



Trabajo de Fin de Grado en Óptica y Optometría

Fluctuaciones refractivas en la diabetes mellitus.

Implicaciones en la praxis optométrica

Alumno: Enrique Ordiñaga Monreal

Tutor: Dr. Alejandro Cerviño Expósito

Fecha: Julio 2014

ÍNDICE

I.	Resumen / Abstract	3
II.	Introducción	4
III.	Diabetes Mellitus.....	4
	1. Definición	4
	2. Clasificación	4
	3. Patología asociada a la diabetes.....	5
	4. Diabetes en España	6
	5. Evolución de la enfermedad	7
IV.	El poder dióptrico del ojo	8
V.	Efecto de la diabetes	15
	1. Lágrima	15
	2. Córnea	16
	3. Humor acuoso	18
	4. Cristalino	19
	5. Humor vítreo	20
	6. Retina	20
VI.	Discusión	22
VII.	Conclusión / Conclusion	26
VIII.	Bibliografía	27

I. Resumen / Abstract:

El objetivo de este trabajo se centra en cómo los niveles de glucosa en sangre en personas que padecen de diabetes mellitus, afecta a la fluctuación refractiva del ojo, y cuáles pueden ser las implicaciones en la praxis optométrica. Para lograr este objetivo, se ha llevado a cabo una investigación de tipo documental basada en la revisión y el análisis de la literatura científica general y específica existente sobre la temática. Se ha analizado cómo la glucemia afecta a las diferentes partes del ojo de una forma independiente, a corto y a largo plazo. El trabajo se ha estructurado en varios apartados donde se abordan las siguientes temáticas: relevancia de la enfermedad en el mundo, resumen de las estructuras del ojo, las consecuencias de las alteraciones de glucemia en dichas estructuras a corto y largo plazo; y, por último, la discusión donde se exponen las conclusiones y los consejos que el optometrista debería tener en cuenta en la praxis optométrica, con la recomendación de un buen desarrollo en la anamnesis seguido del control glucémico de los pacientes.

Palabras clave: Optometrista, diabetes mellitus, fluctuación refractiva, anamnesis.

The aim of this dissertation focuses on the presentation of how blood glucose levels in people with diabetes mellitus disease affects refractive eye fluctuation, and what may be the implications for optometric practice. To achieve this goal, we have carried out a documentary investigation based on the review and analysis of existing general and specific scientific literature on the subject. We analyzed how glycemia affects different parts of the eye independently, long and short term. The paper is divided into several sections where the following issues are addressed: the relevance of the disease in the world, summary of the eye structures, and the consequences of changes in glycemia on these structures short and long term. Finally, we debate about the optometrist's recommendations that should be taken into account in the execution of the eye refraction. and the recommendation of a good development in the patient's anamnesis followed by a glycemic control of patients.

Keywords: Optometrist, diabetes mellitus, refractive fluctuation, anamnesis.

II. Introducción:

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más importantes en los países desarrollados. Estos pacientes en muchos de los casos están diagnosticados y evolucionan bajo el control del endocrino, pero en muchos otros casos no lo están. El optometrista, como profesional sanitario de atención primaria, debe conocer bien los signos y los síntomas de esta enfermedad. Se analizará en este trabajo, no solo como afecta el desorden glucémico a los diferentes medios dióptricos con el paso del tiempo, sino también, como éste puede influir en ciertos medios refractivos del ojo causando una fluctuación en la visión del paciente, y no solo debido a la refracción total del ojo, si no a alteraciones fisiológicas producidas por el alto o bajo índice de glucosa.

III. Diabetes Mellitus

1. **Definición**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el nivel de azúcar (glucosa) en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (concentración alta de glucosa en sangre, >128 mmg/L), y la hipoglucemia (concentración baja de glucosa en sangre, <70 mmg/L) que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.

2. **Clasificación**

a) **Diabetes de tipo 1**

La DM tipo 1, también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia. Se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la DM

tipo 1, y no se puede prevenir con el conocimiento actual. Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita^(1,2).

b) Diabetes de tipo 2

La DM tipo 2, también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta que se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa el 90% de los casos y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Los síntomas pueden ser similares a los de la DM tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse sólo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones⁽¹⁾.

c) Diabetes gestacional

DM gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer diagnóstico durante el embarazo. Normalmente se produce durante el tercer trimestre. La prevalencia puede variar de 1 a 14% de los embarazos, en función de la población estudiada^(1,3).

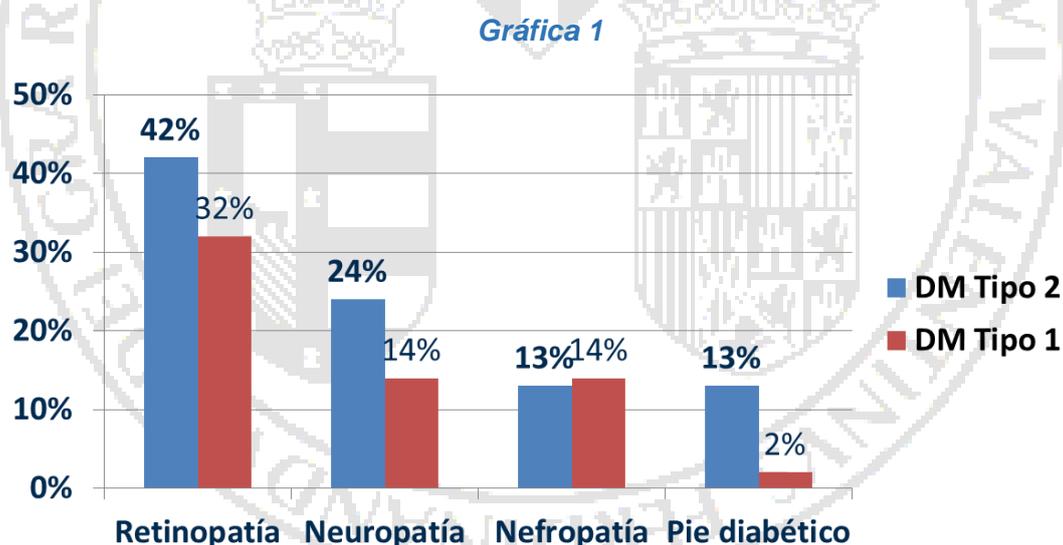
3. Patología asociada a la diabetes

La DM puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios^(1,2). Aumenta el riesgo de *cardiopatía* y *accidente vascular cerebral* (AVC). Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y AVC). Se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. De un 10 al 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. La *neuropatía diabética* se debe a una lesión de los nervios como consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Esta afectación neuronal es muy relevante ya que recordemos que la retina está formada de neuronas que transmiten la información al cerebro y casi la mitad de los diabéticos puede llegar a sufrir de esta degeneración. Es de esperar que este tipo de pacientes sufra de alteraciones de la visión en función de la afectación de esta neuropatía. Otros

síntomas muy diversos y frecuentes son hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.

