

Estudio de la asociación entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2

Study of the association between pupillary autonomic neuropathy and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients

HÉCTOR PÉREZ ESTEPA*
LUCY RIVERA ROJAS**

RESUMEN

La alteración pupilar en la diabetes se interpreta como una manifestación de la neuropatía autonómica y lesión microvascular, lo que se refleja en hallazgos fundoscópicos no normales. *Objetivo:* describir la asociación entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. *Materiales y métodos:* estudio descriptivo analítico comparativo. Se incluyeron 76 sujetos, divididos en dos grupos, 46 pacientes diabéticos tipo 2 y 30 sujetos sanos (no diabéticos) mayores de 40 años. Se midió el diámetro y la velocidad de respuesta pupilar con una cámara de alta resolución en sistema de videoscopia, y evaluación de retina en cámara retinal. *Resultados:* se encontró diferencia entre la velocidad pupilar y HbA1c del grupo de pacientes diabéticos tipo 2 (0,512 mm/s DE 0,283; HbA1c 7,89% DE 1,88) con respecto al grupo de pacientes sanos (3,5 mm DE 0,52; 0,785 mm/s DE 0,368; HbA1c 6,31 DE 0,59). Los principales hallazgos fundoscópicos localizados en retina fueron neovascularización (78,26%), exudados (67,39%) y hemorragias (60,87%). Se observó asociación entre HbA1c mayor a 7,89% y velocidad pupilar menor a 0,598 mm/s con la presencia de neovascularización y hemorragias retinales. *Conclusiones:* se evidenció asociación entre las respuestas pupilares, la HbA1c y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2.

Palabras clave: diabetes tipo 2, neuropatía autonómica diabética, retinopatía diabética, diámetro y velocidad pupilar, HbA1c.

* Optómetra, Universidad de la Salle, Bogotá, Colombia. MSc. Universidad de La Salle. Especialista en Salud Familiar, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Docente investigador, Universidad de La Salle.

** Licenciada Química, Universidad Pedagógica Nacional, Bogotá, Colombia. MSc. en Bioquímica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Docente investigadora, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia.

Cómo citar este artículo: Pérez Estepa, H. y Rivera Rojas, L. (2014). Estudio de la asociación entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 12 (1), 33-41.

ABSTRACT

Pupillary alteration in diabetes is interpreted as a manifestation of autonomic neuropathy and microvascular injury, as reflected in abnormal fundoscopic findings. *Objective:* To describe the association between pupillary autonomic neuropathy and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Materials and methods:* Comparative analytical descriptive study. 76 subjects were included, divided into two groups: 46 type 2 diabetic patients, and 30 healthy (non-diabetic) subjects over 40 years. The diameter and speed of pupil response were measured with high resolution videoscopic camera, and the retina was evaluated with retinal camera. *Results:* There was a difference between the pupillary speed and HbA1c of the group of type 2 diabetic patients (0.512 mm/s SD 0.283, HbA1c 7.89% SD 1.88) and the group of healthy patients (3.5 mm SD 0.52; 0.785 mm/s SD 0.368; HbA1c 6.31 SD 0.59). The main fundoscopic findings localized in retina were neovascularization (78.26%), exudates (67.39%) and hemorrhages (60.87%). There was an association between HbA1c greater than 7.89% and pupillary speed less than 0.598 mm/s, and the presence of neovascularization and retinal hemorrhages. *Conclusions:* Evidence showed association between pupillary responses, HbA1c and retinal findings in type 2 diabetic patients.

Keywords: Type 2 diabetes, diabetic autonomic neuropathy, diabetic retinopathy, diameter, pupillary speed, HbA1c.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad de salud pública que genera múltiples complicaciones, de las cuales el daño ocular es una de las más importantes, pues el proceso patológico degenerativo en la retina lleva a la ceguera. La Federación Internacional de Diabetes (FID) reveló en 2006 que la diabetes afecta a 246 millones de personas alrededor del mundo y se estima que el número se acrecentará a 552 millones en 2030 (Reiber, 1991; Scanlon, Aldington y Stratton, 2013). Tanto la prevalencia como la incidencia de la diabetes han aumentado rápidamente, con hallazgos en el 59% de hispanos, 16,2% de afroamericanos, 15,3% de nativos americanos, 9,3% de isleños del Pacífico y 3,4% de blancos (Zellweger *et al.*, 2004) y se espera una rápida ampliación en el número de personas con obesidad, síndrome metabólico, prediabetes y diabetes tipo 1 y 2 (Beckles y Chou, 2013).

