

Capacidad de la OCT Swept-Source para detectar alteraciones en la retina y coroides en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

Swept-Source OCT ability to detect retinal and choroidal abnormalities in diabetes mellitus type 1 patients

Autores: Josep-Oriol Casanovas-Marsal (1), Pilar Calvo Pérez (2), Francisco de Asís Bartol-Puyal (2), Elisa Viladés Palomar (3), Óscar Ruiz Moreno (4), Javier Acha Pérez (5), Luis E. Pablo-Júlvez (6).

Categoría profesional y lugar de trabajo: (1) Enfermero. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; (2) Oftalmólogo/a. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Grupo de Investigación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO). Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; (3) Óptico-optometrista. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Grupo de Investigación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria Aragón; (4) Jefe de sección de máculas. Servicio Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Grupo de Investigación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón; (5) Jefe de Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet; (6) Jefe de Servicio Oftalmología. Hospital Universitario Miguel Servet. Grupo de Investigación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (Zaragoza, España).

Dirección de contacto: jocasanovas@iisaragon.es

Fecha recepción: 09/09/2021

Aceptado para su publicación: 21/11/2021

Fecha de la versión definitiva: 26/11/2021

Resumen

Objetivos. Comparar las diferentes capas retinianas y coroides en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) mediante tecnología swept-source, detectar presencia de retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (EMD) y analizar la relación entre sus espesores y marcadores analíticos de control metabólico. **Material y métodos.** Estudio transversal con muestreo consecutivo de pacientes ≥ 18 años diagnosticados DM1, al menos 5 años de evolución, ausencia de RD o RD leve o moderada. Se excluyeron a los pacientes con edema macular secundario a otras patologías. Se les realizó una retinografía no esteroscópica de 45° y una tomografía de coherencia óptica swept-source (SS-OCT) macular radial de 12mm con DRI Triton plus (Topcon, Japón). Se analizó el espesor de las diferentes capas de la retina y coroides y se correlacionó con los últimos parámetros metabólicos de control de la enfermedad. El análisis estadístico se realizó mediante Jamovi (versión 1.2). **Resultados.** Se examinaron 192 ojos (96 pacientes), el 49% hombres, edad media: 42 ± 12.5 años; el 31.1% con RD; media de glucosa: 147 ± 70.1 mg/dl; urea: 34.6 ± 10.6 mg/dl; creatinina: 0.80 ± 0.19 mg/dl; triglicéridos: 78.8 ± 33.4 mg/dl; colesterol: 189 ± 32.4 mg/dl; colesterol HDL: 63.2 ± 13.5 mg/dl; LDL: 111 ± 26.6 mg/dl y hemoglobina glicosilada: $7.61 \pm 1.24\%$. Se hallaron correlaciones inversas leves entre retina, capa de células ganglionares (CCG+) y tiempo de evolución ($p < 0.05$); entre urea y creatinina con retina ($p < 0.05$), CCG+ ($p < 0.01$) y coroides ($p < 0.05$); y correlación directa leve entre colesterol y coroides ($p < 0.05$). **Conclusiones.** Además de vasculopatía, la RD cursa con neurodegeneración, la cual también se correlaciona con el estado funcional nefrológico. Sin embargo, no hay correlación con los niveles de colesterol.

Palabras clave

Diabetes Mellitus, Complicaciones de la Diabetes, Edema Macular, Retinopatía Diabética, Tomografía de Coherencia Óptica.

Abstract

Introduction. To compare retina and choroid thickness in patients with diabetes through swept source technology, to detect diabetic retinopathy and diabetic macular edema and to associate the different thickness with level of metabolic control. **Methodology.** Transversal study with consecutive participants of at least 18 years of age with diabetes mellitus type 1, with at least 5 years of evolution, without DR or slight, moderate DR. Participants with macular edema were excluded. 45° non-esteroscopical retinography and swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) radial macular 12 mm with Triton plus (Topcon, Japan) were performed. Retina and choroid thickness were related with the last results of blood sample. Jamovi (1.2 version) was used for statistical analysis. **Results.** 192 eyes were included (96 participants). 49% were males, average age: 42 ± 12.5 years; 31.1% with DR; average of glucose: 147 ± 70.1 mg/dl; urea: 34.6 ± 10.6 mg/dl; creatinine: 0.80 ± 0.19 mg/dl; triglycerides: 78.8 ± 33.4 mg/dl; cholesterol: 189 ± 32.4 mg/dl; cholesterol HDL: 63.2 ± 13.5 mg/dl; cholesterol LDL: 111 ± 26.6 mg/dl and haemoglobin glycosylated: $7.61 \pm 1.24\%$. Slight inverse correlations with retina, ganglion cell complex (GCC+) and illness progression time ($p < 0.05$); between urea and creatinine with retina ($p < 0.05$), GCC+ ($p < 0.01$) and choroids ($p < 0.05$); and slight direct correlation with cholesterol and choroids ($p < 0.05$). **Conclusions.** A part from vascular disease, DR curse with neurodegeneration and it is correlate with kidney functional status. However, there is no correlation with cholesterol values.