La **retinopatía diabética** (RD) ^(1,2,4) es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se van deteriorando a lo largo del tiempo por el exceso de glucosa en sangre. Al cabo de 15 años de sufrir DM, aproximadamente el 40% sufre esta enfermedad, el 10% sufren un deterioro grave de la enfermedad; la **retinopatía diabética poliferante** (RDP) y un 2% de los pacientes se quedan ciegos legales.

La gráfica 1 muestra la prevalencia de las complicaciones crónicas producidas por la diabetes:

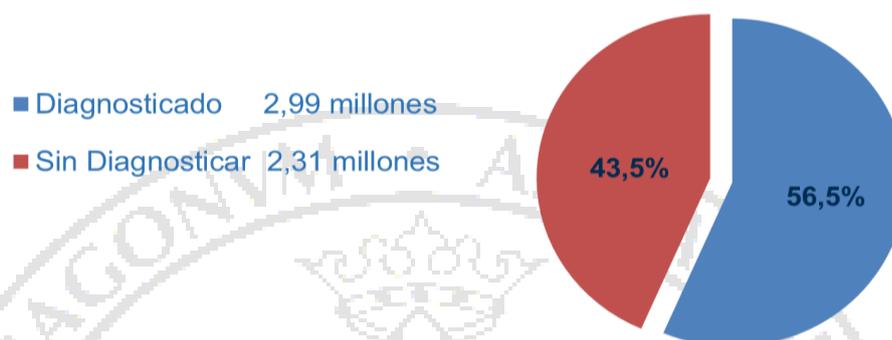


Fuente: Dr. Alberto Goday Arnó . Servicio de Endocrinología. Hospital del Mar (Barcelona)

4. La diabetes en España

Los estudios realizados sobre la población española ⁽⁵⁾ nos revelan algunas consideraciones muy importantes, (gráfica 2) prevalencia de la diabetes en España. El 43,5 % de los pacientes desconocía que tenía esta enfermedad.

Gráfica 2



Fuente: Estudio di@bet.es Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) 2011

La DM tipo 2 es más frecuente en edades avanzadas, cuando existen antecedentes familiares con diabetes y en personas con obesidad. Por encima de los 75 años la prevalencia es del 41,3% en mujeres y de 37,4% en varones, mientras que la prevalencia media total en España en personas mayores de 18 años es del 13,8%.

En la DM tipo 1 no se cuenta con un estudio epidemiológico tan actual pero estudios previos a 2011 arrojaban una cifra de incidencia de 0 a 15 años de 11,3 individuos por cada 100.000 habitantes y de 15 a 29 años que es igual a 9,9 individuos cada 100.000 habitantes. Datos más recientes afirman que la incidencia ha experimentado un aumento progresivo en los últimos años en todas las regiones de España, alcanzando en algunos casos valores del orden de 20 individuos por cada 100.000 habitantes, a pesar de que teóricamente la DM tipo 1 no guarda relación con el estilo de vida.

5. Evolución de la enfermedad

La Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó un informe en 1995 y basándose en los datos epidemiológicos disponibles entonces, estimaron una serie de predicciones ⁽⁶⁾ (tabla 1).

Tabla 1

ESTIMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES EN ESPAÑA							
Número de personas por año							
1996	2001	2006	2011	2016	2021	2026	periodo 30 años
2.276.127	2.423.788	2.566.301	2.566.305	2.841.895	3.000.610	3.166.297	> 50%

Fuente: Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence, Numerical Estimates and Projections

La tabla 1 muestra que las predicciones de la OMS son alarmantes, ya que en un periodo de 30 años la población con diabetes aumentará más de un 50 %. Estas predicciones van siendo confirmadas año tras año, pero bien es cierto que junto a los nuevos tratamientos farmacológicos, las nuevas líneas de investigación y junto a la mayor concienciación de la opinión pública hacen pensar que la evolución irá marcada según la gráfica pero no con tanta celeridad.

Es de esperar que como consecuencia directa de este estudio, el porcentaje de personas diabéticas que pase por la consulta del optometrista aumente en la misma proporción, debido en parte a que uno de los síntomas de la DM es la afectación de la visión. Si el paciente está diagnosticado, el optometrista solo debe valorar este hecho y tenerlo en cuenta a la hora de la refracción.

Lo realmente importante es saber que más de la mitad de la población diabética en España desconoce que lo es.

IV. El poder dióptrico del ojo

Para saber cómo la refracción puede fluctuar en una persona diabética es imprescindible conocer que medios oculares contribuyen, y en qué medida, al poder dióptrico del ojo. No se debe olvidar que existe también una parte sensorial; neuronas que convierten la luz en impulsos nerviosos y envían la información a la corteza visual. Esta transmisión, en la mitad de los diabéticos, se puede ver alterada. Se evaluará como la DM afecta a los distintos medios

oculares, sus consecuencias a corto y largo plazo, y en cómo puede afectar a la refracción del sujeto. Es obvio pensar que las alteraciones producidas en los medios que contribuyen en mayor medida, serán en gran parte responsables de la fluctuación refractiva del paciente diabético.

Todos los medios contribuyen en mayor o menor medida al poder refractivo del ojo desde la lágrima pasando por la córnea, humor acuoso, cristalino, humor vítreo hasta la retina.

1. Lágrima

También denominada película lagrimal interpalpebral o preocular, se considera en muchos sentidos como la capa más superficial de la córnea. En condiciones normales contiene tres capas, de delante hacia atrás; capa lipídica, acuosa y mucínica. La capa lipídica está producida por las glándulas de Meibomio, que liberan esta capa por efecto del parpadeo. Esta capa tiene un espesor aproximado de 0.1 mm y su función más importante es el retrasar la evaporación de la película, además de proporcionar una superficie de gran calidad óptica.

La composición de la lágrima es básicamente agua en un 98,3%. También hay sodio, potasio y proteínas que forman parte de la barrera fisiológica del sistema inmunológico (albúmina, globulina, lisozima). La **glucosa** es otro de los componentes que la forma, pero como apreciamos en la tabla 2 este nivel de concentración apenas representa el 8% de glucosa que hay en sangre.

Tabla 2

Component	Blood Concentration ¹	Tear Concentration ²
Ascorbate	1.3 mg/100 ml	0.4 mg/100 ml
Bicarbonate	27 mmol/liter	23 mmol/liter
Calcium	4.8 mg/100 ml	1 mg/100 ml
Glucose	90 mg/100 ml	6 mg/100 ml
Potassium	4.3 mmol/liter	30 mmol/liter
Protein	7-g/100 ml	0.7 g/100 ml
Sodium	150 mmol/liter	138 mmol/liter

Comparativa de algunos componentes de la sangre con la lágrima

La capa acuosa supone el 95% del grosor total de la película y está segregada por las glándulas lagrimales principales y accesorias. Aparte del efecto fundamental de la humectación, esta capa contiene proteínas, electrolitos, metabolitos y enzimas para las funciones de defensa y mantenimiento. Si bien se ha aceptado que existía un lagrimeo básico y otro reflejo, hoy en día se considera que la secreción es una respuesta continua a la estimulación sensitiva del V par.