Uno de los desenlaces patológicos oculares más dramáticos producidos por la diabetes es la retinopatía diabética y los cambios pupilares, conocidos como *neuropatía autonómica diabética* (NAD) (Chessa, 2002), que se relaciona estrechamente con los cambios en los niveles de glucemia. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa originan desequilibrios en la neurotransmisión adrenergica y colinérgica (Hreidarsson, 1982), por lo

que se afecta de forma directa la pupila por la innervación iridiana exclusivamente autonómica (Pittasch, Lobmann, Behrens-Baumann y Lehnert, 2002; Smith, 1983). La NAD es una complicación de ambos tipos de diabetes mellitus, se le vincula más a la duración de la enfermedad y se manifiesta con pupilas de tamaño pequeño, aunque el mecanismo no está claro a pesar de una serie de estudios previos que evalúan la función de la pupila en pacientes diabéticos usando métodos estáticos y cinéticos (Cahill, 2001). Ahora bien, es esencial tener en cuenta que la pupila actúa como un indicador objetivo de la cantidad de luz transducida al sistema visual. Por ello puede emplearse para monitorear la sensibilidad de la retina a la luz. Esto es muy útil en la práctica clínica, ya que la constricción pupilar transitoria en respuesta a un estímulo lumínico, o el diámetro pupilar normal tras una iluminación constante puede reflejar la integridad de la retina y del nervio óptico, y puede usarse para la detección de enfermedades sistémicas, como es el caso de la diabetes mellitus (Bremner, 2009). Por ende, la valoración pupilar, realizándola con las condiciones adecuadas, brinda información valiosa y relevante sobre la posibilidad de si hay o no compromiso de neuropatía autonómica en pacientes con diabetes mellitus. Es primordial tener presente que la pupila normal es redonda y regular, su diámetro oscila entre 2,5 mm y 5,5 mm con un promedio de 4 mm. Este orificio

es fundamental para el estudio del sistema nervioso autonómico. Las variaciones del diámetro permiten indagar el estado de la retina y del nervio óptico (Isotani, 1995; Karavanaki, Davies, Hunt, Morgan y Baum, 1994; Pfeifer, 1982). Los síntomas clínicos de la neuropatía autonómica en general no se producen en el periodo temprano de la diabetes mellitus; sin embargo, la disfunción autonómica subclínica puede ocurrir después de un año de diagnóstico en los pacientes con diabetes tipo 2 y después de dos años en los pacientes con diabetes tipo 1 (Hoyoung, Youngkook y Jongseok, 2011; Sharma, 1997).

La retinopatía diabética es otra complicación de la diabetes, producida, entre varias causas, por el efecto vascular que reduce el flujo sanguíneo retiniano en estadios incipientes de la enfermedad. A medida que la retinopatía progresa, se genera un aumento gradual del flujo retiniano hasta ausencia de perfusión de los capilares, lo cual reduce la agudeza visual en casos de hemorragia pre o intrarretiniana, edema macular, desprendimiento de retina o pérdida de los capilares de la red del anillo periférico (Kollias, 2010). Esta enfermedad es la principal causa de ceguera en adultos en edad laboral en los países desarrollados, ya sea por la duración de la diabetes, el pobre control glucémico o la hipertensión resultante. Las herramientas disponibles para prevenirla son un estricto control de los niveles de glucosa en sangre (Karachaliou *et al.*, 1996) y tener en cuenta que el daño tisular retinal depende en gran medida del tiempo de evolución de la enfermedad. Por tal razón, a través de este estudio se investigó el vínculo entre neuropatía autonómica pupilar y retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2, considerando que el factor de neuropatía pupilar puede preceder el daño en retina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico comparativo. En este estudio se incluyeron 76 pacientes: 46 con diabetes tipo 2 y 30 sanos (no diabéticos) de género femenino y masculino, mayores de 40