Keywords

Diabetes Mellitus, Diabetes Complications, Macular Edema, Diabetic Retinopathy, Tomography Optical Coherence.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica debido a la ausencia de producción de insulina por parte del páncreas (1). A nivel mundial, se estima que 422 millones de personas padecen esta enfermedad (2) clasificándose como la séptima enfermedad de mayor mortalidad (3).

En España, la prevalencia de la DM se situó en un 6.2% para grupos de edad de entre 30-65 años y del 10% entre 30-89 años (4) aumentando, una década después, hasta 13.8% (5). Posteriormente se observó que la incidencia se estableció en 11.6 casos cada 1000 personas por año (6).

De entre las múltiples complicaciones producidas por la DM, una de las más frecuentes es la aparición de complicaciones microvasculares, las cuales incluyen la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía diabética, entre otras (7).

La retinopatía diabética (RD), siendo la complicación más frecuente de la DM, se puede clasificar en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RD alcanza una incidencia de hasta el 74% según el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (8). El 95% de los pacientes diagnosticados de DM tipo 2, al cabo de un tiempo, padece algún grado de afectación ocular ocupando la RD un 20% (9). Otras estimaciones afirman que el 35% de las personas que padecen DM tienen algún tipo de RD (10).

La detección del RD se realiza mediante retinografía a pesar de presentar ciertas limitaciones (imposibilidad para analizar la integridad de la arquitectura de la neurorretina y dificultad para visualizar ciertas alteraciones como el edema macular incipiente) (11). Por ello, la nueva generación de swept-source de tomografía de coherencia óptica (SS-OCT) añade una mejora sobre la OCT de dominio espectral, incorporando un láser de barrido como fuente de luz y un detector de fotodiodo único permitiendo velocidades de escaneo más rápidas, de unos 100.000 Hz y caracterizándose por una longitud de onda de 1.050 nm, permitiendo una visualización en profundidad del ojo desde la retina hasta coroides incluida. Es menos propenso a la dispersión de la luz, permitiendo una visualización más eficiente de la coroides (12).

Los cambios de grosor en las diferentes capas de la retina, coroides y nervio óptico, incluso en ausencia de signos RD, se han correlacionado con diferentes alteraciones metabólicas en los parámetros analíticos (13). Esta ventaja permite identificar cambios estructurales oculares en pacientes con ausencia de

RD pero con criterios identificables entre analítica de sangre y espesores de las diferentes capas de la retina (14).

El objetivo del estudio fue comparar las diferentes capas retinianas y la coroides en pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética (RD) mediante retinografía y OCT tecnología swept-source. y analizar si existe relación entre sus espesores y marcadores analíticos de control de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal con muestreo consecutivo de pacientes, durante los meses de junio a diciembre del año 2020 en las consultas de Endocrinología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España). Criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, diagnóstico de DM tipo 1 con más de 5 años de evolución, con ausencia de RD o con RD leve o moderada, con un tiempo de extracción de su última analítica de sangre de no más de 3 meses y seguidos en consultas de endocrinología de dicho Hospital. Criterios de exclusión: aquellos pacientes con patología ocular concomitante (glaucoma, neuritis óptica, degeneración macular y patología de la retina), patología sistémica que afectara a la agudeza visual, cirugía ocular previa y aquellos diagnosticados de edema macular diabético. Para la clasificación de la RD se siguieron las guías de práctica clínica de la American Academy of Ophthalmology (15).