2. Córnea

Es el elemento refractivo principal del ojo ya que con sus aproximadas 42 dioptrías (Dp) corresponde al 70% del valor de la potencia dióptrica. Para ello, aparte de la transparencia, debe mantener sus superficies refractivas curvas, regulares y lisas. La integridad física y de la función del epitelio y del endotelio es la que mantiene esta delicada propiedad, por sus acciones biomecánicas, bioquímicas y fisiológicas.

La forma de la córnea es ovalada, con un diámetro horizontal medio de 12'6 mm y vertical de 11'7 mm . La periferia corneal es más plana y más gruesa que la zona central. La cara anterior de la córnea tiene una forma esférica o ligeramente toroideo, con un radio de curvatura central de 7'7-7'8 mm., que suponen 48'2 Dp, debido a la gran diferencia entre los índices de refracción (n) del aire (1'0) y de la córnea (1'376). La superficie posterior presenta un radio de 6'8 mm, lo que genera un poder negativo de 5'9 Dp, por separar dos elementos con n similar, pues el del humor acuoso es de 1'336.

Básicamente su contenido es agua ya que representa el 78% del volumen, 15% es colágeno y 5% restante son proteínas.

En la córnea se diferencian 5 capas que, desde su superficie anterior a la posterior (Figura 1), son:

Figura 1

1. El epitelio.
2. La membrana de Bowman.
3. El estroma.
4. La membrana de Descemet.
5. El endotelio

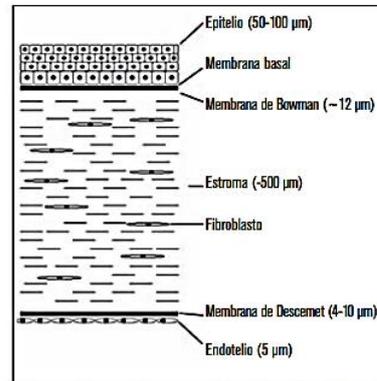


Figura 1. Capas de la córnea. Extraído de: Clout NJ et al, Mol Vis, 2003; 9:440-448.

La córnea está ricamente inervada con nervios sensitivos. Estos derivan de los nervios ciliares, que son ramas terminales de la división oftálmica del 5º par craneal. Los nervios entran en la córnea por las capas del estroma medio y anterior y corren hacia delante en forma radial hacia el centro de la córnea. A medida que lo hacen, los nervios se dividen, perforan la membrana de Bowman y forman un plexo debajo del epitelio. Más adelante, las terminaciones nerviosas libres corren entre las células epiteliales. La córnea es uno de los tejidos más sensibles del organismo y esta sensibilidad sirve para protegerla. Se calcula que hay una inervación sensitiva que es 300 veces mayor que la de la piel y 80 veces más que la del tejido dentario.

3. Humor Acuoso

El humor acuoso (HA) es un líquido transparente que baña a las estructuras internas de la cámara anterior y posterior del ojo. La tasa de producción normal es de aproximadamente 2-2,5 microlitros/min, y su volumen total se recambia a una velocidad del 1 % por minuto, por lo que en 90 a 100 minutos se produce su recambio total. Las funciones del HA son:

a) Estructural: la cámara anterior y posterior están limitadas por estructuras que no pueden permanecer por sí mismas en su posición, por lo que el contener el HA en su interior les ayuda a no colapsarse. La presión intraocular

que ejerce este líquido debe de permanecer entre 12 a 20 mm/hg, en caso de desestabilizarse se produce diversas patologías como el Glaucoma.

b) Nutricional: está compuesto en un 98 % por agua, en la que están disueltas diversas sustancias como proteínas, enzimas, **glucosa**, sodio y potasio. (Tabla 3). Como vemos la concentración de azúcar en el HA representa aproximadamente la mitad del nivel de glucosa en sangre. Y debido a que es un líquido en continua renovación el contenido de glucosa de éste variará continuamente en función de la glucemia. Es la única fuente de nutrientes de la córnea y del cristalino, ya que éstas son estructuras que no tienen vascularización.

Tabla 3

Component	Blood Concentration ¹	Aqueous Concentration ²
Albumin	4.4 gm/100 ml	.006 gm/100 ml
Ascorbate (vitamin C)	1.3 mg/100 ml	19 mg/100 ml
Bicarbonate	27 mmol/liter	20 mmol/liter
Calcium	4.8 mg/100 ml	.01 mg/100 ml
Cholesterol	195 mg/100 ml	— ³
Globulin	2.9 gm/100 ml	.005 gm/100 ml
Glucose	98 mg/100 ml	47 mg/100 ml
Hemoglobin	15 g/100 ml	None
Hydrogen ions (as pH)	7.4	7.5
Phosphate	3.8 mg/100 ml	2.1 mg/100 ml
Potassium	105 mmol/liter in red blood cells	.005 mmol/liter
Sodium	150 mmol/liter	150 mmol/liter
Triacylglycerols	88 mg/100 ml	— ³

Comparativa de algunos componentes de la sangre y del humor acuoso

c) Refractiva: el HA contribuye a la refracción de la luz que penetra en el ojo para que los rayos luminosos converjan en la retina, aunque su capacidad de refracción es menor que la del cristalino, una concentración excesiva de glucosa en sangre producirá un cambio en la refracción de la luz y por lo tanto una variación en la convergencia de los rayos sobre la retina.

4. Cristalino

El cristalino es una lente biconvexa, transparente, flexible y que carece de vascularización. Está situado detrás del iris y del HA, y delante del humor vítreo. En estado de reposo viene a representar aproximadamente de 20

dioptrias. Su propósito principal consiste en permitir enfocar objetos situados a diferentes distancias. Este objetivo se consigue mediante un aumento, o disminución funcional de su curvatura y de su espesor, proceso que se denomina acomodación. El cristalino se caracteriza por su alta concentración en proteínas, que le confieren un índice de refracción más elevado que los fluidos que lo rodean. Este hecho es el que le otorga su capacidad para refractar la luz, ayudando a la córnea a formar las imágenes sobre la retina.

Debido a la ausencia de vasos sanguíneos en su interior, la nutrición del cristalino depende principalmente de intercambios con el HA. La proteína MIP26 del cristalino funciona como un canal iónico, miembro de la familia de las acuaporinas, que son transportadores de agua que funcionan como osmoreceptores. MIP26 extrae agua del cristalino y mantiene la transparencia. Existen canales iónicos que extraen de forma activa el sodio del cristalino, mientras que el potasio y el agua entran de forma pasiva. La bomba sodio-potasio presente en el polo apical del epitelio intercambia de forma activa sodio (que se extrae) y potasio (que se introduce).