años. Los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 se seleccionaron en Dexa-Diab IPS, Fundación Colombiana de Diabetes, Instituto de Investigación Endocrinología y Prevención Metabólica (Endocare) y Clínica de Optometría Universidad de La Salle, proyecto de telemedicina CISVI. Se ejecutó un muestreo no probabilístico por conveniencia, en un periodo de nueve meses, teniendo en cuenta para la inclusión el diagnóstico previo de la enfermedad y el dato de la hemoglobina glicada, sin importar sexo o raza. Se excluyeron del estudio pacientes con opacidad de medios, posquirúrgicos de catarata, glaucoma o cualquier cirugía con secuelas pupilares, síndromes pupilares, lesiones congénitas de iris, colobomas de iris, trauma ocular, pacientes en tratamiento de quimioterapia o radioterapia, pacientes con hipertensión arterial (HTA) sin tratamiento en los últimos cinco años, enfermedad cerebro-vascular (ECV) no controlada y alteraciones del tallo cerebral.

Se hizo videoscopia pupilar que consistió en la obtención de video desde sistema de lámpara de hendidura, con *software* de video Huvitz HIS-5000 XA y monitoreo de tiempo para estimulación lumínica en forma alternante luz-oscuridad. Se valoraron diámetro de la pupila y velocidad de reacción pupilar. La medición de velocidad pupilar se realizó en el sistema de lámpara de hendidura adaptado con cámara de video de alta resolución y grabación con un intervalo de tiempo de diez segundos para adaptación luz-oscuridad en un lapso de un minuto para cada ojo; el paciente se encontraba sentado, debidamente apoyado en frentonera y mentonera del equipo. El examinador controló la entrada de luz con una tela de color negro que cubría completamente la cabeza del paciente y la lámpara de hendidura, para así minimizar la cantidad de luz que ingresa al sistema. Las imágenes y filmaciones que se consiguieron se archivaron para un posterior análisis videográfico. En cada caso, el video se detuvo cada quince segundos en un lapso de un minuto para determinar el área y diámetro y así ejecutar el cálculo de la velocidad de respuesta pupilar en cada intervalo de tiempo en mm/s. De los cuatro valores de velocidad, se

tomó el promedio para reportarse como velocidad de respuesta pupilar para cada paciente.

En el estudio de retina en cámara retinal se tomaron cuatro fotografías de retina, dos de cada ojo, y se eligió una fotografía de cada uno que cumpliera con la mejor calidad óptica y fotográfica para su ulterior análisis. Se efectuó el mismo procedimiento a pacientes no diabéticos. A aquellos pacientes que presentaron pupila miótica (pupilas con un diámetro menor a 2,5 mm), lo cual impedía una correcta valoración retinal por la cantidad elevada de artefactos, se les suministró una gota de tropicamida 1%. A los 20 min fueron trasladados a la cámara retinal en donde se hicieron las respectivas fotografías.

El estudio de los datos se realizó con medidas de tendencia central y se estimó la normalidad con Shapiro-Wilk, mediante el programa SPSS versión 21.0.0. Se estableció análisis comparativo asociando el valor de HbA1c con la velocidad y diámetro pupilar obtenidos en cada grupo. Para esto, se utilizó la prueba de T de Student para datos cuantitativos y Wilcoxon para estimaciones no paramétricas. Se calculó la prevalencia de neuropatía pupilar autonómica y retinopatía diabética.

RESULTADOS

El promedio de edad estudiada en pacientes diabéticos fue de 63,41 años (DE 7,86) y 55,63 años (DE 5,88) en el grupo control. Se estudió el valor de la HbA1c en el grupo de diabéticos y sanos, considerando dos variables de desenlace importante para el diagnóstico de neuropatía diabética: diámetro y velocidad pupilar. En el grupo correspondiente a los pacientes sanos (no diabéticos), se encontró un valor medio de la HbA1C de 6,07% (DE 0,54) y en los diabéticos tipo 2, el valor que se halló fue 7,45% (DE 1,88).