Se invitó a participar a 100 pacientes de los que aceptaron 96 (192 ojos examinados). A los pacientes se les realizó una retinografía no estereoscópica de 45° (imágenes 1A y 1B) y una SS-OCT macular radial de 12 mm con DRI Triton plus (Topcon, Tokyo, Japón) (imágenes 2A y 2B). La introducción de los datos de los pacientes participantes en el estudio la realizó un enfermero mediante una hoja de recogida de datos donde, para cada participante, se le asignó un código del estudio. Las variables registradas fueron la edad (años), sexo, tiempo de evolución de la enfermedad (años), parámetros de analítica sanguínea: glucosa (GLU - mg/dl), urea (mg/dl), creatinina (CREAT - mg/dl), triglicéridos (TRI - mg/dl), colesterol total (COLEST - mg/dl), colesterol HDL (HDL - mg/dl), colesterol LDL (LDL - mg/dl), y hemoglobina glicosilada (HbA1c - %); parámetros de espesores de las capas de la retina (CFNR), de células ganglionares (CCG+), de la coroides y el espesor total de la retina. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).



Figura 1. Retinografía no estereoscópica de 45°.

A: Imagen en color y libre de rojos de un paciente del estudio de un ojo con retinopatía diabética y signos de EMD. B: Imagen en color y libre de rojos de un paciente del estudio de un ojo sano.

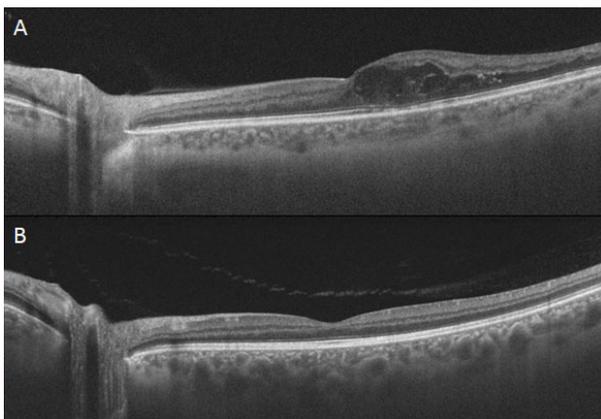


Figura 2. SS-OCT macular radial de 12 mm con DRI Triton plus. A: B-scan de un paciente del estudio de un ojo con EMD. B: B-scan de un paciente del estudio con un ojo sano.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico Jamovi 1.2. Las variables cualitativas se presentan mediante la distribución

de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables cuantitativas se exploraron con la prueba de bondad de ajuste a una distribución normal (Test de Shapiro-Will) indicando tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Para la asociación de las variables estudiadas (siendo una cuantitativa) se utilizó la t de Student (distribución normal) y el test de la U de Mann-Withney (distribución no paramétrica).

Para las correlaciones bivariadas de las variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y el de Spearman (según distribución de la variable). Los efectos se consideran significativos si $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se examinaron 192 ojos correspondientes a 96 pacientes participantes. El 49% (94) fueron hombres y el 51% (98) mujeres con una edad media de 42 ± 12.5 años y con un tiempo de evolución diagnóstica de DM de 21.4 ± 10 años. De los 192 ojos examinados el 31.1% (59) presentaron RD, de los cuales, el 84.7% (50) eran de tipo no proliferativa leve y el 15.3% (9) moderada. En relación con los parámetros obtenidos de las muestras sanguíneas se registró una media de glucosa de 147 ± 70.1 mg/dl; de urea 34.6 ± 10.6 mg/dl; de creatinina 0.80 ± 0.19 mg/dl; de triglicéridos 78.8 ± 33.4 mg/dl; de colesterol total 189 ± 32.4 mg/dl; de HDL 63.2 ± 13.5 mg/dl; de LDL 111 ± 26.6 mg/dl y de HbA1c $7.61 \pm 1.24\%$.

Los resultados de la retinografía no estereoscópica de 45° y la SS-OCT macular de la CFNR, CCG+, de la coroides y el espesor total de la retina se muestran en la **tabla 1**. En el espesor central total de la retina, en CCG+ y CCG++ (capa de células ganglionares y CFNR) centrales se hallaron diferencias estadísticamente significativas (261 ± 22.2 μm vs. 250 ± 23.5 μm ; $p < 0.002$, 56.2 ± 11.2 μm vs. 51.7 ± 10.7 μm ; $p < 0.003$ y 64.7 ± 16.2 μm vs. 61.6 ± 14.9 μm ; $p < 0.004$ respectivamente).