La principal fuente de energía del cristalino es la **glucosa** procedente del HA. La glucosa entra en las células mediante transportadores independientes de insulina localizados en la membrana plasmática. Cerca del 80% de la glucosa se consume en el cristalino utilizando la glicólisis anaerobia. La utilización aerobia de la glucosa en el ciclo del ácido cítrico se realiza únicamente en las células del epitelio, ya que éstas son las únicas que conservan mitocondrias ⁽⁷⁻⁹⁾.

5. Humor Vítreo

El humor vítreo (HV) es un líquido transparente. Tiene una viscosidad de dos a cuatro veces la del agua, que le da una consistencia gelatinosa. Tiene un n de 1.336. Ocupa el espacio entre el cristalino y la retina que recubre la parte posterior del ojo. Se genera básicamente en la etapa embrionaria y no cambia mucho a lo largo de la vida. Carece de vascularización. Su composición es similar a la córnea, y 98-99% de su volumen es agua con sales, **glucosa**, una red de fibras de colágeno con el ácido hialurónico, y también una amplia gama

de proteínas en cantidades microscópicas. En la tabla 4 apreciamos que el nivel de glucosa en el vítreo representa aproximadamente la mitad del nivel en sangre, éste permanece estable con independencia de las variaciones del nivel en sangre ya que es un líquido que al carecer de vasos sanguíneos la glucemia influyen poco en él. A diferencia del HA que se regenera continuamente, el gel en la cámara vítrea está estancado. Por lo tanto, si la sangre, células u otros subproductos de la inflamación se meten en el vítreo, permanecerán allí a no ser extirpado quirúrgicamente.

Tabla 4

Component	Blood Concentration ¹	Vitreous Concentration ²
Ascorbate	1.3 mg/100 ml	7.6 mg/100 ml
Bicarbonate	27 mmol/liter	25 mmol/liter
Glycosaminoglycans (hyaluronin)	None	25 mg/100 ml
Protein	7.3 mg/100 ml	55 mg/100 ml (mainly as collagen)
Sodium	150 mmol/liter	137 mmol/liter
Potassium	105 mmol/liter (in red blood cells)	3.8 mmol/liter
Glucose	98 mg/100 ml	50 mg/100 ml

Comparativa de algunos componentes de la sangre y del humor vítreo.

6. Retina

Es un tejido sensible a la luz situado en la superficie interior del ojo. La luz que incide en la retina desencadena una serie de fenómenos químicos y eléctricos que finalmente se traducen en impulsos nerviosos que son enviados hacia el cerebro por el nervio óptico. La retina tiene una estructura compleja. Está formada básicamente por varias capas de neuronas interconectadas mediante sinapsis. Las únicas células sensibles directamente a la luz son los conos y los bastones. La retina humana contiene 6.5 millones de conos y 120 millones de bastones. La retina está en contacto con la cara interna de la coroides y con el HV.

La papila es el punto donde el nervio óptico entra en el globo ocular, atravesando la membrana esclerótica, la coroides y finalmente la retina. Es un disco rosado que se encuentra en la parte posterior del globo ocular y está

situado unos 3 milímetros medialmente al polo posterior del ojo. Tiene unas dimensiones de 2 x 1.5 mm. En la papila no existen fotorreceptores, por lo que se llama punto ciego.

La fovea está situada a unos 2,5 mm o 17 grados del borde temporal de la papila óptica, donde la superficie de la retina está deprimida y es poco profunda. Presenta un mayor número de células ganglionares, con una distribución más regular y precisa de los elementos estructurales, y que posee sólo conos. Los vasos sanguíneos rodean a la fovea por arriba y por abajo, mientras que dentro de ella sólo existen pequeños capilares. En el mismo centro de la fovea, en un área de unos 0,5 mm de diámetro, no existen capilares para aumentar al máximo la transparencia de la retina.

La retina tiene tres tipos de células:

- **Pigmentadas:** Se encargan del metabolismo de los fotorreceptores.
- **Neuronas:** *Células fotorreceptoras*; los conos y bastones. Transforman los impulsos luminosos en señales eléctricas. *Células bipolares de la retina*; conectan las células fotorreceptoras con las células ganglionares *Células amacrinas*. Son interneuronas moduladoras. *Células horizontales*; cumplen una función similar a las células amacrinas, son interneuronas moduladoras. *Células ganglionares de la retina*; de estas neuronas parte el nervio óptico que conecta la retina con el cerebro.
- **Células de sostén:** *Células de Müller*. Su función es de soporte, sintetizan glucógeno y ceden glucosa a otras células nerviosas.

V. Efecto de la diabetes:

1. Lágrima

En diabéticos el nivel de glucosa en la lágrima, tanto en ayunas como cuando hemos ingerido alimentos, es de media tres veces superior al de un paciente no diabético ⁽¹⁰⁾. Como consecuencia de este hecho la superficie

ocular sufre un trastorno de la cantidad y la calidad lagrimal, metaplasia escamosa, y la pérdida de células caliciformes. Estas consecuencias parecen evolucionar en estrecha proximidad a la situación de control metabólico y la neuropatía periférica ⁽¹¹⁾. La prevalencia del síndrome del ojo seco en personas diabéticas varía entre un 54,3% y un 23% dependiendo de los estudios ⁽⁷⁾.

El patrón de proteínas en pacientes diabéticos es muy diferente al de un paciente sano y a su vez éste tampoco corresponde al patrón de proteínas de personas con un ojo seco, si bien es cierto que la alteración en la lágrima diabética se relaciona directamente con la duración de la enfermedad, un mal control metabólico, la presencia de neuropatía diabética, el desarrollo de la RDP y la fotocoagulación ⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

Como consecuencia de la disminución de la producción de la lágrima, la mala calidad de ésta y la excesiva evaporación, los pacientes con DM no dependientes de insulina suelen referir queratoconjuntivitis seca. Estos trastornos están asociados con signos y síntomas de malestar ocular tales como irritación, sensación de cuerpo extraño, o enrojecimiento ⁽¹⁶⁾.

La consecuencia de la variación de los niveles de glucosa en la lágrima de un paciente diabético no provoca directamente un cambio en la refracción del mismo, pero sí que experimenta fluctuaciones en la calidad óptica de la imagen, producida por las alteraciones que sufre la película lagrimal. Ésta imagen varía dependiendo del parpadeo del paciente y del estado momentáneo de la lágrima.

2. Córnea

La queratopatía neurotrófica diabética forma parte de la polineuropatía que sufre una persona diabética y es causa de la morbilidad corneal en pacientes que sufren esta enfermedad. Además, el daño que sufren las células endoteliales de la córnea puede causar complicaciones en el control de la RDP antes y después de la cirugía a causa de la descompensación endotelial con queratopatía bullosa ⁽¹⁷⁾.

Las alteraciones corneales varían en función del tipo de DM, ya que el tiempo que una persona mantiene el nivel de azúcar elevado está íntimamente relacionado con el daño que sufre la córnea ⁽¹⁸⁾.

