grupos a estudio

## SECTORES MACULARES OD

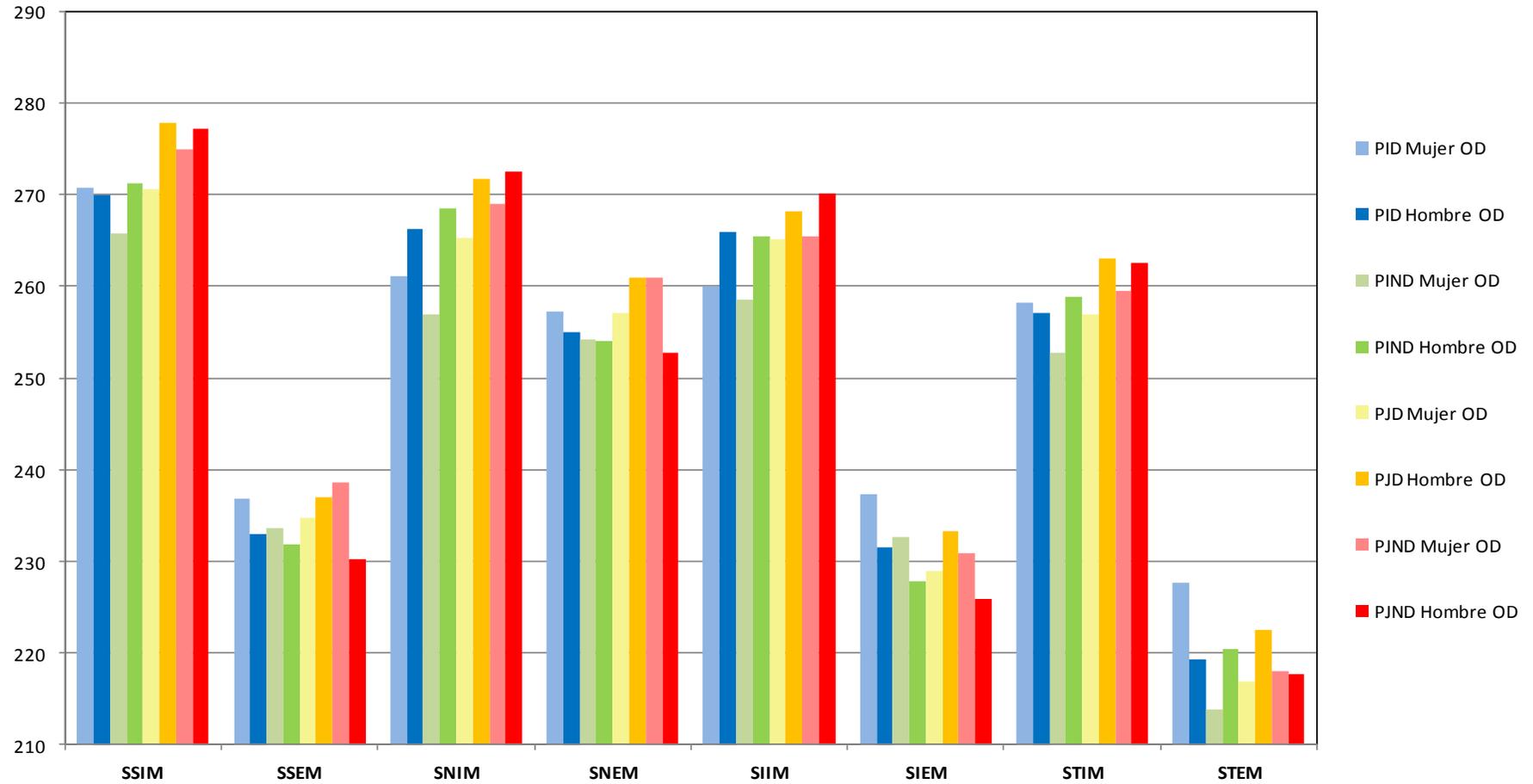


Fig 130: Gráfico de los sectores maculares del OD respecto al sexo en los grupos a estudio