	Ojos sin RD		Ojos con RD leve o moderada		p
	Media (µm)	Desv. Est.(µm)	Media (µm)	Desv. Est.(µm)	
RETINA					
Central	261	22.2	250	23.5	0.002
Temporal interna	301	15.8	298	15.6	0.488
Superior interna	313	18.2	313	15.0	0.847
Nasal interna	317	17.6	313	16.0	0.254
Inferior interna	308	23.8	307	20.5	0.978
Temporal externa	261	12.4	259	13.0	0.403
Superior externa	277	14.4	276	13.8	0.495
Nasal externa	291	17.5	288	14.2	0.280
Inferior externa	269	16.5	268	13.5	0.407
Espesor medio	282	12.6	280	11.4	0.325
CFNR					
Central	11.7	9.37	9.92	5.59	0.051
Temporal interna	23.6	10.7	23.3	5.05	0.502
Superior interna	31.8	12.2	31.0	6.57	0.808
Nasal interna	29.6	7.76	29.9	12.2	0.482
Inferior interna	29.8	8.71	32.4	11.5	0.203
Temporal externa	25.5	6.67	25.5	4.06	0.410
Superior externa	45.4	8.26	44.7	6.42	0.800
Nasal externa	57.9	10.8	56.5	13.7	0.104
Inferior externa	46.1	7.57	46.4	9.44	0.815
Espesor medio	39.5	5.59	39.2	6.25	0.397
CCG+					
Central	56.2	11.2	51.7	10.7	0.003
Temporal interno	86.2	11.0	85.6	8.57	0.543
Superior interno	89.5	11.4	90.3	9.15	0.659
Nasal interna	91.2	10.5	90.1	11.1	0.838
Inferior interna	87.3	12.4	88.2	13.8	0.849
Temporal externa	69.4	7.58	69.4	6.61	0.949
Superior externa	64.4	9.18	64.7	5.68	0.786
Nasal externa	68.1	8.31	68.3	8.07	0.461
Inferior externa	63.9	9.18	63.7	7.85	0.939
Espesor medio	71.1	6.72	71.0	5.23	0.905
CCG++					
Central	67.9	16.2	61.6	14.9	0.004
Temporal interna	110	10.5	109	8.92	0.864
Superior interna	121	13.3	121	11.3	0.812
Nasal interna	121	12.2	120	10.6	0.921
Inferior interna	117	15.8	121	17.4	0.132
Temporal externa	95.0	7.82	94.8	6.70	0.784
Superior externa	110	9.97	109	8.83	0.872
Nasal externa	126	13.1	125	11.5	0.516
Inferior externa	110	9.85	110	9.17	0.870
Espesor medio	111	7.74	110	7.32	0.895

	Ojos sin RD		Ojos con RD leve o moderada		p
	Media (µm)	Desv. Est.(µm)	Media (µm)	Desv. Est.(µm)	
COROIDES					
Central	281	74.7	287	75.4	0.707
Temporal interna	276	72.3	278	68.6	0.883
Superior interna	288	70.8	291	72.6	0.647
Nasal interna	264	72.8	277	77.9	0.432
Inferior interna	278	77.0	284	74.4	0.674
Temporal externa	262	64.8	267	61.3	0.773
Superior externa	281	65.8	284	66.0	0.668
Nasal externa	215	66.6	224	68.4	0.604
Inferior externa	261	69.0	274	69.4	0.320
Espesor medio	260	62.0	267	61.3	0.608

Tabla 1. Comparación de medias entre ojos con y sin retinopatía diabética con el espesor de las diferentes capas de la retina y coroides. CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina, CCG: capa de células ganglionares.

En relación con los parámetros analíticos analizados (**tabla 2**), la media del parámetro analítico de urea fue significativamente menor en el grupo con RD (35.7 ± 11.6 vs. 31.6 ± 6.92 ; 2267;

$p < 0.015$), el espesor de la coroides se correlacionó directamente con los niveles triglicéridos, colesterol y el colesterol HDL e inversamente con los de urea (**tabla 3**).

	Ojos sin RD		Ojos con RD		p
	Media	Desv. Est.	Media	Desv. Est.	
Glucosa (mg/dl)	143	67.7	150	73.0	0.575
Urea (mg/dl)	35.7	11.6	31.6	6.92	0.015
Creatinina (mg/dl)	0.82	0.21	0.77	0.14	0.258
Triglicéridos (mg/dl)	78.0	35.1	81.6	29.8	0.210
Colesterol total (mg/dl)	189	30.9	192	36.0	0.711
Colesterol HDL (mg/dl)	63.7	13.7	61.8	13.5	0.396
Colesterol LDL (mg/dl)	110	25.7	114	28.8	0.383
HbA1c (%)	7.41	0.94	8.02	1.67	0.068

Tabla 2. Comparación de medias entre ojos con y sin retinopatía diabética con resultados de los parámetros analíticos.