En los diabéticos de tipo I, la densidad de células endoteliales (ECD) se reduce ⁽¹⁹⁾ y el espesor central corneal (ECC) incrementa en pacientes con más de 8 años de enfermedad ^(18,20).

En los diabéticos de tipo II, no tiene impacto en la ECD siempre y cuando se tenga un buen estado glucémico, si no lo tiene sufrirá una disminución ⁽¹⁹⁻²²⁾. Sin embargo, el ECC sí que sufre un incremento con independencia del estado glucémico del paciente ^(23,24).

La hiperglucemia afecta la hidratación de la córnea, y con ello varía el ECC. Sonmez y otros responsabilizan a la hiperglucemia como el principal factor implicado en los cambios refractivos de los pacientes con diabetes y los cambios queratométricos visibles mediante topografía corneal. Weston y otros señalan que las córneas de los pacientes con diabetes presentan una disminución de la permeabilidad endotelial durante la fase de hipoxia, relacionando estos efectos de la diabetes en las células endoteliales con la severidad de la diabetes ^(25,26).

Hay estudios que evalúan las fluctuaciones normales a corto plazo (de hasta aproximadamente 100 mg/dl en una escala de tiempo de un par de horas) en función de los niveles de glucosa en sangre de los diabéticos y no se asocian generalmente con cambios agudos en el error refractivo o aberraciones de frente de onda ocular. Por lo tanto, es posible que otros factores distintos de las fluctuaciones de error refractivo son a veces responsables de los problemas visuales transitorios que a menudo nos refieren este tipo de pacientes ^(25,27). Esto se produce en sí, gracias a que la córnea sufre variaciones a lo largo del día tanto de la sensibilidad como de ECC. La sensibilidad corneal central varía aproximadamente un 35% y la ECC un 3,9% a lo largo de las 24 horas ^(28,29).

Esta continua flexibilidad corneal puede enmascarar las alteraciones producidas por el efecto de la glucosa. La mayoría de los pacientes diabéticos sufre un incremento del ECC y este aumento produce un cambio en la

refracción final del paciente pero este cambio es continuo en el tiempo, no fluctúa en función del nivel glucémico.

3. Humor acuoso

El HA es un fluido que fluye continuamente por lo que la concentración de glucosa en este medio alterará sobre todo las funciones que desempeña; refractiva, estructural, y nutricional.

Refractiva: La tabla 3, muestra la cantidad de glucosa en el HA y viene a representar el 50% aproximadamente la de la concentración de glucosa en sangre. El fluido en si, va a ver aumentado la concentración del nivel de glucosa por lo que producirá un cambio en la refracción de la luz y en consecuencia una variación en la convergencia de los rayos sobre la retina. Afortunadamente estas variaciones no suponen un gran cambio para el ojo humano, ya que esta fluctuación es normal en cualquier persona no diabética.

Estructural: El flujo del HA no varía mucho entre los diferentes tipo DM. Pero sí hay una reducción con respecto a pacientes sanos ⁽³⁰⁾.

El envejecimiento del ojo provoca un aumento en la acumulación de material extracelular tanto en la malla trabecular como en el músculo ciliar y una pérdida de células de esta malla. Esta alteración contribuye a una reducción en el flujo de salida y como resultante un aumento de la PIO ⁽³¹⁾. Un alto nivel de glucosa en el HA de pacientes con DM puede aumentar la síntesis de fibronectina, la acumulación en la malla trabecular, acelerar el agotamiento de las células de esta malla y por lo tanto aumentar el factor de riesgo de glaucoma ⁽³²⁾. Nuevas técnicas en investigación están desarrollándose para detectar en el HA, tanto el nivel de glucosa como células que determinen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La medición de estos niveles en dicho medio puede ser útil para analizar la RD y para predecir la actividad de esta enfermedad ^(33,34). La medición del VEGF en el HA puede ser clínicamente útil para indicar la gravedad del edema macular en una oclusión en rama de vena retiniana (ORVR) ⁽²⁹⁾.

Nutricional: El HA es una de las principales vías de nutrición de la córnea. El continuo exceso de glucosa que aporta tanto a la córnea como al cristalino es la que provoca con el paso del tiempo, parte de las queratopatías diabéticas y continuas alteraciones en el cristalino. Una buena vía de investigación debería centrarse en el poder controlar de forma artificial la concentración de glucosa en el HA, y mantener los niveles con independencia de la glucemia. Provocaría una disminución de las complicaciones de esta enfermedad sobre el segmento anterior del ojo.

4. Cristalino

El HA también es la fuente de nutrientes del cristalino, por lo que cuando éste presenta niveles de glucosa aumentados, el cristalino también los tendrá. Niveles superiores a 200 mg/dl, saturan la enzima hexokinasa, convirtiéndose la glucosa en sorbitol, que se acumula entre las fibras del cristalino y el epitelio, apareciendo la catarata, que en su evolución se hace madura ⁽³⁵⁾. Aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce la catarata subcapsular posterior. Se especula que la existencia en el HA de VEGF es el que produce este tipo de catarata porque éste induce una migración de las células epiteliales hacia la cápsula posterior ⁽³⁶⁾.

La densidad óptica del cristalino en los no diabéticos aumenta linealmente con la edad en las primeras cinco décadas y en la sexta década se ralentiza, pero salvando este parámetro se ha demostrado que la duración de la enfermedad es un factor muy importante que afecta a las dimensiones de la lente (espesor axial, el grosor cortical, el espesor nuclear, curvaturas lenticulares anterior y posterior), de tal manera que los cambios estructurales relacionados con la edad para diversos parámetros biométricos se aceleraron por entre 52% y 121% en la DM tipo I ^(37,38). La disminución en el índice de refracción del cristalino compensa el gran aumento en la convexidad de la lente, el resultado es una compensación en la potencia total del cristalino no sufriendo grandes cambios en la refracción ocular ⁽³⁸⁾. En cambio no se encontraron diferencias significativas entre los diabéticos de tipo II y los no diabéticos, pero si el paciente tiene RD sí determina la biometría del cristalino ^(38,39).

La discriminación de color es anormal en una mayoría de pacientes jóvenes con DM tipo I sin retinopatías. La pérdida de la discriminación de color en este tipo de pacientes no puede explicarse únicamente sobre la base del aumento inducidos por la diabetes en la lente densidad óptica del cristalino, sino que deben incluir anomalías de la retina o de sus conexiones neuronales debido a la neuropatías que suelen sufrir ⁽⁴⁰⁾.

5. Humor vítreo

El HV es un gel que prácticamente su totalidad es agua. El nivel de glucosa en el HV representa cerca de la mitad del que hay en sangre pero a diferencia del HA, éste es constante básicamente a lo largo del tiempo. Las variaciones del nivel de glucosa en sangre no van a afectar al vítreo ya que este no se renueva pues se forma durante la vida embrionaria. Aunque este gel sí que experimenta cambios a lo largo de la vida.

Al igual que el HA, los niveles de VEGF y la IL-6 (un tipo de citoquina) en el vítreo puede ser útil para analizar la patogenia de la RD y para predecir actividad de la enfermedad ⁽³³⁾. Además de estar relacionados con el edema macular ⁽⁴¹⁾.