La velocidad de respuesta pupilar en pacientes diabéticos tipo 2 es 0,548 mm/s (DE 0,28), significativamente menor con respecto a la de individuos sanos (0,814 mm/s; DE 0,35). El diámetro pupilar

es ligeramente mayor en el grupo de pacientes sanos (3,3 mm; DE 0,60) que en pacientes diabéticos (3,2 mm; DE 0,57), lo que no representa diferencia significativamente estadística (figura 1).

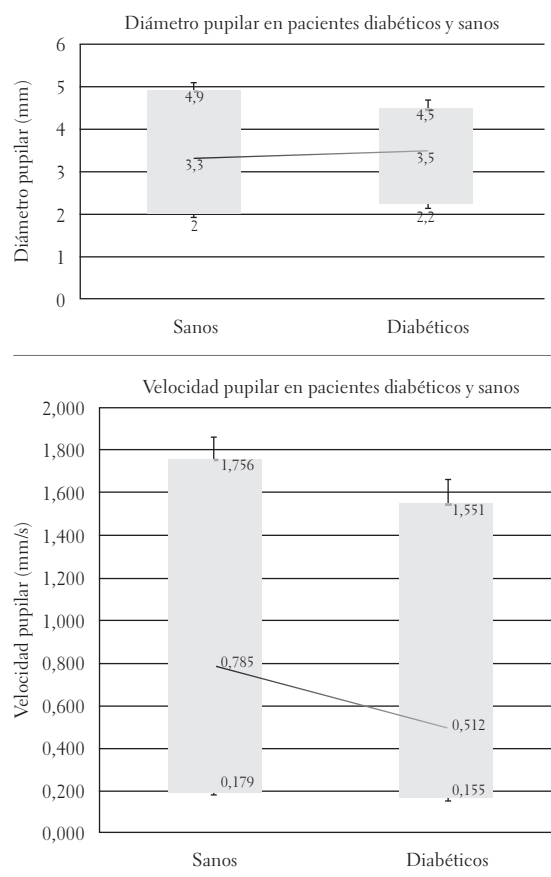


FIGURA 1. Diámetro y velocidad pupilar en pacientes diabéticos y sanos

Fuente: elaboración propia.

Al comparar los valores de hemoglobina glicada con los hallazgos en velocidad y diámetro pupilar, se presentan menores velocidades de reacción pupilar (0,598 mm/s) y menores diámetros pupilares (3,2 mm) en pacientes diabéticos con valores medios de HbA1c iguales a 7,45%. Estos valores representan significancia estadística, según se observa en la tabla 1.

De acuerdo con la tabla 2 se puede observar que el hallazgo retinal de mayor frecuencia en los pacientes diabéticos tipo 2 es la neovascularización (figura 2) con un 78,26%, seguido de la presencia de exudados con un 67,39% (figura 3) y hemorra-

gias retinales con un 58,70%. En cuanto al edema macular su frecuencia es muy baja, con un 6,52%.

TABLA 1. Valores de HbA1c, velocidad pupilar y diámetro pupilar en pacientes diabéticos tipo 2 y sanos

	HbA1c (%)	VELOCIDAD PUPILAR (MM/S)	DIÁMETRO PUPILAR (MM)
Diabéticos tipo 2	Mediana 7,45 (DE 1,89; 5,60-14,40)	Mediana 7,45 (DE 1,89; 5,60-14,40)	Media 3,2 (DE 0,57; 2,0-4,9)
Sanos	Mediana 6,07 (DE 0,54; 5,40-14,40)	Mediana 0,814 (DE 0,35; 0,179-1,756)	Media 3,3 (DE 0,60; 2,2-4,5)
Significancia	p < 0,0000026 (IC 95 %)	p < 0,000063 (IC 95 %)	p < 0,060 (IC 95 %)

Fuente: elaboración propia.

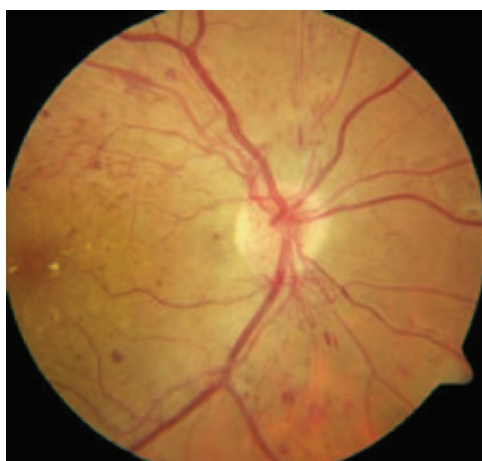


FIGURA 2. Fondo de ojo retinopatía diabética con neovascularización y hemorragias visibles

Fuente: elaboración propia.