Coroides	central	interna				externa				media de capas	
		temporal	superior	nasal	inferior	temporal	superior	nasal	inferior		
Urea	r	-0.126	-0.192	-0.104	-0.061	-0.149	-0.206	-0.126	-0.075	-0.179	-0.157
	p	0.103	0.013	0.178	0.433	0.054	0.007	0.103	0.335	0.020	0.043
Triglicéridos	r	0.074	0.129	0.100	0.071	0.063	0.152	0.161	0.074	0.101	0.123
	p	0.324	0.083	0.181	0.339	0.400	0.041	0.030	0.318	0.173	0.097
Colesterol	r	0.153	0.153	0.151	0.185	0.165	0.153	0.131	0.158	0.182	0.174
	p	0.037	0.037	0.039	0.012	0.025	0.037	0.075	0.031	0.013	0.018
Colesterol HDL	r	0.116	0.094	0.104	0.146	0.121	0.069	0.072	0.149	0.112	0.116
	p	0.119	0.207	0.163	0.050	0.103	0.353	0.332	0.045	0.131	0.120

Tabla 3. Resultados del coeficiente de correlación de Pearson entre urea, Triglicéridos, colesterol y colesterol HDL y espesor de las capas de la coroides.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el control metabólico de la diabetes (Hb1Ac) entre ambos grupos de estudio.

DISCUSIÓN

El presente estudio describe los parámetros analíticos y oftalmológicos obtenidos mediante retinografía y OCT en pacientes diagnosticados de DM tipo 1 con el fin de detectar la prevalencia de RD y EMD.

El 20% de los pacientes con DM tipo 1 presenta signos de RD (9,10,16,17) habiendo detectado en nuestra cohorte una prevalencia de RD del 31%. Este dato es similar en relación con la prevalencia descrita en otros países asiáticos (16). No obstante, la OMS estableció un rango de prevalencia de RD global de entre un 10-50% siendo este en Europa del 20 al 35% (17).

El mayor porcentaje de RD en este estudio se justifica debido a que los pacientes seguían la evolución de su enfermedad en la consulta de endocrinología ya que el parámetro de control metabólico (Hb1Ac) superaba los rangos recomendados por la American Diabetic Association (18).

La medición de las capas de la retina mediante OCT presenta una mejora, en términos de reproducibilidad y repetitibilidad frente a otras tecnologías utilizadas hasta la actualidad (19,20).

Estudios previos establecen un espesor central de la mácula de 285 μm (21) en ojo sanos; cifra que en pacientes con DM tipo 1 y EMD alcanza los 400 μm (22). En nuestro estudio, el espesor medio fue de 250 μm .

En relación con los parámetros evolutivos de control de la enfermedad, se observó que las correlaciones halladas entre el espesor de la coroides y el colesterol, el colesterol HDL y los triglicéridos se asemejan a otros estudios, ya que el espesor de la coroides y la esclera aumenta debido a las fibras de colágeno y los histocitos (23). En cuanto a los parámetros evolutivos de control de la enfermedad, la correlación entre niveles altos de colesterolemia y el uso de medicación hipolipemiente pueden modificar la morfología macular debido al fenofibrato (24). La relación establecida entre la urea y el espesor total de la coroides se debe a que la membrana limitante externa de la coroides y el elipsoide podrían ser un marcador sustituto de alteración de las capas de la retina (25).

Por todo ello, se concluye que la tecnología SS-OCT permite identificar cambios en las diferentes estructuras/capas de la retina y la coroides en pacientes sin RD y que estos se correlacionan directamente con los parámetros de control de la enfermedad (función renal y en el metabolismo de los hidratos de carbono).

Enfermería, como responsables de la educación para la salud, debe aconsejar a los pacientes la importancia de realizar los cribados y revisiones periódicas de RD cada 2 años. La utilización de la tecnología avanzada para el diagnóstico de la retinopatía diabética puede establecer precozmente la identificación de complicaciones en las capas de la retina sin sintomatología previa. Aun así, los profesionales de la enfermería juegan un papel fundamental en educación sanitaria estableciendo pautas de control en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad y, concretamente en este caso, el fomentar la enseñanza y la convivencia con la diabetes estableciendo criterios de autocontrol de glucemias, promoviendo y fomentando los hábitos y estilos de vida saludables como la correcta alimentación y la práctica de ejercicio físico como actividad de la vida diaria.