La presencia de las citoquinas (proteínas relacionadas con la inflamación y la angiogénesis) pueden contribuir a la patogénesis de la RD, y la presencia de quimiocinas al desarrollo de esta enfermedad ⁽⁴¹⁾.

6. Retina

La RD es la causa principal de ceguera y representa una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina ^(2,42-44). El daño de los vasos sanguíneos de la retina puede tener como resultado que estos sufran una fuga de fluido o sangre. Si la enfermedad avanza, en forma de RDP, se forman nuevos vasos sanguíneos y prolifera el tejido fibroso en la retina, lo que tiene como

consecuencia que la visión se deteriore, pues la imagen enviada al cerebro se hace borrosa.

El edema macular diabético es la principal causa de disminución de la visión debido a la RD. Esta disminución de la visión es causada por un aumento en el líquido extracelular dentro de la retina que altera la arquitectura de la mácula y provocando un edema macular cistoide. El edema macular diabético tiende a ser un trastorno crónico. Aunque la recuperación espontánea no es rara, más de la mitad de los diabéticos con edema perderá dos o más líneas de agudeza visual en dos años. Uno de los tratamientos más utilizados es la fotocoagulación, control de la glucemia y disminución de la presión arterial elevada ⁽⁴³⁾.

Sabemos que la visión normal depende de la función normal de las neuronas de la retina, por lo que la pérdida de visión en la diabetes, debe ser explicado en términos de una alteración en la función neuronal. Sin embargo, hasta la fecha se ha prestado relativamente poca atención a los efectos de la diabetes sobre la retina neural. El foco de la mayoría de las investigaciones ha sido sobre todo en los cambios vasculares retinianos, con el supuesto de que ésta produce a su vez una alteración en la función neuronal y por lo tanto una pérdida de visión. Varios estudios tratan de demostrar que las alteraciones en la función neuronal contribuyen a la patogénesis de la RD poco después de la aparición de la diabetes. Neurofisiólogos, psicometristas, histopatólogos y bioquímicos apoyan la hipótesis de que la neurodegeneración, junto con los cambios funcionales vasculares, es un componente importante de la RD ⁽⁴⁵⁾.

Durante varias décadas la biopatología de la RD ha sido objeto de conjeturas e hipótesis. De hecho, se sabía muy poco acerca de los cambios celulares provocados por la diabetes en la retina. En los últimos años ha habido un esfuerzo científico para adquirir dicha información, y el trabajo se ha dirigido no sólo a los vasos de la retina, sino más hacia la retina integral ⁽⁴⁶⁾. Los cambios gliales durante la DM pueden ser causados por hipoglucemia en lugar de la hiperglucemia ⁽⁴⁵⁾. La apoptosis (destrucción o muerte celular programada provocada por ella misma) ⁽⁴⁷⁾, microtrombosis, y cambios proinflamatorios son producidos por alteraciones genéticas derivadas del

desorden producido por la enfermedad ⁽⁴⁸⁾. También el estrés oxidativo que sufre esta capa neural influye en la neurodegeneración en RD ^(42,49). Esta atrofia puede ser impedida por la ingesta constante de una dieta con luteína. Este compuesto químico antioxidante, puede ser un enfoque terapéutico potencial para proteger la función visual en las personas diabéticas ⁽⁵⁰⁾.

VI. Discusión

El optometrista es el profesional de la salud responsable de prevenir, detectar y solucionar problemas visuales. Su objetivo final es conseguir el máximo rendimiento visual con la menor fatiga. Para ello, estudia, además del estado refractivo del ojo, aspectos que hayan podido influir de alguna manera en la visión, desarrollo y aprendizaje visual, posibles disfunciones binoculares, hábitos en cuanto a la postura y distancia de lectura, el entorno o medio ambiente.

La DM es según la OMS una de las 10 causas de muerte en el mundo por lo que su afectación es globalizada. Diversos estudios determinan que en España, la mitad de la población desconoce que padece esta enfermedad. Este es un dato muy relevante para el optometrista, ya que como profesional de atención primaria evalúa el rendimiento visual, que es justo, uno de los primeros signos de la enfermedad.

Las alteraciones de los medios refractivos del ojo del diabético son responsables de la mala visión de estos pacientes, y están muy relacionadas con el control metabólico y el tiempo de evolución de la enfermedad.

La pérdida de agudeza visual en pacientes con DM de larga duración es una complicación frecuente. La retinopatía y la catarata son las de mayor prevalencia. Sin embargo, muchos pacientes diabéticos presentan alteraciones visuales secundarias a cambios en su refracción directamente relacionados con los niveles de glucemia, aun en ausencia de retinopatía y catarata ⁽⁵¹⁾.

Ya en 1849 Mielhe hizo sus primeras observaciones sobre los cambios de refracción en pacientes con DM. Duke Elder, en 1925, logró definir que durante el comienzo del tratamiento se experimentaba un proceso de

hipermetropización y que se reducía conforme había una mejoría en el control metabólico, mientras que la miopía aparecía en los momentos de descontrol (52,53). Los cambios en la refracción pueden ser un indicador de la existencia de una DM sin diagnosticar, o en aquellos diabéticos conocidos, son el reflejo de un descontrol metabólico (53,54).

Los pacientes generalmente consultan al oftalmólogo refiriendo mala visión de lejos o dificultad de la lectura, incluso con corrección óptica realizada recientemente. Factores de riesgo, alteraciones en las vías y una disfunción cognitiva en pacientes con DM tipo 2 explican en parte la deficiencia de visión de cerca, pero estos trastornos también están relacionados con cambios en los niveles de glucemia sobre todos en pacientes no diagnosticados o aquellos que no la tengan controlada. Así pues la hiperglucemia de 280 a 400 mg/dl aumenta la osmolaridad del HA en contacto con el cristalino, y hace que la lente se deshidrate y aumente su poder refractivo, por lo que provoca una miopía, y con ello el paciente siente dificultad para ver de lejos. Si se controla rápidamente la glucemia se produce el mecanismo inverso, ya que el HA se hace hipotónico con respecto al cristalino, penetra agua dentro de éste, lo rehidrata, produciendo que disminuya el poder refractivo de la lente y el paciente quede hipermetrope. Estos cambios pueden persistir hasta varias semanas después que el paciente ha logrado su control glucémico (55).

Los síntomas subjetivos de la visión borrosa durante las alteraciones de la glucemia, no solo se deben a los cambios refractivos del ojo diabético sino también a posibles alteraciones gliales que pueden producir una pérdida de información (27,45).