FIGURA 3. Fondo de ojo retinopatía diabética con exudados retinales visibles

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Hallazgos fundoscópicos retinales en pacientes diabéticos tipo 2

HALLAZGOS FUNDOSCÓPICOS	%
Edema macular	6,52
Hemorragias	58,70
Exudados	67,39
Neovascularización	78,26

Fuente: elaboración propia.

Se ejecutaron pruebas de asociación entre las variables de velocidad de respuesta pupilar y diámetro pupilar y los hallazgos en fondo de ojo en pacientes diabéticos, mediante razones de prevalencia, en donde se constata que en pacientes diabéticos con velocidad de reacción pupilar inferior a 0,598 mm/s se presentan exudados retinales en 4,15 casos, hemorragias retinales en 2,58 casos y 2,38 casos de neovascularización. Los exudados retinales respecto al edema macular solo se evidenciaron en un caso con velocidad menor a 0,598 mm/s; por tanto, no es posible establecer un rango de prevalencia (NA = no aplica). En cuanto al diámetro pupilar no se observó asociación con los hallazgos retinales, tal como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. Razones de prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a la neuropatía autonómica pupilar en pacientes diabéticos

RESPUESTAS PUPILARES	HALLAZGOS RETINALES			
	EXUDADOS	HEMORRAGIAS	NEOVASCULARIZACIÓN	EDEMA
Diámetro < 3,2 mm	RP = 1,0 95 % IC: 0,92-1,14	RP = 1,27 95 % IC: 0,74-2,18	RP = 1,19 95 % IC: 0,85-1,65	RP = 0,50 95 % IC: 0,05-5,14
Velocidad > 0,598 mm/s	RP = 4,15 95 % IC: 2,12-5,90	RP = 2,58 95 % IC: 2,03-3,50	RP = 2,38 95 % IC: 2,01-2,99	NA

Los niveles de HbA1c y la presencia de hemorragias retinales tienen un fuerte vínculo, encontrándose 2,12 veces de hemorragias en HbA1c mayor a 6,5% (RP: 2,12; IC: 95%) y neovascularización en 1,76 de los casos (RP: 1,76; IC: 95%). En cuanto a exudados y edema macular, no se halló una conexión con los niveles de HbA1c (tabla 4).

TABLA 4. Razones de prevalencia de los hallazgos fundoscópicos asociados a la HbA1c en pacientes diabéticos

HEMOGLOBINA GLICADA	HALLAZGOS RETINALES			
	EXUDADOS	HEMORRAGIAS	NEOVASCULARIZACIÓN	EDEMA MACULAR
HbA1c > 7,88 %	RP = 1,4795 % IC: 1,01-1,99	RP = 2,1295 % IC: 1,43-3,13	RP = 1,7695 % IC: 1,55-1,95	RP = NA

Según criterios de la Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), el tiempo de evolución de la diabetes se puede clasificar en tres intervalos: de uno a cinco años, de cinco a diez años y mayor a diez años.

El 36,95 % de los pacientes diabéticos del estudio presentó un tiempo de evolución de la diabetes menor a cinco años, el 28,26 % entre seis y diez años y el 34,78 % mayor a diez años. Al vincular el tiempo de evolución con los hallazgos pupilares y retinales, se comprueba que el diámetro y la velocidad pupilar disminuyen en tanto que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. Así mismo, a medida que se incrementa el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2, se amplía la presencia de exudados, hemorragias, neovascularización y edema macular en retina. Cuando la enfermedad supera los diez años, se hacen más evidentes los hallazgos de retinopatía diabética, principalmente exudados (66,67 %), hemorragias retinales (46,43 %) y neovascularización (41,67 %) (figura 4).

DISCUSIÓN

Esta investigación revela que hay relación entre los valores obtenidos para HbA1c y velocidad pupilar en pacientes diabéticos tipo 2, en concordancia con los estudios de Karavanky y colaboradores (1994). Se pueden hallar diferencias importantes entre los datos encontrados por estos autores y los que reporta este análisis, debido a la utilización de métodos distintos en la ejecución de la prueba de evaluación de la velocidad. Por su parte, los estudios de Smith (1978); Lanting (1988); Kles (2012); Ferrari, Marques, Gandhi y Emery (2007), y Ferrari, Marques y Gamba (2010) arrojan que las pupilas de los pacientes diabéticos tipo 2 son relativamente más pequeñas que las de los pacientes no diabéticos. Aquí no se descubrió una diferencia significativa entre las medias de los diámetros pupilares de los pacientes diabéticos tipo 2 y pacientes sanos.

Los rangos encontrados de diámetro pupilar (Karavanki *et al.*, 1994) para pacientes sanos y diabéticos fueron de 3,8 mm a 4,2 mm y de 3,2 mm a 3,3 mm, respectivamente. En cambio, para esta investigación, los rangos fueron de 2,2 mm a 4,5 mm en pacientes sanos y de 2,0 mm a 4,9 mm en pacientes diabéticos; por lo que son más amplios y se solapan en las dos muestras estudiadas, razón por la cual no se halló diferencia estadísticamente significativa entre las medias. Otras investigaciones

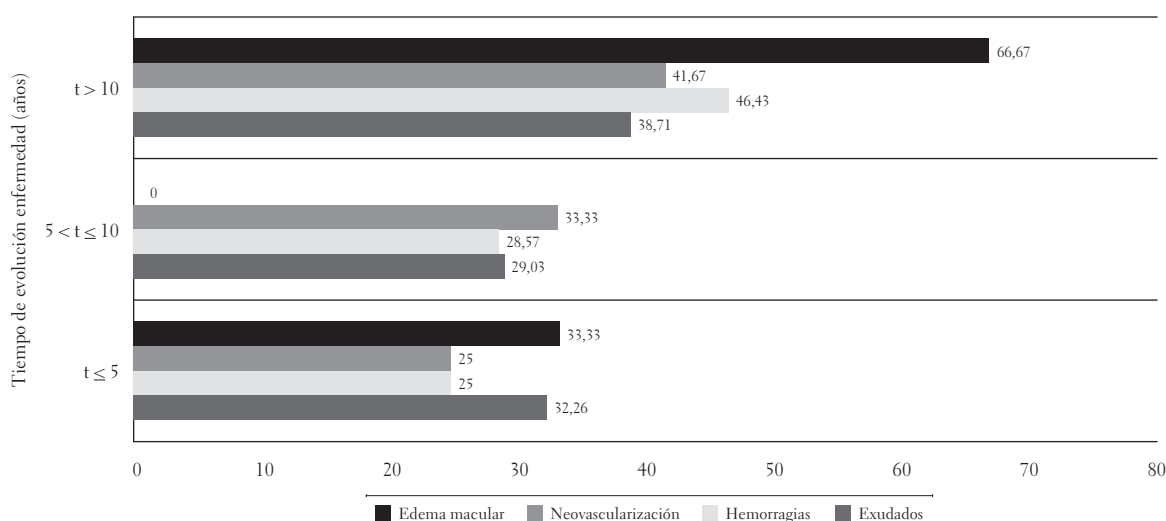


FIGURA 4. Distribución de hallazgos retinales en pacientes diabéticos con relación al tiempo de enfermedad

evidencian que la disfunción autonómica pupilar ocurre tempranamente en pacientes diabéticos tipo 2 (Yang, 2006). Aunque las respuestas pupilares en este estudio se han tenido en cuenta, es importante involucrar la variable estrés que puede causar el test por sí solo, factor que modifica tanto el diámetro como la velocidad pupilar en estos pacientes.

Aquí se observó asociación entre la velocidad de respuesta pupilar y la presencia de hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2, esto es, hemorragias, exudados y neovascularización. Lo que referencian también Ortube, Kiderman, Eydelman y Yu (2013). Se sugiere que en posteriores investigaciones se realice un diseño experimental en el cual se logre determinar que la velocidad de respuesta pupilar es un medio diagnóstico precoz para la detección de retinopatía diabética.