Este estudio presentó la siguiente limitación: se trata de un estudio monocéntrico realizado únicamente en sujetos de raza caucásica y de la misma zona geográfica por lo que sería útil ampliar el presente estudio a un mayor volumen de participantes y de diferentes razas/etnias, así como de diferentes áreas geográficas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Tanto el autor como el equipo investigador declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sciberras J, Camilleri LM, Cuschieri S. The burden of type 2 diabetes pre-and during the COVID-19 pandemic – a review. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;1–9.
2. World Health Organization. Diabetes. Key facts [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Diabetes. 2020.
4. Goday A, Delgado E, Díaz Cadórniga F, de Pablos P, Vázquez J, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol y Nutr.* 2002;49(4):113–26.

5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
6. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
7. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;3086167.
8. Xu XH, Sun B, Zhong S, Wei DD, Hong Z, Dong AQ. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2020;20:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01763-z>.
9. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018 Feb 8;14(2):88–98. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>.
10. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis* [Internet]. 2015;2(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40662-015-0026-2>.
11. Garcia-Martin E, Cipres M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, Polo V, et al. Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmology*. 2019;1825819.
12. Satue M, Cipres M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, Garcia-Martin E. Ability of Swept source OCT technology to detect neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(4):367–77.
13. Li H, Yu X, Zheng B, Ding S, Mu Z, Guo L. Early neurovascular changes in the retina in preclinical diabetic retinopathy and its relation with blood glucose. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2021 Dec 17;21(1):220. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-021-01975-7>.
14. Wan Z-Q, Cui M, Zhang Y-J. Association between risk factors and retinal nerve fiber layer loss in early stages of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Feb 18;14(2):255–62. Available from: http://ies.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20210212&flag=1.
15. Paul Chan R, Isolde Falkner-Radler C, Bhaleeya SD, Chapman K, Coombs P, Klufas M, et al. Diabetic Retinopathy - Europe [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2016. Available from: <https://www.aaopt.org/topic-detail/diabetic-retinopathy-europe>.
16. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis* [Internet]. 2015 Dec 30;2(1):17. Available from: <http://www.eandv.org/content/2/1/17>.
17. WHO Regional Office for Europe. Diabetic retinopathy screening: a short guide. Copenhagen; 2020.
18. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 9;44(Supplement 1):S73–84. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S006>.
19. Bressler SB, Edwards AR, Chalam K V., Bressler NM, Glassman AR, Jaffe GJ, et al. Reproducibility of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements and Conversion to Equivalent Time-Domain Metrics in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2014 Sep 1;132(9):1113. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthol.2014.1698>.
20. Danis R, Fisher M, Lambert E, Goulding A, Wu D, Lee L. Results and Repeatability of Retinal Thickness Measurements From Certification Submissions. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2008 Jan 1;126(1):45. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.126.1.45>.
21. Lee SS-Y, Lingham G, Alonso-Caneiro D, Charng J, Chen FK, Yazar S, et al. Macular Thickness Profile and Its Association With Best-Corrected Visual Acuity in Healthy Young Adults. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2021 Mar 10;10(3):8. Available from: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772374>.

22. Lai C-T, Hsieh Y-T, Lin C-J, Wang J-K, Lin C-Y, Hsia N-Y, et al. Age, Initial Central Retinal Thickness, and OCT Biomarkers Have an Influence on the Outcome of Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab– Tri-center 12-Month Treat-and-Extend Study. *Front Med* [Internet]. 2021 May 3;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.668107/full>.
23. Torres RJ de A, Maia M, Noronha L, Farah ME, Luchini A, Brik D, et al. Avaliação das alterações precoces na coróide e esclera ocorridas em coelhos hipercolesterolêmicos: estudo histológico e histomorfométrico. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2009 Feb;72(1):68–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000100014&lng=pt&nrm=iso&tIng=pt.
24. Sasaki M, Kawashima M, Kawasaki R, Uchida A, Koto T, Shinoda H, et al. Association of Serum Lipids With Macular Thickness and Volume in Type 2 Diabetes Without Diabetic Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 2014 Mar 20;55(3):1749. Available from: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.13-13035>.
25. Saxena S, Ruia S, Prasad S, Jain A, Mishra N, Natu SM, et al. Increased serum levels of urea and creatinine are surrogate markers for disruption of retinal photoreceptor external limiting membrane and inner segment ellipsoid zone in type 2 diabetes mellitus. *Retina* [Internet]. 2017 Feb;37(2):344–9. Available from: <https://journals.lww.com/00006982-201702000-00015>.