Una de las hipótesis sobre los cambios de refractivos cuando hay variaciones rápidas de glucemia, es que el exceso de glucosa acumulada en el cristalino sale al HA, pero el sorbitol, que es menos permeable, permanece por más tiempo en el cristalino (56,57). Este proceso produce una afluencia de agua del HA al interior del cristalino y en consecuencia un aumento del grosor del mismo, una pérdida de transparencia transitoria y una reducción de la cámara anterior (58). Esta hipótesis no es abalada por toda la comunidad científica. Existen estudios que observan que el cristalino sufre ligeros cambios al igual

que la profundidad de la cámara anterior pero que estos datos por si solos no pueden explicar las fluctuaciones refractivas de los diabéticos ⁽⁵⁵⁾. En los años 80 investigadores señalaban que las córneas en los pacientes con diabetes presentaban una tendencia a poseer un ECC mayor, debido a un pleomorfismo respecto a las córneas de personas sanas y este aumento era presente en épocas muy tempranas de la enfermedad, y podía ser, esta hipermetropización, uno de los cambios clínicos detectables más rápidos en los ojos de los pacientes diabéticos ^(59,60).

Pero en la actualidad los estudios demuestran lo contrario que la miopización del ojo es la respuesta principal a la hiperglucemia.

En cualquiera de los casos, las personas diabéticas sufren una serie de cambios morfológicos, estructurales, y cambios metabólicos y fisiológicos en diferentes medios oculares. Hay pocos estudios que relacionen estos cambios con la calidad visual, las personas con DM se ven sometidas a variaciones en los niveles de glucosa en sangre y esto causa cambios en las componentes esfero-cilíndricas de la refracción, tanto a corto como a largo plazo. Estos cambios también se conocen como aberraciones de orden bajo y representan aproximadamente el 90% del total de las aberraciones oculares. Aunque las aberraciones de alto orden hacen una pequeña contribución ($\leq 10\%$) a la aberración general en el ojo. Algunos autores muestran un gran efecto de la degradación en la calidad de la imagen de la retina y afectando a la agudeza visual ⁽⁶¹⁾.

La primera parte de cualquier examen visual es una buena anamnesis. Ésta es la entrevista previa o interrogatorio, y el objetivo principal es proporcionar y aportar información que permita descubrir la naturaleza del problema visual. Convirtiéndose por ende en clave principal para la elaboración del diagnóstico y el establecimiento de un plan terapéutico.

El optometrista debe conocer bien los síntomas y signos que produce un **nivel alto de glucemia**. Las preguntas de la anamnesis se harán dirigidos a obtener esta información.

- Estar muy sediento
- Sentirse hambriento

- Sentirse cansado a toda hora
- Tener visión borrosa
- Perder la sensibilidad o sentir hormigueo en los pies
- Perder peso sin proponérselo
- Orinar con mayor frecuencia

Otros signos que puedan hacer sospechar que el paciente no solo tiene el nivel de glucosa alto sino que puede padecer de DM tipo 1 son:

- Respiración profunda y rápida
- Boca y piel seca
- Cara enrojecida
- Aliento con olor a fruta
- Náuseas o vómitos, incapacidad para retener líquidos
- Dolor de estómago

También es importante conocer los síntomas del **nivel bajo de glucemia**, estos niveles suelen presentar rápidamente en personas con DM que estén tomando insulina. Los síntomas aparecen típicamente cuando el nivel de azúcar en la sangre cae por debajo de 70 mg/dl.

- Dolor de cabeza
- Nerviosismo
- Latidos cardíacos rápidos (palpitaciones)
- Temblores
- Sudoración
- Debilidad

El resultado de la anamnesis junto con el historial médico de los familiares debe hacer sospechar al optometrista que puede estar delante de un paciente diabético sin diagnosticar. Sería recomendado disponer en todo gabinete optométrico de un glucómetro, instrumento que puede establecer la fiabilidad del resultado de la refracción del paciente. Valores de glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl o un nivel de glucemia aleatoria (sin ayunar) superior a 200 mg/dl con o sin síntomas, debe hacer sospechar que el paciente obtendrá valores refractivos diferentes a cuando exista unos niveles de glucosa en sangre de 70 mg/dl.

El hecho de que un paciente sea asintomático no debe hacernos sospechar de que no tiene esta enfermedad ya que esta tiene una altísima prevalencia a nivel mundial y prácticamente la mitad de los enfermos en España desconoce que lo son.

En los pacientes diabéticos usuarios de progresivos, los síntomas que experimentarán por la fluctuación refractiva debido a los cambios de glucemia serán menor que aquellos usuarios que utilizan lentes monofocales. Ya que la progresión de la lente multifocal puede llegar a compensar la falta o exceso de dioptrías transitorias.

VII. Conclusión / Conclusion

La DM produce alteraciones morfológicas y fisiológicas en todas las estructuras oculares. El cristalino junto con la córnea son los que contribuyen en mayor proporción en la refracción global del ojo. La mayoría de estudios concluyen en que los niveles de glucemia producen alteraciones en estos medios provocando como consecuencia una fluctuación refractiva. Sin embargo son contradictorios en determinar el efecto exacto que producen en un corto espacio de tiempo. Debido a la alta prevalencia de la DM, al desconocimiento del paciente que sufre esta enfermedad y que la fluctuación representa uno de los signos principales, hace necesario que el optometrista realice una buena anamnesis para tener presente los posibles cambios refractivos.

DM produces morphological and physiological changes in all ocular structures. The crystalline lens together with the cornea are top contributors to the overall refraction of the eye. Most studies conclude that blood glucose levels in these media produces alterations that lead to a refractive fluctuation. However they are contradictory to determine the exact effect produced in a short space of time. Due to the high prevalence of DM, the ignorance of the patient suffering from this disease and that the fluctuation is one of the main signs is necessary for the optometrist make a good history to keep in mind the possible refractive changes.

VIII. Bibliografía

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2008 Jan;31 Suppl 1:S55-60.
- (2) Luty GA. Effects of diabetes on the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 Dec 13;54(14):ORSF81-7.
- (3) Diabetes gestacional: American Diabetes Association®. Available at: <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-gestacional/>. Accessed 6/28/2014, 2014.
- (4) Definition of Diabetic Retinopathy - Acute and chronic complications - Diapedia, The Living Textbook of Diabetes. Available at: <http://www.diapedia.org/acute-and-chronic-complications/definition-of-diabetic-retinopathy>. Accessed 6/2/2014, 2014.
- (5) La diabetes- veamos su importancia: la diabetes en números. Available at: <http://www.fundaciondiabetes.org/diabetes/cont03a.htm#>. Accessed 6/2/2014, 2014.
- (6) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998 Sep;21(9):1414-1431.
- (7) Gibelalde A, Pinar S, Domínguez R, Camino A, Mendicute J. Catarata: factores de riesgo. Lorente R, Mendicute J. Cirugía del Cristalino. LXXXIV Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología ;1.
- (8) García-Castiñeiras S. Fisiología del cristalino.
- (9) Kuszak J, Brown H. Embryology and anatomy of the lens. Principles and practice of ophthalmology: basic sciences (Edited by: Albert DM, Jakobiec FA) Philadelphia, WB Saunders Company 1994:82-96.
- (10) Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. Br J Ophthalmol 1980 Sep;64(9):693-695.
- (11) Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 2001;108(3):586-592.
- (12) Grus F, Sabuncuo P, Dick H, Augustin A, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. BMC ophthalmology 2002;2(1):4.
- (13) Li HY, Pang GX, Xu ZZ. Tear film function of patients with type 2 diabetes. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2004 Dec;26(6):682-686.
- (14) Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, Aghili R, Khamseh ME, Fallah AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2013;27(5):459-462.
- (15) Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. Korean J Ophthalmol 2004 Dec;18(2):168-174.
- (16) Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. Am J Ophthalmol 2005;139(3):498-503.