Si se relaciona el diámetro pupilar con el nivel de HbA1c mayor a 6,5 % se advierte que si la HbA1c aumenta, el diámetro pupilar no necesariamente disminuye (Scanlon, 2005). Se pudieron constatar hallazgos relevantes en fondo de ojo en los pacientes diabéticos tipo 2, desde neovascularización, hemorragias, exudados y edema macular, que concuerdan con los estudios realizados por Abbott e Ira (2012). El hecho de tener pacientes con HbA1c elevada puede implicar descubrir lesiones en retina compatibles con posible retinopatía diabética como hemorragias, exudados y neovascularización, tal y como se reporta en la presente investigación. Dichos resultados están en línea con lo expuesto por Feke (1985) y Ali *et al.* (2013). Al igual que plantea Low (1996) y Zangemeister, Gronow y Grzyska (2009) en el presente análisis hubo diferencias significativas entre el tiempo de evolución de la diabetes (cinco años y diez años) y la respuesta pupilar a la luz. Es imprescindible saber que la neuropatía autonómica es una complicación frecuente y grave de la diabetes.

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad y los hallazgos retinales, se tuvo que a medida que se amplía el tiempo de evolución

de la enfermedad, se acrecienta la frecuencia de las lesiones en retina en los pacientes diabéticos tipo 2, lo que está en armonía con Grunwald, DuPont y Riva (1996), Preti (2010) y Liu, Geng, Wu y Yuan (2013).

La detección temprana es esencial para el tratamiento y la gestión de intervención correspondiente. Ferrari *et al.* (2010) proponen la pupilometría dinámica como una herramienta simple y más sensible para descubrir disfunción autonómica, aspecto que se consideró para la valoración de nuestros pacientes. Ahora bien, el hecho de que un paciente tenga diabetes mellitus tipo 2 y cuyo tratamiento y control no sea el adecuado, facilita que el daño en la pupila sea más fuerte.

CONCLUSIONES

Se encontró asociación entre las respuestas pupilares (velocidad) y los hallazgos retinales en pacientes diabéticos tipo 2; también se observó relación entre HbA1c mayor a 6,5 % y presencia de hemorragias retinales y neovascularización en pacientes diabéticos tipo 2. Lo anterior permite dar un parámetro de aproximación en el abordaje del paciente diabético tipo 2, donde sí se encuentra que la variable HbA1c está elevada, esto podría ser el punto de partida para vincular posibles lesiones en retina, claro está que teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad. La valoración de velocidad pupilar en consultorio es un test fácil y rápido de realizar por parte de los especialistas de la salud visual y ocular que debería considerarse referencia de diagnóstico o evolución en un paciente con diabetes tipo 2.

De acuerdo con esta investigación, la neuropatía autonómica pupilar y el daño vascular retinal se incrementan a medida que aumenta el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2. Es prioritario en Colombia prevenir la diabetes mellitus y mejorar su control metabólico, además de establecer campañas de detección de la retinopatía diabética para su tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

- Abbott, L., Willard, I. y Herman, M. (2012). Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. *J. Ophthalmol.*, 1, 1-14.
- Ali, A., Iqbal, F., Taj, A. y Iqbal, Z. (2013). Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with type 2 diabetes. *Pak. J. Med. Sci.*, 29 (4), 899-902.
- Bremner, F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. *Clin. Auton. Res.*, 19, 88-101.
- Cahill, M. (2001). Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br. J. Ophthalmol.*, 85, 1225-1230.
- Chessa, M. *et al.* (2002). Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*, 27 (8), 785-790, Dec.
- Feke. *et al* (1985). Retinal circulatory changes related to retinopathy progression in insulin-depent diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 92(11), 1517-1522.
- Ferrari, G., Marques, J., Gandhi, R. y Emery, C. (2007). An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry. *29 Annual international conference of the IEEE*. DOI 10.1109/IEMBS.2007.4352351, 557-560.
- Ferrari, G., Marques, J. y Gamba, H. (2010). Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomed. Eng. Online.*, 9 (Jun), 26-33.
- Grunwald, J., DuPont, J. y Riva, C. (1996). Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br. J. Ophthalmology*, 80 (4), 3-27.
- Hammes, H. P. *et al.* (2011). Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetología*, 54 (8), 1977-1984.
- Hoyoung, L., Youngkook, K. y Jongseok, P. (2011). Pupil cycle time and contrast sensitivity in type II diabetes mellitus patients: a pilot study. *Indian. J. Ophthalmol.*, 59 (3), 201-205.
- Hreidarsson, A. B. (1982). Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control and long-term manifestations. *Diabetes*, 31, 442-448.
- Isotani, H., Fukumoto, Y., Kitaoka, H., Furukawa, K., Ohsawa, N. y Utsumi, T. (1995). Oval pupil in patients with diabetes mellitus: examination by measurement of the dark-adapted pupillary area and pupillary light reflex. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 29 (1), 43-48.
- Karavanaki, K., Davies, A., Hunt, L., Morgan, M. y Baum, J. (1994). Pupil size in diabetes. *Archives of Disease in Childhood*, 71, 511-515.
- Kles, K. (2012). Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component. *Curr. Diabetes Rev.*, 2 (2), 131-145.
- Kollias, A. (2010). Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 107 (5), 75-83, Feb.
- Lanting, P. (1988). Pupillary light reflex and quantitative sensory and motor neuron function tests in diabetic patients. *J. Neurol.*, 235, 245-7.
- Liu, L., Geng, J., Wu, J. y Yuan, Z. (2013). Prevalence of ocular fundus pathology with type 2 diabetes in a Chinese urban community as assessed by telescreening. *BMJ. Open.*, 3 (12), 1-7.
- Low, P. A. *et al.* (1996). Diabetic autonomic neuropathy. *Sem. Neurol.*, 16, 143-51.
- Ortube, M., Kiderman, A., Eydelman, Y. y Yu, F. (2013). Comparative regional pupillography as a non invasive biosensor screening method for diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 54 (1), 9-18.
- Pfeifer, M. A. (1982). Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care*, 5, 518-28.
- Pittasch, D., Lobmann, R., Behrens-Baumann, W. y Lehnert, H. (2002). Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diab. Care.*, 25 (9), 1545-1550.
- Preti, R. C. (2010). Relationship between diabetic retinopathy severity and the timespan between the endocrinopathy diagnosis and the first ophthalmic examination. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 73 (3), 240-243.
- Reiber, E. (1991). *Directrices para el desarrollo de un programa nacional para la diabetes mellitus*. Ginebra: OMS.

- Salim, S. *et al.* (2010). Influence of pupil size and other test variables on visual function assessment using visual evoked potentials in normal subjects. *Doc. Ophthalmol.*, 121 (1), 1-7.
- Scanlon, P. *et al.* (2005). The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photography retinal screening. *Diabetes Care*, 28 (10), 2448-53, Oct.
- Scanlon, P., Foy C, Malhotra R, Aldington SJ(2013). Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, 20 (4), 293-300, Oct-Dec.
- Sharma, S. (1997). Correlation of the pilo-pupil ratio average, a new test for autonomic denervation, to the severity of diabetic retinopathy. *Can. J. Ophthalmol*, 32 (3), 170-174.
- Smith, S. E. (1978). Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ.*, 2, 924-297.
- Smith, S. E. (1983). Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetología*, 24(5), 330-340.
- Wien, M., Oda, K. y Sabaté, J. (2014). A randomized controlled trial to evaluate the effect of incorporating peanuts into an American Diabetes Association meal plan on the nutrient profile of the total diet and cardiometabolic parameters of adults with type 2 diabetes. *Nutr. J. Jan.*, 3 (10), 2-9.
- Yang, Y. *et al.* (2006). The autonomic pupillary dysfunction in type II diabetes mellitus. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi, Chinese journal of ophthalmology*. 42 (7), 616-619.
- Zangemeister, W., Gronow, T. y Grzyska, U. (2009). Pupillary responses to single and sinusoidal light stimuli in diabetic patients. *Neurol. Int.*, 1 (1), 65-69.
- Zellweger, M. *et al.* (2004). Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *European Heart Journal*, 25 (7), 543-550.

Recibido: 29 de septiembre de 2013

Aceptado: 2 de marzo de 2014

CORRESPONDENCIA

Héctor Pérez Estepa

hhperez@unisalle.edu.co