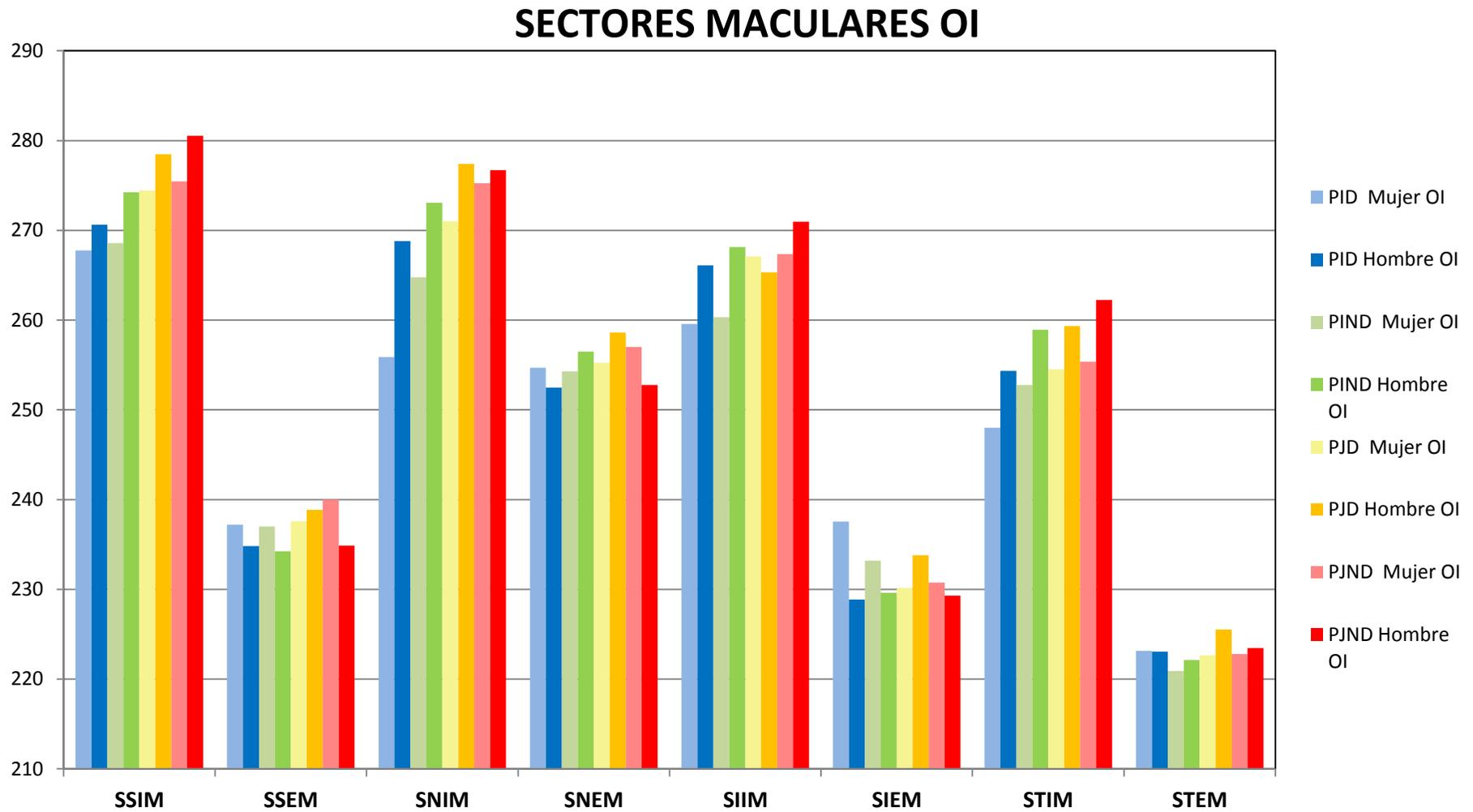


Fig 131: Gráfico de los sectores maculares del OI respecto al sexo en los grupos a estudio

# RETINAL THICKNESS

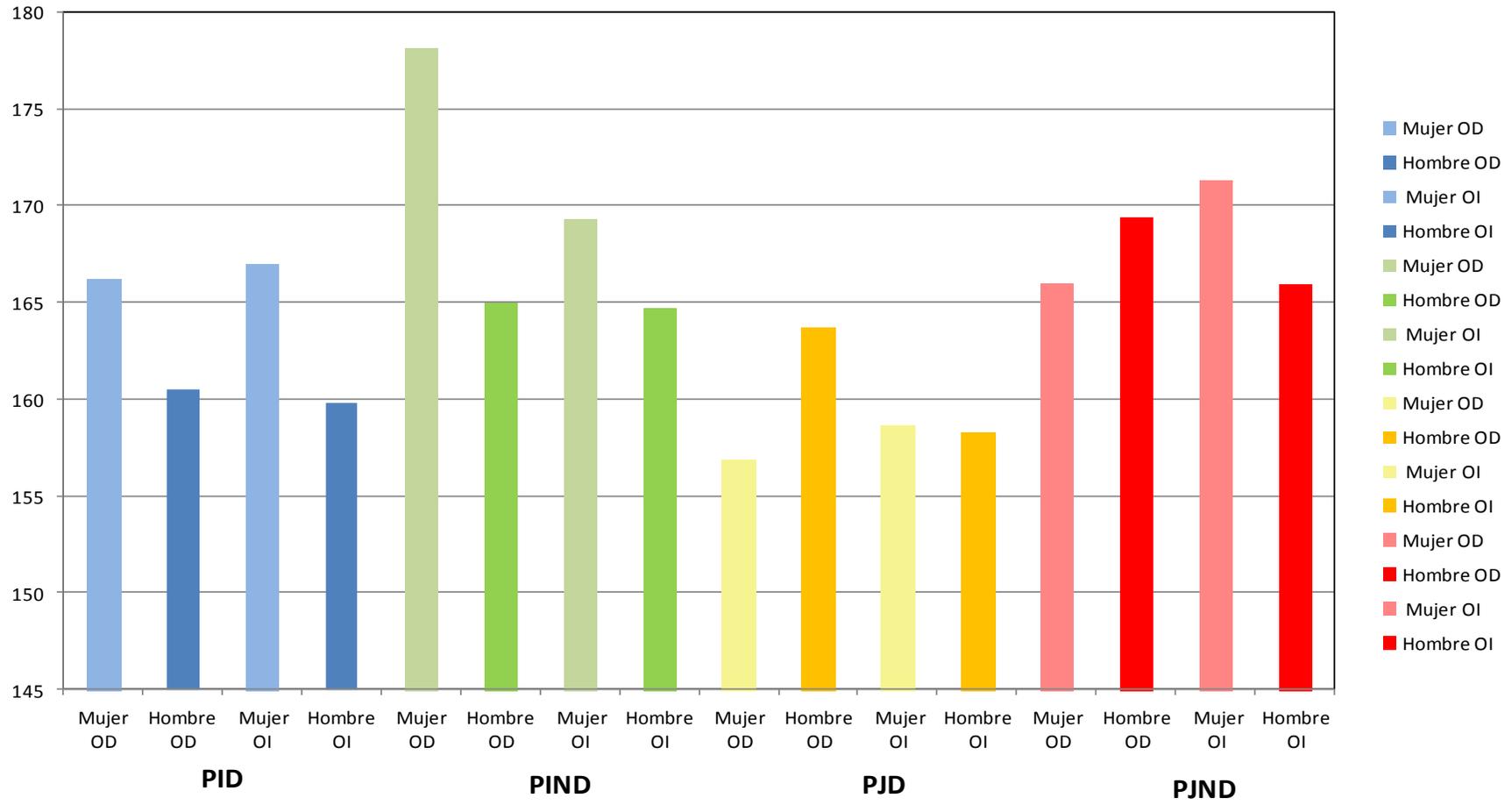


Fig 132: Gráfico del Retinal Thicknes respecto al sexo en los grupos a estudio

### VOLUMEN FOVEAL 3 MM<sup>3</sup>

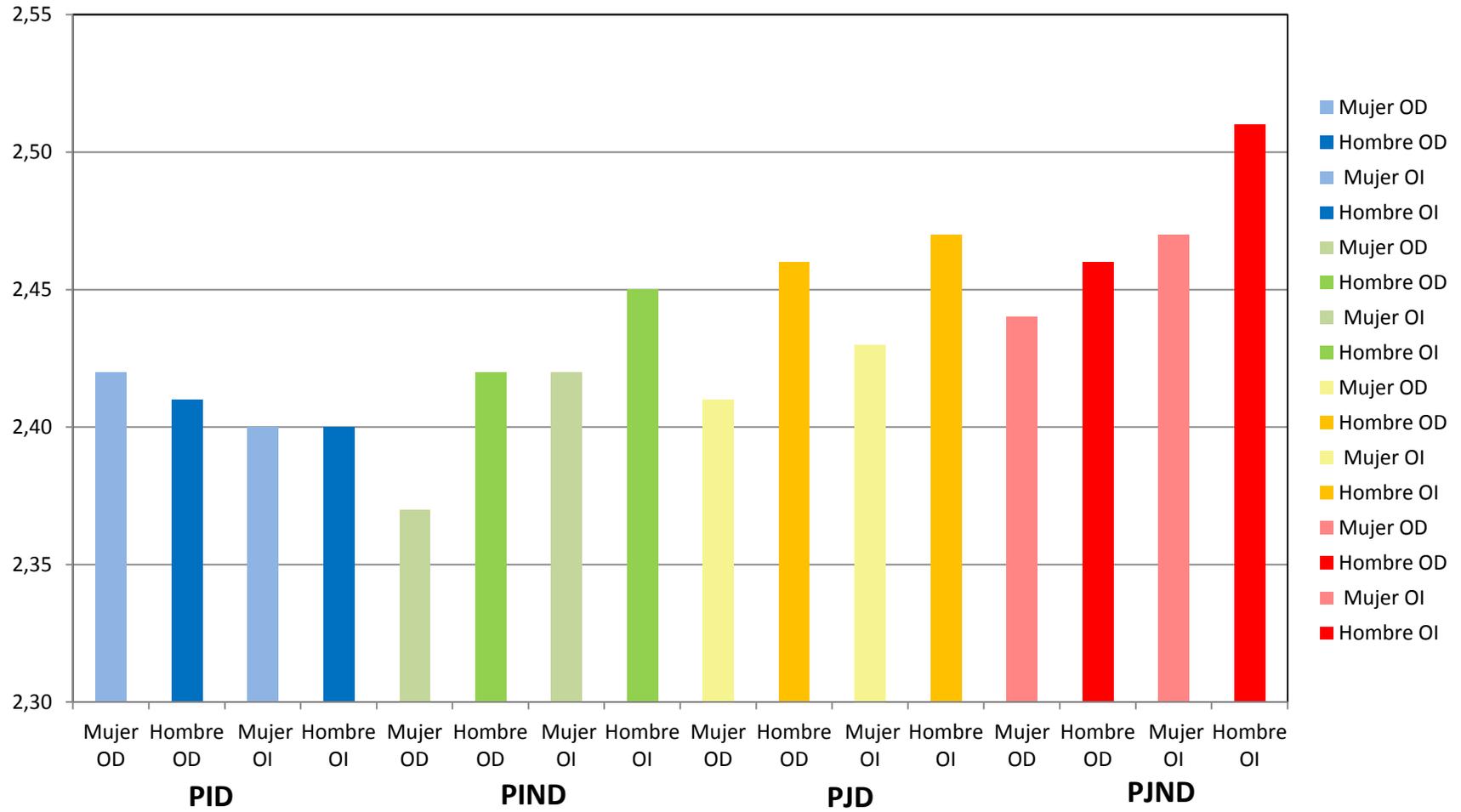


Fig 133: Gráfico del Volumen Foveal de 3mm<sup>3</sup> respecto al sexo en los grupos a estudio

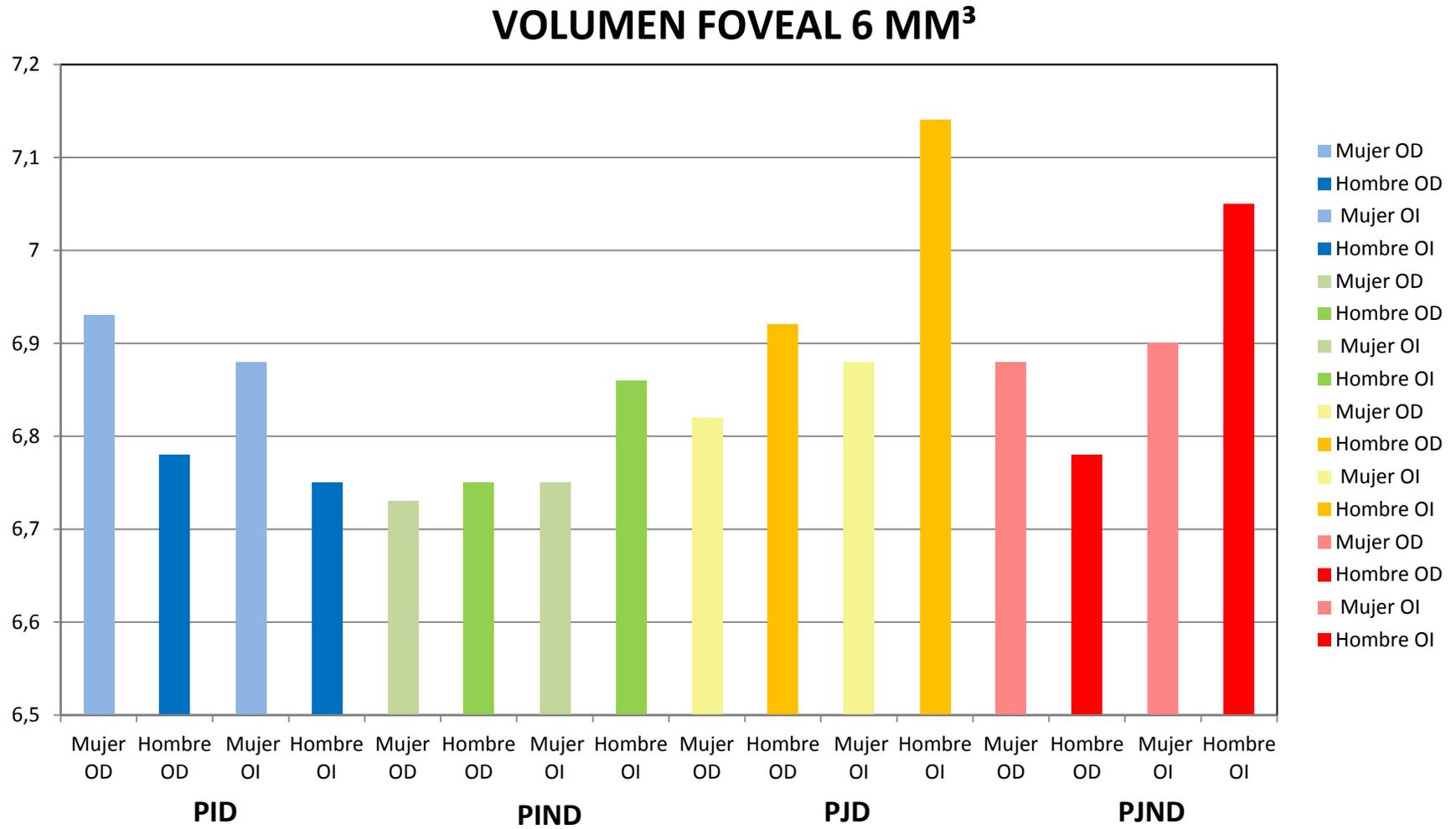


Fig 134: Gráfico del Volumen Foveal 6 mm<sup>3</sup> respecto al sexo en los grupos a estudio.

## 12.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Alfaro V, Gómez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Figueroa SM, Villalba SJ. Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico. Mac Line S.L. 2006: 35-141
2. [http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world\\_diabetes\\_days/](http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_diabetes_days/).Accedida febrero 2012
3. <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/es/index1.html>
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.Accedida febrero 2012
5. Soltész G Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. Diabetologia. 2003; 46(4): 447-454
6. Diabetes Atlas (3era ed.). Federación Internacional de la Diabetes
7. 2006 Soltész G Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. Diabetologia. 2003; 46(4): 447-454
8. Organización mundial de la salud. <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index6.html>. Accedida Enero 2011
9. Organización mundial de la salud. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/np27/es/>. Accedida Enero 2011
10. Ministerio de sanidad y consumo. Estrategia en Diabetes del sistema Nacional de Salud 2007
11. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E, Mitchell P. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:2351-2357

12. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Rochtchina E, Stapleton F, Mitchell P. Retinal and optic disc findings in adolescence: a population-based OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4328-4335
13. Ojaimi E, Rose K, Morgan IG, Smith W, Martin FJ, Kifley A, Robaei D, Mitchell P. Distribution of ocular biometric parameters and refraction in a population based study of Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2748-2754
14. El-Dairi M, Asrani S, Enyedi L, Freedman S. Optical Coherence tomography in the eyes of normal children. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 50-58
15. Wang XY, SC, Rochtchina E and Mitchell P. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six year old children. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 505-507
16. Erikson U, Holmstrom G, Alm A, Larsson E. A population based study of macular thickness in full term children assessed with Stratus OCT: normative data and repeatability. *Acta ophthalmologica* 2009; 87: 741-745
17. Samarawickrama C, Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, Stapleton F, Mitchell P. Effects of refraction and axial length on childhood optic disk parameters measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 459-461
18. Gupta G, Donahue JP, You T. Profile of the retina by optical coherence tomography in the pediatric age group. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 309-310
19. Ojaimi E, Morgan IG, Robaei D, Rose KA, Smith W, Rochtchina E, Mitchell P. Effect of stature and other anthropometric parameters on

eye size and refraction in a population based study of Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4424-4429

20. Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1588-1594

21. Hannouche RZ, Avila MP. Retinal thickness measurement and evaluation of natural history of the diabetic macular edema through optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72(4): 433-438

22. Campbell RJ, Coupland SG, Buhrmann RR, Kertes PJ Optimal optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema: retinal volume vs foveal thickness. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(5): 619-623

23. Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, Bandello F, Iaccher B, Fiore T, Maestranzi G. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(6): 482-487

24. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. No Optical coherence tomography for the detection of early macular edema in diabetic patients with retinopathy. *Folia Med Plovdiv* 2010; 52(1): 40-48

25. Cho HY, Lee DH, Chung SE, Kang SW. Diabetic retinopathy and peripapillary retinal thickness. *Korean J Ophthalmol* 2010; 24 (1): 16-22

26. Tikellis G, Wang JJ, Tapp R, Simpson R, Mitchell P, Zimmet PZ, Shaw J, Wong TY. The relationship of retinal vascular caliber to diabetes and retinopathy: The Australian diabetes, obesity and lifestyle (Ausdiab) study. *Diabetologia* 2007; 50: 2263-2271

27. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, Palta M. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy. XIX: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 76-83
28. Rogers SL, Tikellis G, Tapp R, Saw J, Zimmet PZ, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Retinal arteriolar caliber predicts incident retinopathy. The Australian diabetes, obesity and lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 761-763
29. Bronson-Castain KW, Bearse MA, Neuville J, Jonasdottir S, Kin-Hooper B, Barez S, Schneck ME, Adams AJ. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina* 2012; 32(1): 92-102
30. Lim SW, Cheung N, Wang JJ, Donaghue KC, Liew G, Islam FMA, Jenkins A, Wong TY. Retinal vascular fractal dimension and risk of early diabetic retinopathy: A prospective Study of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 (11); 2081-2083
31. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1842-1846
32. Alibrahim E, Donaghue KC, Rogers S, Hing S, Jenkins AJ, Chan A, Wong TY. Retinal vascular caliber and risk of retinopathy in young patients with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2006; 113: 1499-1503

33. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus in patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005; 219: 379-385
34. Lieth E, Gardner W, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 3-8
35. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 283-290
36. Verma A, Rani PK, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, Sahu C, Vaitheswaran K, Sharma T. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye* 2009; 23: 1824-1830
37. Villarroel M, Ciudin A, Hernandez C, Simó R. Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy *World J Diabetes* 2010 15; 1 829: 57-64
38. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes early onset and effect of insulin. *J clin Invest* 1998; 102: 783-791
39. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Garvin MK, Sonka M, Lee K, Devries JH, Michels RPJ, Van Velthoven MEJ, Schligemann RO, Abramoff MD. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3660-3665

40. Van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RPJ, VanVelthoven MEJ, Schilingemann RO, Verbraak FD, Abramoff MD. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3404-3409
41. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus de Joslin*. 14 edition. Boston, USA. Lippincott Williams & Wilkins Complete Book Collection as of 2006:331-370
42. Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. *International textbook of Diabetes Mellitus*. 3<sup>rd</sup> edition. Chichester, England. John Wiley & sons Ltd. 2004: 3-33
43. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A355-365
44. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group Worldwide childhood type 1 diabetes incidence. What can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 2007;8 Suppl 6: 6-14
45. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group 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 13; 373(9680): 2027-2033
46. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(3): 481-497
47. Plan de la Diabetes de la Comunidad Valencia 2006-2010. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat

48. Awa WL, Boehm BO, Kapellen T, Rami B, Rupprath P, Marg W, Becker M, Holl RW. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(1): 97-104
49. Ghodke Y, Joshi K, Chopra A, Patwardhan B. Hla and disease. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(6): 475-488. Review
50. Skrodeniene E, Marciulionyte D, Padaiga Z, Jasinskiene E, Sadauskaite-Kuehne V, Sanjeevi CB, Ludvigsson. HLA class II alleles and haplotypes in Lithuanian children with type 1 diabetes and healthy children (HLA and type 1 diabetes). *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(8): 505-510
51. Steck AK, Zhang W, BugaWAN tl, Barriga KJ, Blair A, Erlich HA, Eisenbarth GS, Norris JM, Rewers MJ. Do non-HLA genes influence development of persistent islet autoimmunity and type 1 diabetes in children with high-risk hla-DR, DQ genotypes? *Diabetes* 2009; 58: 1028-1033
52. Marcovecchio ML, Tossavainen PH, Dunger DB. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2010; 94: 145-164
53. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. Mc GrawHill interamericana 2002:2467-2500
54. 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: 968

- 
55. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 7: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. *Ophthalmology* 1991; 98:741-756
56. Srimanunthiphol J, Beddow R, Arakaki R A review of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) and a discussion of the implications for patient care. *Hawaii Med J* 2000;59(7): 295-298, 313
57. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27(4): 230-238
58. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-774
59. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806
60. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110 (9): 1677-1682
61. Armada-Maresca F, Fonseca-Santodomingo A, Encinas Martin JL, García-Arumí J, Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, Vilaplana D. Patología y cirugía de la mácula. *Sociedad española de Oftalmología* 2010; 27-161

62. Hamdi HK, Kenney C. Age related macular degeneration: a new viewpoint. *Front Biosci* 2003; 1(8): 305-314
63. Yu PK, Balaratnasingam C, Morgan WH, Cringle SJ, McAllister IL, Provis J, Yu DY. Microstructure and network organization of the microvasculature in the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51 (12): 6735-6743
64. Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialization and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom* 2005; 88: 269-281
65. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, Gaudric A, Sahel JA, Chaumet-Riffaud P, Paques M. Foveal shape and structure in a normal population *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8): 5105-5110
66. Cosca G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and basic concepts. *Dev Ophthalmol* 2012; 47: 1-9
67. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thickness measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye* 2009; 23: 884-889
68. Moon SW, Kim HY, Kim SW, Oh J, Huh K, Oh IK. The change of macular thickness measured by optical coherence tomography in relation to glycemic control in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249(6): 839-848
69. Peng PH; Lin HS, Lin S. Nerve fiber layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 417-422

70. Park HYL, Lim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fiber layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (9): 1223-1228
71. Biallosterski C, Van Velthoven MEJ, Michels RPJ, Schlingemann RO, Devries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1135-1138
72. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy. A study using optical coherence tomography. *Retina* 2002; 22: 759-767
73. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, Danis RP, Elman MJ, Friedman SM, Glassman AR, Gross JG, Li HK, Murtha TJ, Stone TW, Sun JK. Retinal thickness on stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 894-901
74. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008; 36: 455-463
75. Browning DJ, Fraser CM, Propst BW. The variation in optical coherence tomography measured macular thickness in diabetic eyes without clinical macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 889-893
76. Tangelder GJM, Van der Heijde RBL, Polak BCP, Ringens PJ. Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and

extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2627-2634

77. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(3):266-270

78. Fritsche P, Heijde R, Suttorp-Schulten, Polak BC. Retinal thickness analysis (RTA) An objective method to assess and quantify the retinal thickness in healthy controls and in diabetics without diabetic retinopathy. *Retina* 2002; 22: 768-771

79. Goebel W, Franke R. Retinal Thickness in diabetic retinopathy. Comparison of Optical Coherence Tomography, the Retinal Thickness Analyzer and Fundus Photography. *Retina* 2006; 26: 49–57

80. Schaudig UH, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 182-186

81. Massin P, Erginay A, Haouchine B, Mehidi AB, Paquel M, Gaudric A. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur j Ophthalmol* 2002; 12: 102-108

82. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Thorofare, NJ Optical coherence tomography of ocular diseases 2nd edition ed. Slack Inc., 2004; 3-37

83. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes: Retinopatía Diabética y Edema Macular. Guías de práctica clínica de la SERV 2009

84. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):123-125
85. Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *Discov Med* 2010;9(47):363-373
86. Arias L. Actualización de terapia anti-veg en enfermedades de la retina y coroides. *SERV* 2010
87. Tamhankar M, Volpe Nj. Diabetic papillopathy. In *UpToDate Desktop 18.3*, Wilterdink JL (Ed), UpToDate, Walthman, MA, 2009
88. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 725-728
89. Malukiewicz G, Lesiewska-Junk H, Kaźmierczak K. Changes in the colour vision and contrast sensitivity in diabetic patients without retinopathy. *Klin Oczna* 2009; 111(7-9): 221-223
90. Krasny J, Andel M, Brunnerova R, Cihelkova I, Dominek Z, Lebl J, Papadopoulos K, Soucek P, Treslova L. The contrast sensitivity test in early detection of ocular changes in the relation to the type I diabetes mellitus compensation in children, teenagers, and young adults. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2007; 1(3): 232-236
91. Lakhani E, Wright T, Abdolell M, Westall C. Multifocal ERG defects associated with insufficient long-term glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 51 (10): 5297-5303

92. Cabrera Debuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit* 2012; 16 (3): MT15-21
93. Bronson-Castain KW, King-Hooper B, Barez S, Schneck ME, Admas AJ. Adolescents with type 2 diabetes: early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning and venular dilation. *Retina* 2009; 29 (5): 618-626
94. Nilsson M, Von Wendt G, Wanger P, Martin L. Early detection of macular changes in patients with diabetes using rarebit fovea test and optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1596-1598
95. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010 Jan;33 Suppl 1:511-561
96. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan;33 Suppl 1:562-569
97. Hee MR, Izatt Ja, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliavito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-332
98. Boyd S, Brancato R, Straatsma B. Tomografía de coherencia óptica. Atlas y texto. Panamá. *Highlights of Ophthalmology* 2008; 1-11
99. [http://es.scribd.com/doc/6355238/Tomografía de Coherencia Óptica](http://es.scribd.com/doc/6355238/Tomografía_de_Coherencia_Óptica). El curso. Accedida Abril 2012
100. Perucho S, Toledano N. Actualización e interpretación de las técnicas diagnosticas en oftalmología. Madrid. *Ene*, 2008; 177-188
101. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping

with stratus optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2005; 123: 1330-1337

102. Massin P, Vicaus E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1135-1142

103. Gürses-Özden R, Teng C, Vessani R, Zafar S, Liebmann JM, Ritch R. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurement reproducibility using optical coherence tomography (OCT3). J Glaucoma 2004; 13: 238-244

104. Browning DJ, Fraser CM. Intraobserver variability in optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2004; 138: 477-479

105. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL; Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto J. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness and optic nerve head measurements using stratus OCT. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 1716-1724

106. El-Aschry M, Hedge V, James P, Pagliarini S. Analysis of macular thickness in British population using optical coherence tomography (OCT): An emphasis on Interocular symmetry. Curr Eye Res 2008; 33: 693-699

107. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2006; 124: 193-198

108. Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, Enyedi LB, Stinnett SS, Freedman SF. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2005; 139: 509-517

109. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Mitchell P. Symmetry of Optical Coherence Tomography retinal measurements in young children. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 518-520
110. Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, Kennedy-Salchow SE, Langton K, Tsai JC, Al-Aswad LA. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006; 113: 786-791
111. Bernardes R, Santos T, Cunha-Baz J. Increased-resolution OCT thickness mapping of the human macula: a estatically based registration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2046-2052
112. Menke MN, Dabov S, Sturm V. Comparison of three different optical coherence tomography models for total macular thickness measurements in healthy controls. *Ophthalmologica* 2009; 223:352-356
113. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanyan S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG, Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003; 110:177-189
114. Huang J, Liu X, Wu Z, Xiao H, Dustin L, Sadda S. Macular Thickness Measurements in Normal Eyes with Time Domain and Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Retina* 2009; 29(7): 980-987
115. Grauslun J, Green A, Sjolie AK, Blindness in a 25 year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology* 2009; 116: 2170-2174

116. Ruiz Quintero MA, Picó Alfonso A, Tamarit Torres J, Arenas del Pozo P. Diabetes. Guía de Actuación Clínica en Atención Primaria
117. Asociación Médica Mundial. <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3> Accedida Marzo 2012
118. Abaira Santos V, Peres de Vargas Luques A. Métodos multivariantes en bioestadística. Centro de Estudios Ramón Areces. 1996
119. Peña D. Análisis multivariante de datos. McGraw-Hill. 2002.
120. Arnold Johnson R, Wichain DW, Applied multivariante statistical analysis. Prentice-Hall. 2007
121. Zhang X, Gregg EW, Cheng YJ, Thompson TJ, Geiss LS, Duenas MR, Saaddine JB. Diabetes mellitus and visual impairment. National health and nutrition examination survey 199-2004. Arch Ophthalmol 2008; 126 : 1421-1427
122. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FMA, Mitchell P, Tapp RJ, Zimmet PZ, Simpson R, Shaw J, Wong TY. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes. The Australian diabetes, obesity and lifestyle (AusDiab) study. Diabetes 2008; 57: 536-539
123. Cheung ATW, Price Ar, Duong PL, Ramanujam S, Gut J, Larkin EC, Chen PCY, Wilson DM. Microvascular abnormalities in pediatric diabetic patients. Microvasc Res 2002; 63: 252-258
124. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Sethouwer CDA, Polak BCP. Risk factors for incident

retinopathy in a diabetic and nondiabetic population. The Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 245-251

125. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Parkk M, Chihara E. Diabetes associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 88-94

126. Hanberger L, Samuelson U, Lindblad B, Ludvigsson J. A1c in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters. The Swedish childhood diabetes registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care* 2008; 31: 927-929

127. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr diabetes* 2011; 12: 11-17

128. Viswanathan V, Sneeringer MR, Miller A, Eugster EA, Dimeglio LA. The utility of hemoglobin A1C at diagnosis for prediction of future glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2011; 92(1):65-68

129. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EOB, Donaldson S, McGirk TS, Haymon MW. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2881-2886

130. Chase HP, Kim LM, Owen SL, Mackenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldts R, Garg SK. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 222-226

131. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27805 children, adolescents and

adults with type 1 diabetes. Effect of diabetes duration, A1c, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset and sex. *Diabetes Care* 2007; 30: 2523-2528

132. Yeung L, Sun CC, Ku WC, Chuang LH, Chen CH, Huang BY, Ting MK, Yang KJ. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 753-758

133. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. The relationship of fasting glucose to retinopathy: Re-visiting a key criterion used to diagnose diabetes. *Lancet* 2008; 371: 736-743

134. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 26: 338-343

135. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1275-1279

136. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Shaumburg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2883-2892

137. Boren SA, Gunlock TL, Schaefer J, Albright A. Reducing risks in diabetes self-management. A systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007; 33: 1053-1077

138. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive

therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 1707-1715

139. Chamberlain MD, Guymer RH, Dirani M, Hopper JL, Baird PN. Heritability of macular thickness determined by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 336-340

140. Hsu SY, Sheu MM, Tsai RK. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness measurements using optical coherence tomography. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 447-451

141. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessarni RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(1): 44-55

142. Neubauer AS, Priglinger, Ullrich S, Bechmann M, Thiel MJ, Ulbig MW, Kampik A. Comparison of foveal thickness measured with the retinal thickness analyzer and optical coherence tomography. *Retina* 2001; 21: 596-601

143. Varma R, Bazzaz S, Lai M. Optical tomography measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, 44: 3369-3373

144. Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, Stapleton F, Mitchell P. Reproducibility of and effect of magnification on optical coherence tomography measurements in children. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 484-488

145. Huynh SC, Wang XY, Crowston JG, Mitchell P. Distribution of optic disc parameters measured by oct: findings from a population based

study of 6 year old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3276-3285

146. Donaghue KC, Craig ME, Chan AKF, Fairchild JM, Cusumano JM, Vergell CF, Crock PA, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 711-718

147. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116: 1937-1942

148. Moss SC, Klein R, Klein BE. The 14 year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003

149. Henricson M, Nystrom L, Blohme G, Ostman J, Kullber C, Svenson M, Scholin A, Arnqvist HJ, Bjork E, Bolinder J, Erikson JW, Sundkvist G. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 349-354

150. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 160-164

151. Block CEM, Leew IHD, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1649-1655

152. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, Finnstrom K, Ludvigsson J. Prevalence of retinopathy differs with age at onset

diabetes in a population of patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 924-931

153. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 522-526

154. Cheung N, Saw SM, Islam FMA, Rogers SL, Shankar A, Haseeth K, Mitchell P, Wong TY. BMI and retinal vascular caliber in children. *Obesity* 2007; 15: 209-215

155. Matziou V, Tsoumakas K, Vlahioti E, Chrysicopoulou L, Galanis P, Petsios K, Perdikaris P. Factors influencing the quality of life of young patients with diabetes. *J Diabetes* 2011 Mar;3(1):82-90

156. Szadkowska A, Pietrzak I, Szlawska J, Kozera A, Gadzicka A, Młynarski W. Abdominal obesity, metabolic syndrome in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009;15 (4): 233-239

157. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4): 252-256

158. Swallen KC, Reither EN, Haas SA, Meier AM. Overweight, obesity and health related quality of life among adolescents: the national longitudinal study of adolescent health. *Pediatrics* 2005; 115: 340-347

159. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2011; 28: 10-18

160. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoglu T. Corneal biomechanical changes in Diabetes Mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 4597-4604
161. Pierro L, Brancato R, Robino X, Lattanzio R, Jansen A, Calori G. Axial length in patients with diabetes. *Retina* 1999; 19(5): 401-404
162. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, Garway-Heath DF. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(11): 1822-1828
163. Mao L, Lu W, Ji F, Lv S. Development and linear growth in diabetic children receiving insulin pigment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24(7-8):433-436
164. Lachowicz E, Czepita D. Eye development in children. Part I. Eyeball dimensions. *Klin Oczna* 2010; 112(7-9): 263-267
165. . Waden J, Forsblom C, Thorn LM; Saraheimo M, Rosengard-Barlund M, Heikkila O, Hietala K, Ong K, Wareham N, Groop PH. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes. The Finn Diane study and the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 2009; 58: 1914-1920
166. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr diabetes* 2009; 10: 204-210
167. Brown NP, Koretz JF, Bron AJ. The development and maintenance of emmetropia. *Eye* 1999; 13 (Pt 1): 83-92

168. Daniel H.W, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Tan DTH, Shen SY, Loon SC Foster PJ, Aung T and Singapore Malay Eye Study Group. Diabetes, Hyperglycemia and Central Corneal Thickness: The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 964-968

169. Akinçi A, Bulus D, Aycan Z, Oner O. Kudret Eye Hospital, Ankara, Turkey. Central corneal thickness in children with diabetes. *J Refract Surg* 2009; 25(11): 1041-1044

170. Claramonte PJ, Ruiz-Moreno JM, Sanchez-Perez SP, Leon M, Griño C, Cerviño DV, Alio JL. Variation of central corneal thickness in diabetic patients as detected by ultrasonic pachymetry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 523-526

171. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006; 20: 315-318

172. Su DH, Wong TY, Foster PJ, Tay WT, Saw SM, Aung T. Central corneal thickness and its associations with ocular and systemic factors: the Singapore Malay Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(4): 709-716

173. Urban B, Peczyńska J, Głowińska-Olszewska B, Urban M, Bakunowicz-Lazarczyk A, Kretowska M. Evaluation of central corneal thickness in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Klin Oczna* 2007; 109 (10-12): 418-420

174. Jonascheit S, Doughty MJ. Evidence for a Relative Thinning of the Peripheral Cornea with Age in White European Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:4121–4128

175. Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222(2): 117-122
176. Rüfer F, Schröder A, Bader C, Erb C. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination of normal values with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2007; 26(1): 1-5
177. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 2003;110(5):908-914
178. Van Dijk HW, Kok PHB, Van Velthoven MEJ, et al. Preliminary OCT findings: macular thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with or without minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: E-abstract 1404
179. Cunha-Vaz J, Bernardes R. Nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:355–377
180. Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, et al. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1301-1306
181. Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP, Gabbay KH. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2968-2975
182. Ooto S, Hangi M, Sakamoto A, Tomidokoro A, Avaie M, Otani T, Kishi S, Matsuhita K, Maeda N, Shirakasbi M, Abe H, Takeda H,

Sugiyama K, Saito H, Iwase A, Yoshimura N. Three dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 465-473

183. Chopovska Y, Jaeger M, Rambow R, Lorenz B. Link Comparison of central retinal thickness in healthy children and adults measured with the Heidelberg Spectralis OCT and the zeiss Stratus OCT 3. *Ophthalmologica* 2011; 225(1): 27-36

184. Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 899-901

185. Gupta G, Donahue JP, You T. Profile of the retina by optical coherence tomography in the pediatric age group. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 309-310

186. Eriksson U, Alm A. Macular thickness decreases with age in normal eyes: a study on the macular thickness map protocol in the Stratus OCT. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1448-1452

187. Kelty PJ, Payne JF, Trivedi RH, Kelly J, Bowie EM, Burger BM. Macular thickness assessment in healthy eyes based on ethnicity using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2668-2672

188. Wakitani Y, Sasoh M, Sugimoto M, Ito Y, Ido M, Uji Y. Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial lengths using OCT. *Retina* 23; 177-182

189. Ecsedy M, Szamosi A, Karko C, Zubovics L, Varsanyi B, Nemeth J, Reccsan Z. A comparison of macular structure imaged by OCT in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 5207-5211

190. Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, Rochtchina E, Wong TY, Gole GA, Rose KA, Mitchell P. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia. *Ophthalmology* 2009; 116: 1604-1609
191. Wong ACM, Chan CWN, Hui SP. Relationship of gender, body mass index and axial length with central retinal thickness using optical coherence tomography. *Eye* 2005; 19: 292-297
192. Gugleta K, Mehling M, Kochkorov A, Grieshaber M, Katamay R, Flammer J, Orgül S, Kappos L. Pattern of macular thickness changes measured by ocular coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225(5): 408-412
193. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, Werner JS. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 49(5):2103-2119
194. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease. *J Neural Transm*. 2009; 116(11):1493-1501
195. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(2):137-146
196. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; 236: 34-36
197. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):41-46

198. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(1):156-169
199. Baumgartner WA. Etiology, pathogenesis and experimental treatment of retinitis pigmentosa. *Med Hypotheses* 2000; 54: 814-824
200. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, Fuertes I. Optical coherence tomography in retinitis pigmentosa: Reproducibility and capacity to detect macular and retinal nerve fiber layer thickness. *Retina* 2012 Mar 29 (Epub ahead of print)
201. Cuenca N, Hagiwara A, Yamamoto S, Ogata K et al. Macular abnormalities in patients with retinitis pigmentosa: a prevalence on OCT examination and outcomes of vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol* 2011;89: 122-125
202. Chung H, Hwang JU, Kim JG, Yoon YH. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2006; 26: 922-927
203. Klein RK, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The 25 year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 63-70
204. Klein RK, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXII. The twenty five year progression of retinopathy in person with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1859-186
205. Lovestam-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: 287-294

206. Roy MS, Affouf M. six year progression of retinopathy and associated risk factors in African American patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1297-1306

207. Zorena K, Mysliwska J, Mysliwiec M, Balcerska A, Hak L, Lipowski P, Raczynska. Serum TNF-alpha level predicts nonproliferative diabetic retinopathy in children. *Mediators Inflamm* 2007;2007:92196

208. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C. Serum lipids and glucose control. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 159-165

209. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-1229

210. Wiemer NGM, Eekhoff EMW, Simsek S, Heine RJ, Ringens PJ, Polak BCP, Dubbelman M. The effect of acute hyperglycemia on retinal thickness and ocular refraction in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 703-708

211. Valone JA Jr, McMeel JW, Franks EP. Unilateral proliferative diabetic retinopathy. II. Clinical course. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(8): 1362-1366

212. Vesteinsdottir E, Bjornsdottir S, Hreidarsson AB, Stefansson E. Risk of retinal neovascularization in the second eye in patients with proliferative diabetic retinopathy *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 449-452.

213. Basu A, Palmer H, Ryder RE, Taylor KG. Uncommon presentation of asymmetrical retinopathy in diabetes type 1. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 321-323
214. Chan A, Duker J. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 939-943
215. Neuville JM, Bronson-Castain K, Bearnse MA, Jason S, Harrison WW, Schneck ME, Adams AJ. OCT reveals regional differences in macular thickness with age. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 810-816
216. Sung KR, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Ishikawa H, Kagemann L, Noecker RJ, Fujimoto JG, Schuman JS. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula and optic nerve head. *Ophthalmology* 2009; 116: 1119-1124
217. Cheung N, Wong TY. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 180-195. Review
218. 1118 Zhang Z, He X, Zhu J, Jiang K, Zheng W, Ke B. Macular Measurements Using Optical Coherence Tomography in Healthy Chinese School Age Children Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52 (9): 6377-6383
219. Taylor B, Rochtchina E, Wang JJ, Wong TY, Heikal S, Saw SM, Mitchell P. Body mass index and its effects on retinal vessel diameter in 6-year-old children. *Int J Obes (London)* 2007; 31(10): 1527-1533
220. Liu X, Li M, Zhong Y, Xiao H, Huang J, Mao Z The damage patterns of retinal nerve fiber layer in acute and chronic intraocular

pressure elevation in primary angle closure glaucoma. *Yan Ke Xue Bao* 2011; 26(3): 154-160

221. Gordon Mo, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 714-720; discussion 829-830

222. Iester M, Tizte P, Mermoud A. Retinal nerve fiber layer thickness changes after an acute increase in intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(12): 2117-2122

223. Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure: modulation as treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(3): 340-344

224. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(1): 22-26 100,130,190-192

225. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessarni RM, Susanna R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 44-55

226. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, Heltzer J, Velazques LJ, Fujimoto JG, Mattox C. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(6): 838-843

227. Wu PC, Chen YJ, Chen CH, Chen YH, Shin SJ, Yang HJ, Kuo HK. Assessment of macular retinal thickness and volume in normal eyes and

highly myopic eyes with third-generation optical coherence tomography. *Eye* 2008; 22(4): 551-555

228. Mrugacz M, Bakunowicz-łazarczyk A. Measurement of retinal thickness using optical coherence tomography in patients with myopia. *Klin Oczna* 2005; 107(1-3): 68-69

229. Luo HD, Gazzard G, Fong A, Aung T, Hob ST, Loon SC, Healey P, Tan DTH, Wong TY, Saw SM. Myopia, axial length and oct characteristics of the macula in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2773-2781

230. Gabel W, Hartmann F, Haigis W. Determination of retinal thickness in relation to the age and axial length using optical coherence tomography. *Ophthalmologe* 2001; 98(2): 157-162

231. Lim LS, Saw SM, Jeganathan WSE, Tay WT, Aung T, Tong L, Mitchell P, Wong TY. Distribution and determinants of ocular biometric parameters in an Asian population: The Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51: 103-109

232. Lim MC, Hoh ST, Foster PJ, Lim TH, Chew SJ, Seah SK, Aung T. Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(3): 974-978

233. Lam DS, Leung KS, Mohamed S, Chan WM, Palanivelu MS, Cheung CY, Li EY, Lai RY, Leung CK. Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(1): 376-382

234. Knez N, Sisko K, Pahor D. Corneal thickness in patients with age-related macular degeneration. *J Int Med Res* 2009; 37(5): 1552-1560

235. Kymionis GD, Panagiotoglou TD, Yoo SH, Tsiklis NS, Christodoulakis E, Hajithanasis GC, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Central corneal thickness in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Cornea* 2007; 26(2): 182-184
236. Iester M, Mete M, Figus M, Frezzotti P Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(9): 1623-1628
237. Manni G, Oddone F, Parisi V, Tosto A, Centofanti M. Intraocular pressure and central corneal thickness. *Prog Brain Res* 2008; 173: 25-30
238. Böhm AG. The risk of glaucoma and corneal thickness. *Ophthalmologie* 2005; 102(9): 909-916
239. Detry-Morel M Use of corneal pachymetry in ocular hypertension and chronic glaucoma *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2004; (293): 35-43
240. Von Eicken J, Kohlhaas M, Stodtmeister R, Höh H. The role of pachymetry in routine glaucoma diagnosis *Klin Monbl Augenheilkd* 2006; 223(2): 117-130
241. Muir KW, Jin J, Freedman SF. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in children. *Ophthalmology* 2004; 111(12): 2220-2223
242. Krueger RR, Ramos-Esteban JC. How might corneal elasticity help us understand diabetes and intraocular pressure? *J Refract Surg* 2007; 23(1): 85-88