- (17) Bikbova G, Oshitari T, Tawada A, Yamamoto S. Corneal changes in diabetes mellitus. *Current diabetes reviews* 2012;8(4):294-302.
- (18) Urban B, Raczyńska D, Bakunowicz-Łazarczyk A, Raczyńska K, Krętowska M. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2013;2013.
- (19) Mathew PT, David S, Thomas N. Endothelial cell loss and central corneal thickness in patients with and without diabetes after manual small incision cataract surgery. *Cornea* 2011 Apr;30(4):424-428.
- (20) Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 Mar;36(3):586-595.
- (21) Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS, Report 23). *Cornea* 2012 Oct;31(10):1119-1122.
- (22) Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2012;90(6):e447-e451.
- (23) Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H, Norregaard JC, Thulesen J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014;92(2):158-160.
- (24) Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Ozkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2010 Dec;19(9):613-616.
- (25) Huntjens B, Charman WN, Workman H, Hosking SL, O'Donnell C. Short-term stability in refractive status despite large fluctuations in glucose levels in diabetes mellitus Type 1 and 2. *PLoS one* 2012;7(12):e52947.
- (26) Huntjens B, O'Donnell C. Refractive error changes in diabetes mellitus. *Optometry in Practice* 2006;7(3):103.
- (27) Wiemer NG, Dubbelman M, Ringens PJ, Polak BC. Measuring the refractive properties of the diabetic eye during blurred vision and hyperglycaemia using aberrometry and Scheimpflug imaging. *Acta Ophthalmol* 2009;87(2):176-182.
- (28) du Toit R, Vega JA, Fonn D, Simpson T. Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea* 2003;22(3):205-209.
- (29) Harper CL, Boulton ME, Bennett D, Marcyniuk B, Jarvis-Evans JH, Tullo AB, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 1996 Dec;80(12):1068-1072.
- (30) Hayashi M, Yablonski ME, Boxrud C, Fong N, Berger C, Jovanovic LJ. Decreased formation of aqueous humor in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1989 Aug;73(8):621-623.
- (31) Gabelt B, Kaufman PL. Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2005;24(5):612-637.
- (32) Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Jan;43(1):170-175.

- (33) Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2005;243(1):3-8.
- (34) Boehm B, Lang G, Volpert O, Jehle P, Kurkhaus A, Rosinger S, et al. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2003;46(3):394-400.
- (35) Chylack Jr LT, Cheng H. Sugar metabolism in the crystalline lens. *Surv Ophthalmol* 1978;23(1):26-34.
- (36) Zapata J, Beaujón O, Pifano Id, Arévalo F. Modificaciones estructurales inducidas por la Diabetes en cristalinicos cultivados in vitro. *Rev.oftalmol.venez* 1997;53(4):22-26.
- (37) Sparrow JM, Bron AJ, Brown NA, Neil HA. Biometry of the crystalline lens in early-onset diabetes. *Br J Ophthalmol* 1990 Nov;74(11):654-660.
- (38) Wiemer NG, Dubbelman M, Kostense PJ, Ringens PJ, Polak BC. The influence of diabetes mellitus type 1 and 2 on the thickness, shape, and equivalent refractive index of the human crystalline lens. *Ophthalmology* 2008;115(10):1679-1686.
- (39) Sparrow JM, Bron AJ, Phelps Brown NA, Neil HA. Biometry of the crystalline lens in late onset diabetes: the importance of diabetic type. *Br J Ophthalmol* 1992 Jul;76(7):428-433.
- (40) Hardy KJ, Scarpello JH, Foster DH, Moreland JD. Effect of diabetes associated increases in lens optical density on colour discrimination in insulin dependent diabetes. *Br J Ophthalmol* 1994 Oct;78(10):754-756.
- (41) Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Molecular vision* 2013;19:1734.
- (42) Kowluru RA, Abbas SN. Diabetes-induced mitochondrial dysfunction in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Dec;44(12):5327-5334.
- (43) Ferris III FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28:452-461.
- (44) Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M, Retina Research Group. Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina. *Exp Eye Res* 2000;70(6):723-730.
- (45) Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28(1):3-8.
- (46) Lieth E, LaNoue KF, Antonetti DA, Ratz M, Retina Research Group. Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina. *Exp Eye Res* 2000;70(6):723-730.
- (47) Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 Aug;45(8):2760-2766.
- (48) Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001;44(7):791-804.
- (49) van Reyk DM, Gillies MC, Davies MJ. The retina: oxidative stress and diabetes. *Redox report* 2003;8(4):187-192.

- (50) Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 2010;53(5):971-979.
- (51) Sjolie AK. OCULAR COMPLICATIONS IN INSULIN TREATED DIABETES-MELLITUS-AN EPIDEMIOLOGICAL-STUDY. *Acta Ophthalmol* 1985;63:1-77.
- (52) Duke-Elder S, Abrams D, Ramos RE. Refracción: teoría y práctica. : Jims; 1985.
- (53) Koffler M, Raskin P, Geyer O, Yust I. Blurred vision: an overlooked initial presenting symptom of insulin-dependent diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 1990 Jul;26(7):393-394.
- (54) Eva PR, Pascoe PT, Vaughan DG. Refractive change in hyperglycaemia: hyperopia, not myopia. *Br J Ophthalmol* 1982 Aug;66(8):500-505.
- (55) Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 2000 Oct;84(10):1097-1102.
- (56) Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, Irkeç M, Orhan M, Aslan U. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005;24(5):531-537.
- (57) Eva PR, Pascoe PT, Vaughan DG. Refractive change in hyperglycaemia: hyperopia, not myopia. *Br J Ophthalmol* 1982 Aug;66(8):500-505.
- (58) Saito Y, Ohmi G, Kinoshita S, Nakamura Y, Ogawa K, Harino S, et al. Transient hyperopia with lens swelling at initial therapy in diabetes. *Br J Ophthalmol* 1993 Mar;77(3):145-148.
- (59) Busted N, Olsen T, Schmitz O. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981 Oct;65(10):687-690.
- (60) Olsen T, Busted N. Corneal thickness in eyes with diabetic and nondiabetic neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1981 Oct;65(10):691-693.
- (61) Calvo-Maroto A, Pérez-Cambrodí R, Albarán-Diego C, Pons A, Cerviño A. Optical quality of the diabetic eye. A review. *Eye* 2014.

VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA