



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Máster Universitario de Condicionantes Genéticos,
Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo”**

FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Autora:

Cristina Ana Baquer Sahún

Directoras:

Gloria Bueno Lozano

Araceli Fernández Revuelta

ÍNDICE

Anexo II.....	4
Resumen.....	5
1. Antecedentes y justificación del tema.....	6
1.1. Introducción	6
1.2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus.....	9
1.3. Prevalencia de la diabetes mellitus	9
1.4. Importancia de la diabetes mellitus y sus complicaciones.....	11
1.5. Retinopatía diabética	12
1.6. Prevalencia de la retinopatía diabética	14
2. Objetivos	17
3. Material y métodos	18
3.1. Diseño del estudio y población estudiada	18
3.2. Variables estudiadas	18
3.3. Método estadístico.....	20
4. Resultados	22
4.1. Descripción las características de la muestra.....	22
4.2. Análisis de los factores de riesgo y su grado de control	25
4.3. Comparación de los factores de riesgo según el sexo	28
4.4. Comparación de los factores de riesgo según tipo de retinopatía	30
4.5. Relación de retinopatía con otras complicaciones microangiopáticas.....	36
5. Discusión.....	38
6. Conclusiones	42
7. Agradecimientos.....	43
8. Bibliografía.....	44

ANEXO II

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo principal de este estudio es analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, donde se revisaron 158 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, encontrándose 40 pacientes con retinopatía diabética. Se han estudiado diferentes variables clínicas y analíticas para analizar su relación en el desarrollo de retinopatía diabética.

RESULTADOS: La hemoglobina glicosilada es mayor del 7% en el 95 % de los pacientes y el LDL-colesterol mayor de 100 mg/dl en el 70 %. Con respecto al sexo, el tabaquismo ($p=0,037$), la tensión arterial sistólica ($p=0,008$), la tensión arterial diastólica ($p=0,026$) y conjuntamente la tensión arterial sistólica y diastólica ($p=0,003$) están por encima de las recomendaciones de riesgo cardio-vascular en los varones con respecto de las mujeres. Los triglicéridos actúan como factor de riesgo en el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa con respecto a la no proliferativa ($p=0,031$).

CONCLUSIONES: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y retinopatía diabética, presentan un mal control glucémico y lipídico. Los varones tienen peor control en las cifras de tensión arterial y el hábito tabáquico. Los triglicéridos actúan como factor de riesgo en la retinopatía diabética proliferativa.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad en la que aparecen un grupo de alteraciones metabólicas que se manifiesta por una hiperglucemia producida por una deficiencia en la secreción de la insulina, por defectos en la acción de la insulina o por ambos. La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia a largo plazo con la disfunción y el fallo de varios órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los grandes vasos (1).

Lo primero a remarcar para justificar este trabajo, es que la retinopatía diabética (RD) es la complicación más invalidante de la DM a nivel funcional. El riesgo de presentar retinopatía diabética proliferativa es significativamente mayor en la DM1 que en la DM2. La RD es la principal causa de ceguera irreversible en personas de 25 a 74 años de edad en el mundo occidental. Su prevalencia en la población varía según estudios (que se analizarán a continuación) pero se estima que el 50% de los casos permanece sin diagnosticar.

La gravedad y la prevalencia de la retinopatía diabética dependen de la duración de la enfermedad y de ciertos factores de riesgo. La identificación de los factores de riesgo es la base para la prevención de las complicaciones oculares generadas por la diabetes.

Incluso en sus formas más agresivas, la RD no suele presentar síntomas de pérdida de agudeza visual, por lo que en el momento del diagnóstico puede ser ya demasiado tarde para que se pueda realizar un tratamiento eficaz. Esto hace necesario la necesidad de un programa de detección precoz de RD, más aún si tenemos en cuenta que existe un tratamiento eficaz y útil para prevenir la pérdida de visión (fotocoagulación con láser). El avance en la investigación de la identificación de los factores fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la RD, ha hecho que el tratamiento sea cada vez más efectivo y mejore los resultados visuales de los pacientes afectados (2).

En los pacientes con DM1 de largo tiempo de evolución, es prácticamente inevitable la aparición de retinopatía diabética. Sin embargo, con un adecuado control de los

factores de riesgo y un screening adecuado, se puede retrasar la aparición de complicaciones graves de la RD, evitando o retrasando la aparición de RD proliferativa y edema macular, que favorecen el desarrollo de hemorragias vítreas y ceguera irreversible.

La gran mayoría de los casos de DM se agrupan en dos categorías etiopatogénicas: la DM tipo 1 (DM1) y la DM tipo 2 (DM2). La DM2 engloba el 90-95 % de todos los casos de diabetes, mientras que la DM1 engloba el 5-10 %.

Los síntomas de esta enfermedad incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, en algunas ocasiones asociada a polifagia, y visión borrosa. La hiperglucemia crónica puede acompañarse de mayor susceptibilidad para las infecciones. Las complicaciones agudas más graves de la DM no controlada son la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar.

Los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de DM son diversos. Éstos van desde la destrucción de células beta del páncreas, con el consecuente déficit de secreción de insulina, hasta alteraciones que resultan en la resistencia a la acción de la insulina.

La causa de la DM2 es una combinación de una resistencia en los tejidos a la insulina y una inadecuada respuesta compensatoria de la secreción de insulina.

La causa de DM1 es una deficiencia absoluta en la secreción de insulina. Los individuos susceptibles de desarrollar este tipo de diabetes pueden ser identificados con marcadores genéticos y con análisis serológicos, en los que se evidencia un proceso patológico autoinmune que afecta a las células beta del páncreas. Los marcadores de la destrucción inmune de las células beta son: autoanticuerpos anti células beta, autoanticuerpos anti insulina, autoanticuerpos anti ácido glutámico decarboxilasa (GAD₆₅) y autoanticuerpos anti tirosin-fosfatases IA-2 y IA-2 beta. Uno y generalmente más de estos autoanticuerpos están presentes en el 85-90% de los individuos cuando la hiperglucemia es detectada inicialmente. Además, la DM1 también está asociada fuertemente a HLA, en particular a los genes que codifican el HLA DQA y DQB. Así mismo, está influenciada por los genes DRB (3).

En la DM1 la tasa de células beta destruidas es bastante variable, siendo rápida en algunos sujetos (sobre todo niños) y lenta en otros (adultos). Algunos pacientes, sobre

todo niños y adolescentes, pueden debutar con una cetoacidosis diabética como primera manifestación. Sin embargo, otros tienen una evolución más insidiosa con una elevación de la glucemia más lenta, pero puede acelerarse con la presencia de infecciones u otro stress. Aún en algunos pacientes, sobre todo en los adultos, pueden subsistir células beta residuales suficientes para prevenir la cetoacidosis por muchos años (1).

La baja o ausencia de secreción de insulina se manifiesta por unos niveles muy bajos o indetectables de péptido C en el plasma.

La destrucción autoinmune de las células beta tiene una gran predisposición genética, como ya se ha explicado, pero también está relacionado con factores ambientales que todavía no están definidos con claridad (4). Aunque los desencadenantes ambientales (químicos y / o virales) que inicien la destrucción de las células beta de páncreas siguen siendo en gran parte desconocidos, se sabe que el proceso generalmente comienza meses o años antes de la manifestación de los síntomas clínicos. La infección por enterovirus se ha asociado con el desarrollo de la diabetes asociada a autoanticuerpos en algunas poblaciones (5) y se han detectado enterovirus se en los islotes de las personas con diabetes. A pesar de la agregación familiar asociada a la DM, que representa aproximadamente el 10% de los casos de DM1, no hay un patrón reconocible de la herencia. El riesgo de la diabetes en un gemelo idéntico de un paciente con DM1 es de aproximadamente 36%; para un hermano no gemelo, el riesgo es de aproximadamente 4% a la edad 20 años y el 9,6% a la edad de 60 años; en comparación con el 0,5% para la población general. La diabetes tipo 1 es 2-3 veces más frecuente en los hijos de los hombres diabéticos (3,6-8,5%) en comparación con las mujeres diabéticas (1.3 a 3.6%) (4).

Aunque los pacientes rara vez son obesos cuando presentan este tipo de diabetes, la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico. Estos pacientes además son propensos a asociar otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Adisson, vitíligo, enfermedad celiaca, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciosa (1).

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DM

Los criterios diagnósticos de la DM según la OMS y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son (1):

- Hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. (Para que la Hba1c pueda ser utilizada como test diagnóstico es necesaria su determinación con el método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP))
 - O
 - Glucosa plasmática en ayunas (GPA) $\geq 126 \text{ mg/dl} (7,0 \text{ mmol/l})$
 - O
 - Glucosa tras Prueba de sobrecarga oral glucosa (SOG) con 75 gramos de glucosa $\geq 200 \text{ mg/dl} (11,1 \text{ mmol/l})$ a las 2 horas.
 - O
 - Glucemia $\geq 200 \text{ mg/dl} (11,1 \text{ mmol/l})$ al azar en presencia de síntomas de diabetes o crisis hiperglucémica.

En ausencia de hiperglucemias inequívocas y descompensación metabólica aguda, el diagnóstico mediante los criterios 1-3 se debe confirmar repitiendo el estudio en un día distinto.

3. PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS

La prevalencia mundial de la DM está aumentando fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida y al cambio en los hábitos dietéticos de la población.

La prevalencia de la DM se modifica con la edad, afectando aproximadamente a un 10-15% de los individuos mayores de 65 años y a un 20 % de los de más de 80 años.

Un estudio publicado en enero de 2010 (6) en Diabetes Research and Clinical Practice en el que analizaba estudios de prevalencia de 91 países, calculó que la prevalencia mundial de diabetes en adultos de 20 a 79 años en 2010 era de 6,4 %, afectando a 285 millones de adultos, y que esta prevalencia se incrementaría a 7,7 %, 439 millones, en 2030. Además añadía que entre 2010 y 2030, habría un aumento del 69 % de adultos con diabetes en países en desarrollo y de un 20 % en países desarrollados.

Un estudio publicado en junio de 2011 (7) en The Lancet, que incluía 2,7 millones de participantes adultos procedentes de 370 países, concluyó que entre 1980 y 2008 la prevalencia mundial de diabetes aumentó del 8,3% al 9,8 % en varones y del 7,5% al 9,2% en mujeres. Hablando de cifras absolutas, el número de diabéticos aumentó de 153 millones en 1980 a 347 millones en 2008.

Unos de los estudios más importantes de la prevalencia de DM en España es el Di@bet.es Study. Se publicó en la revista Diabetología en el año 2012 (8). Se trata de un estudio poblacional transversal, donde la muestra fue 5072 personas de la población española. Los resultados mostraron que la prevalencia de DM ajustada por edad y sexo fue de 13,8 %, de los cuales aproximadamente la mitad no conocía dicha enfermedad (6 %). Este estudio demostraba que la prevalencia de la DM aumentaba con la edad y que era mayor en hombres que en mujeres.

Acerca de la prevalencia de la diabetes en Aragón, en 1997 se publicó en la revista Diabetes Care (9) un estudio poblacional transversal en personas de 10 a 74 años, con un total de 935, que demostraba que la prevalencia de DM era del 6,1% (3,1% conocida y 3% ignorada).

Estos estudios, hablan de la prevalencia de la DM de forma global, acercándose más a la DM2 debido a la edad de los sujetos que participan. Con respecto a la prevalencia específica de la DM1, las cifras varían.

La DM1 sólo representa una pequeña parte de la carga total de enfermedad, aunque parece observarse un crecimiento en la incidencia. Se calcula que en torno a 78.000 niños y niñas menores de 15 años desarrollan la enfermedad cada año en todo el mundo.

En la mayoría de los países occidentales, la diabetes tipo 1 representa más del 90% de la niñez y de la diabetes de los adolescentes, aunque menos de la mitad de las personas con diabetes tipo 1 se diagnostica antes de los 15 años (10, 11). La diabetes tipo 2 es cada vez más común en los adolescentes, sobre todo en el período peripuberal, y es responsable de una proporción significativa de diabetes de inicio juvenil en ciertas poblaciones de riesgo (12).

En junio de 2009 en The Lancet se publicó un estudio poblacional basado en los registros EURODIAB de 17 países, que registró 29.311 casos nuevos de DM1,

diagnosticados en niños antes de cumplir los 15 años durante un período de 15 años, 1989-2003. Se demostró un aumento significativo anual en la incidencia, que iba desde 0,6% a 9,3%. El incremento anual global fue del 3,9%, y los aumentos en los grupos de edad de 0-4 años, 5-9 años y 10-14 años fueron 5,4%, 4,3%, y 2,9%, respectivamente. El número de nuevos casos en Europa en 2005 se estimó en 15.000, dividido entre el 0-4 años, 5-9 años, 10-14 años y grupos de edad en la proporción de 24%, 35% y 41%, respectivamente . En 2020, el número previsto de casos nuevos es de 24.400, con una duplicación en el número de niños menores de 5 años y una distribución más uniforme a través de los grupos de edad que en la actualidad (29%, 37% y 34%, respectivamente). La prevalencia en los menores de 15 años se prevé que aumente de 94.000 en 2005 a 160.000 en 2020 (13).

La incidencia de DM1 varía mucho entre los distintos países, dentro de los propios países y entre diferentes poblaciones étnicas. Las tasas de incidencia muestran una mayor incidencia en Finlandia, 64 por 100.000 / año (14), siendo la más baja en China y Venezuela, 0,1 por cada 100,000 / año (15).

4. IMPORTANCIA DE LA DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES

Como se ha explicado, la DM es una enfermedad con una alta prevalencia. Esta enfermedad tiene tanta importancia porque favorece la existencia de otras enfermedades graves, y el fallo de otros órganos, sobre todo de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los grandes vasos.

La DM es una enfermedad con elevada morbilidad y una importante causa de mortalidad prematura. Todo esto hace que esta enfermedad tenga un elevado coste para el país. En 2004 se publicó un estudio en Diabetes Care (16) sobre el coste que supuso la DM (tipo 1 y 2) para España en el año 2002. Estos costes se midieron en: insulina y antidiabéticos orales, otros medicamentos, artículos como las tiras reactivas de glucosa, agujas y jeringas, costes de hospitalización, visitas a atención primaria y a endocrinología, y costes de diálisis. Los costes directos en la atención médica fueron entre el 6,3 y el 7,4% del presupuesto de nuestro sistema Nacional de Salud. El coste medio anual para un paciente diabético fue de 1.290-1.476 euros, mientras que para las personas no diabéticas el coste anual promedio fue de 865 euros.

Como hemos dicho, la diabetes tiene múltiples complicaciones crónicas que se dividen en vasculares y no vasculares. Dentro de las no vasculares, se incluyen la

predisposición para padecer infecciones o neoplasias. Las complicaciones vasculares se dividen en microangiopáticas y macroangiopáticas. Las complicaciones microangiopáticas son: retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética. Las macroangiopáticas son: enfermedad en las arterias coronarias, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica.

5. RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética supone una de las complicaciones más limitantes para pacientes con DM. Los factores más determinantes para su desarrollo son el tiempo de evolución de enfermedad, el tipo de tratamiento de la diabetes y el grado de control. La gravedad y la prevalencia de la retinopatía diabética dependen de la duración de la enfermedad, ya que las complicaciones oculares son consecuencia directa del trastorno del metabolismo de la glucosa sostenido en el tiempo y sin control.

La retinopatía diabética es la principal causa de ceguera irreversible en personas de 25 a 74 años de edad en los países desarrollados (17). En la población de diabéticos, el riesgo de ceguera es 25 veces mayor que en la población general.

La identificación de los factores de riesgo es la base para la prevención de las complicaciones oculares generadas por la diabetes. Los factores de riesgo más importantes son los sistémicos. La edad es un factor esencial, ya que la retinopatía diabética es una enfermedad evolutiva que se incrementa con la edad, especialmente después de la pubertad en el caso de la DM1. El factor de riesgo más importante para su desarrollo sigue siendo la hiperglucemia prolongada. La hemoglobina glicosilada se relaciona con la incidencia y la progresión de la retinopatía y del edema macular. Esta relación es independiente de la duración de la diabetes y de la gravedad de la retinopatía. La hipertensión arterial acelera la aparición de retinopatía por la acción sobre la microcirculación. La presencia de nefropatía se encuentra asociada a retinopatías más avanzadas. En el embarazo se observa una progresión de esta enfermedad ocular, que puede relacionarse con cambios hemodinámicos, metabólicos y hormonales. Por ello, se recomiendan controles frecuentes en este grupo de pacientes. Entre otros factores de riesgo, se encuentran el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad y las alteraciones de los lípidos en la sangre.

La fisiopatología de la retinopatía diabética es compleja (2). La disfunción en el metabolismo de la glucosa genera la lesión de las células endoteliales de la

microcirculación en todo el organismo. La disrupción de las uniones fuertes conduce a la obstrucción de los vasos adyacentes con pérdida de pericitos, al engrosamiento de las membranas basales, al aumento de la actividad plaquetaria con zonas de oclusión e isquemia y a la aparición de hemorragias en las capas internas de la retina. Todo esto constituye un estímulo para la proliferación endotelial (neovascularización), el desarrollo de microaneurismas y a la formación de anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA). Esta disrupción de la barrera hemato-ocular interna, causa difusión de fluidos fuera de los vasos y hacia la retina, con el consecuente edema difuso y localizado. Por esta filtración se generan exudados duros (depósitos de lipoproteínas plasmáticas) situados en la capa plexiforme externa, los cuales se observan como lesiones amarillas densas, de distintos tamaños, en grupo o en anillo y ubicadas en el polo posterior.

Para categorizar la retinopatía diabética se desarrolló una clasificación internacional en función de la gravedad de las lesiones que se observan en el fondo de ojo, proponiendo opciones de conducta terapéuticas en cada estadío. La clasificación clínica universalmente aceptada es la llamada ETDRS. Esta clasificación es la regla de oro para evaluar la severidad de la retinopatía diabética en los ensayos clínicos. Sin embargo, al ser demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria, la Academia Americana de Oftalmología reunió a un grupo de especialistas de 17 países que incluía oftalmólogos, investigadores y endocrinólogos para buscar un consenso en la elaboración de una escala de severidad. Esta clasificación clínica se basa particularmente en ETDRS y el WESDR (Estudio epidemiológico de la RD en Wisconsin) (18,19).

Clasificación clínica propuesta por el Global Diabetic Retinopathy Project Group

- 1) **Sin retinopatía aparente:** No se encuentran lesiones al examen oftalmoscópico.
- 2) **RD no proliferativa:**
 - a. RD no proliferativa leve: sólo se encuentran microaneurismas retinianos.
 - b. RD no proliferativa moderada: en esta etapa se pueden encontrar hemorragias retinianas, exudados duros o lipídicos y exudados blandos, denominados también manchas/exudados algodonosas. Este nivel incluye también dilataciones venosas en rosario (“beading”) pero sólo en un cuadrante.
 - c. RD no proliferativa severa: incluye cualquiera de las siguientes: hemorragias intrarretinianas severas, definidas como más de 20 en

cada uno de los cuatro cuadrantes o dilataciones venosas definidas en 2 o más 4 cuadrantes o anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) bien definidas en 1 cuadrante.

- 3) **RD proliferativa:** Incluye todos los ojos con neovascularización retinal o papilar bien definida y/o hemorragia vítreo o prerretinal. Esta única categoría abarca varios niveles de la escala ETDRS:
- a. RD proliferante leve: con neovascularización retiniana menor de $\frac{1}{2}$ área papilar en uno o más cuadrantes.
 - b. RD proliferante moderada: con neovascularización retinal mayor de $\frac{1}{2}$ área papilar y neovascularización de la papila inferior a $\frac{1}{3}$ de área papilar.
 - c. RD proliferante de alto riesgo: con neovascularización papilar mayor de $\frac{1}{3}$ del área papilar y/o hemorragia prerretinal o vítreo. Este nivel también incluye la RD proliferante avanzada, con proliferación fibrovascular, desprendimiento retinal traccional/regmatogénico y fondo no examinable por opacidad vítreo.

6. PREVALENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

El riesgo de presentar retinopatía proliferativa o edema macular es significativamente mayor en la DM1. Tras 20 años de evolución de la diabetes, en cerca del 100% de los pacientes con DM1 se observa retinopatía mínima, siendo este porcentaje menor en los casos de DM2 (80%) (2), aunque estas cifras varían según estudios.

El estudio DETECT-2, publicado en 2011, evaluó 9 estudios de 5 países diferentes, incluyendo 44.623 participantes de entre 20 y 79 años. Los resultados mostraron que la prevalencia de RD era prácticamente indetectable en los casos en los que la glucosa plasmática en ayunas era $< 6,0 \text{ mmol/l}$ (108 mg/dl) y la hemoglobina glicada $< 6 \%$, pero incrementaba por encima de estos niveles. Se observaba una línea curvilínea entre el control glucémico y la RD, mientras que la relación entre la presión arterial era lineal. (20).

La prevalencia de RD en España es heterogénea según los estudios realizados. Un estudio realizado en España y publicado en 2008, situaba la prevalencia general de RD en DM1 y DM2 en el 40 %, la prevalencia de RD proliferativa entre 4 y 6 % y la de edema macular entre 1,4 y 7,9 %. También señalaba que la prevalencia de ceguera

en personas diabéticas oscilaba entre el 4 y el 11 % y era más alta en España que en otros países (entre el 1-5 %). Aunque hay algunos estudios que evidencian que la incidencia de retinopatía diabética está disminuyendo en Europa y en Estados Unidos, en España apenas hay estudios que confirmen este dato (21).

En el año 1993 se publicó un artículo sobre la prevalencia de RD en una muestra de 1179 pacientes DM de Galicia, que fue de 44,7 % de forma global (61.8% en el grupo de los insulinodependientes y 37% en los que tomaban antidiabéticos orales. Un 5.8% presentaron RD proliferativa (22)

Lopez et al. en su estudio realizado en una zona rural de la provincia de Valladolid sobre 3.544 pacientes con DM, la prevalencia de RD fue del 20,9 % y en el 5,7 % de los casos se encontró edema macular. En los pacientes jóvenes con diabetes, la incidencia de RD fue de 25,6% en los pacientes con diabetes juvenil insulinodependiente y de 14,81% en pacientes no-insulinodependientes. En los pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia fue del 48,6% en pacientes insulinodependientes y del 14,7% en los pacientes no insulinodependientes (23).

En el año 2005 se publicó un estudio de prevalencia de RD en las comarcas de Girona, analizando 401 pacientes diabéticos. Los resultados arrojaron que el 30,6% de la muestra presentó algún grado de retinopatía diabética. Por tipo de diabetes, el 53,8% de los pacientes con DM1 presentaban retinopatía frente al 34,2% entre los DM2. Se observó retinopatía en un 15,7% de los diabéticos de menos de 10 años de evolución de la diabetes, 51,3% entre 10 y 20 años y 62,8% en más de 20 años. La concentración de HbA1C presentó una correlación significativa con el grado de retinopatía. De los pacientes con retinopatía, el 60,3% recibían tratamiento con insulina, 30,6% con antidiabéticos orales y 10,3% únicamente con dieta. Se encontró mayor prevalencia de retinopatía entre los diabéticos con antecedentes familiares de la misma (24).

En el año 2007 se publicó un estudio sobre la prevalencia de RD en la ciudad de Badajoz, analizando a 762 diabéticos en el año 2002. La prevalencia de RD fue de 29,8%, de edema macular 1,4% y de RD proliferativa de 4,8%. El análisis multivariable mostró que los pacientes con un tiempo de evolución entre 5-10 años tienen una frecuencia 1,13 veces superior y los de más de 15 años 3,12 veces superior que los de menos de 5 años. Los pacientes tratados con antidiabéticos orales tienen una

frecuencia de RD 2,39 veces superior que los tratados con dieta. Los tratados con insulina tienen una frecuencia 10,32 veces superior que los tratados con dieta (25).

Vleeming et al publicaron un estudio en el año 2009 en el que calcularon la prevalencia de RD en el área sanitaria 3 de Madrid en una muestra de 1.393 pacientes diabéticos que fueron remitidos entre el 1 de octubre de 2006 y el 30 de marzo de 2007 para revisión de fondo de ojo. Obtuvieron una prevalencia aproximada del 21 % en la población diabética de forma global (9 % RDNP leve, 9 % RDNP moderada y 1 % RDNP severa o grave). De los pacientes que presentaban DM1, el 26,12% tenían algún grado de retinopatía. Dentro de los que padecían DM2, los pacientes insulinodependientes presentaron una prevalencia de 40,09 % mientras que en los no insulinodependientes fue de 14,49% (26).

En el año 2010, se publicó un estudio realizado en la comarca de Donostialdea (en el País Vasco) en el que se incluyeron 2.444 pacientes diabéticos. Se observó una prevalencia de RD del 9,36 %. El 5,27 % presentó RDNP leve, el 2,21 % RDNP moderada, el 1,67 % RDNP severa y el 0,12 % RD proliferativa (27).

OBJETIVOS

El objetivo principal que motivó el desarrollo de este estudio es:

- Analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

A pesar de que el estudio se centra en este objetivo principal, se han considerado como objetivos específicos:

- Describir las características epidemiológicas y las relacionadas con el grado de control de la enfermedad en una muestra de pacientes con DM tipo 1 con retinopatía diabética.
- Comparar si hay diferencias significativas entre el grado de control de los factores de riesgo según el sexo.
- Comparar si hay diferencias significativas en los factores de riesgo clínicos (tiempo de evolución, el índice de masa corporal, hipertensión, tabaco) y analíticos (hemoglobina glicosilada, alteraciones lipídicas) asociados en el desarrollo de RD proliferativa y no proliferativa.
- Describir la aparición de otras complicaciones microangiopáticas (nefropatía y neuropatía) de la DM en pacientes con RD.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN ESTUDIADA

Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo retrospectivo sobre la población de diabéticos tipo 1 que son atendidos en una consulta de Endocrinología y Nutrición del Centro de especialidades Inocencio Jiménez, perteneciente al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Se revisaron 158 historias clínicas no electrónicas en el departamento de Archivos del centro de Especialidades Inocencio Jiménez, y se seleccionaron todos los casos diagnosticados de retinopatía diabética. Algunos de los pacientes estudiados, habían estado en seguimiento previamente por consultas externas de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario, por lo que tuvieron que ser revisados de nuevo en el Departamento de archivos de dicho Hospital.

La revisión de las historias fue realizada por un profesional médico en el periodo de febrero a abril de 2014 solicitando previamente permiso al responsable de la consulta de Endocrinología y Nutrición.

Se registraron las variables en una base de datos realizada a propósito mediante el programa Excel, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos así como en el tratamiento agregado de los mismos.

2. VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables que se recogieron para el desarrollo de este estudio fueron las siguientes:

1. Variables cualitativas:

- 1.1. Sexo: hombre / mujer
- 1.2. Fumador: sí/no
- 1.3. Antecedentes familiares de diabetes mellitus: si / no
- 1.4. Tipo retinopatía: proliferativa / no proliferativa
- 1.5. Nefropatía: sí / no

1.6. Neuropatía: sí / no

2. Variables cuantitativas:

- 2.1. Edad del paciente en el momento de la recogida de datos: medida en años
- 2.2. Edad al diagnóstico de la diabetes: medida en años
- 2.3. Tiempo de evolución de la diabetes: medido en años
- 2.4. Tiempo de evolución de la diabetes al diagnóstico de retinopatía diabética: medido en años
- 2.5. Índice de masa corporal (IMC): medido en kg / m². La medida del peso y la talla se llevó a cabo en la consulta de Endocrinología por parte del personal de enfermería
- 2.6. Tensión Arterial Sistólica (TAS): medido en mmHg
- 2.7. Tensión Arterial Diastólica (TAD): medido en mmHg
Tanto la TAS como la TAD recogidas, corresponden a la media de las 3 determinaciones que se toman en la consulta; fueron tomadas mediante un esfingomanómetro de brazo automático.
- 2.8. Medidas plasmáticas: Estas medidas corresponden a la muestra sanguínea tras aproximadamente 12 horas de ayunas.
 - 2.8.1. Hemoglobina glicada (HbA1c): medida en %
 - 2.8.2. Creatinina: medida en mg / dl
 - 2.8.3. Colesterol total: medido en mg / dl
 - 2.8.4. Colesterol-HDL: medido en mg / dl
 - 2.8.5. Colesterol-LDL: medido en mg / dl
 - 2.8.6. Triglicéridos (TG): medido en mg / dl

Para las variables cuantitativas se recogió el valor de la media de cada año desde el diagnóstico de DM hasta el diagnóstico de RD de todas las determinaciones que constaban en la historia clínica para cada una de ellas.

La variable “edad inicio de la diabetes” se recodificó en “menor o igual a 20 años” y “mayor de 20 años). La variable “años de evolución de la diabetes al diagnóstico de la retinopatía” se recodificó en “menos o igual a 16 años”, y “más de 16 años”. Ambas en ese momento se transformaron en variables cualitativas.

3. MÉTODO ESTADÍSTICO

Se comprobó la hipótesis de normalidad de las variables analizadas con la prueba de Kolmogorov Smirnov para la posterior aplicación de pruebas paramétricas.

Inicialmente se hizo un análisis estadístico univariante descriptivo con objeto de conocer las características generales de la muestra con todas las variables, tanto cuantitativas (media y desviación típica) y cualitativas (porcentajes).

En segundo lugar, se realizó un cruce de variables tanto cuantitativas como cualitativas mediante un análisis bivariante:

- Comparación de medias para variables cuantitativas
- Chi cuadrado (o Test de Fisher según procediera) para variables cualitativas

Esto se realizó con cada variable entre el grupo que presentaba retinopatía proliferativa y el grupo con retinopatía no proliferativa, para comprobar si existen diferencias significativas en estas variables que puedan condicionar algún tipo de retinopatía diabética.

En una tercera fase, se recodificaron las variables cuantitativas a cualitativas según cumplieran los valores o criterios establecidos según las recomendaciones del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GedapS) basadas en las de la ADA y que se contemplan en la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. De forma que las variables cuantitativas se convertían en cualitativas dicotómicas, según estuvieran por encima o por debajo del objetivo control. Se realizó un análisis descriptivo con objeto de observar la adecuación a las recomendaciones de toda la muestra y posterior comparación entre ambos grupos con la prueba de Chi cuadrado (o Test de Fisher). De esta forma se comparó el porcentaje de cumplimiento de cada variable en la RD no proliferativa con la proliferativa, para describir si existen diferencias significativas en el porcentaje de cumplimiento.

Tabla 12. Criterios de control de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

PARÁMETRO	OBJETIVO CONTROL	PRECISA INTERVENCIÓN
HbA1c (%)	<7	>8
Colesterol total (mg/dl)	<200	>230
LDL	<100	>130
HDL	>40	<35
Triglicéridos	<150	>200
Tensión arterial	<130/80	>140/90
Consumo de tabaco	NO	SÍ

El análisis estadístico se llevó a cabo con el SPSS v15 estableciendo un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Los resultados encontrados de acuerdo a los objetivos propuestos han sido los siguientes:

1) Descripción de las características de una muestra de pacientes con DM tipo 1 y retinopatía diabética

En este estudio se revisaron un total de 158 pacientes que acudieron a una consulta de Endocrinología y Nutrición del Centro de especialidades “Inocencio Ruiz Jiménez”. Se encontraron 40 casos con retinopatía diabética que fueron analizados. En esta muestra, la prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es de 25,32 %.

De los 40 casos de pacientes con RD, 23 son varones y 17 mujeres (57,5 % de varones y 42,5 % de mujeres) (*Figura 1*). En conjunto, la media de edad en el momento del estudio fue 43,33 años (DS+/-9,95). En el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, la media de edad de los pacientes fue 20,25 años (DS+/-8,06). El 52,5% de ellos fueron diagnosticados de esta enfermedad antes de los 20 años de edad, por lo que el 47,3% tenían más de 20 años cuando fueron diagnosticados. En el momento del estudio, la media de los años de evolución de la diabetes fue 23,05 (DS+/- 7,41).

La media de los años de evolución de la diabetes desde su diagnóstico hasta el diagnóstico de retinopatía diabética fue 15,93 (DS+/-5,74). El 50% habían sido diagnosticados de retinopatía diabética antes de 16 años de evolución de la diabetes. Considerando el punto de corte en 20 años, el 70% de los pacientes fueron diagnosticados de RD cuando llevaban menos 20 años de evolución de la DM1, mientras que el 30 %, fueron diagnosticados llevando 20 ó más años de evolución.

De la muestra global, el 42,5 % eran fumadores mientras que el 57,5 % no lo eran (*Figura 2*). Un 35,9 % de los pacientes, tenían antecedentes familiares de DM2, mientras que en el 64,1 % de los casos no había antecedentes familiares (*Figura 3*).

Respecto a la retinopatía, el 62,5 % tenía retinopatía diabética no proliferativa y el 37,5% retinopatía diabética proliferativa (*Figura 4*).

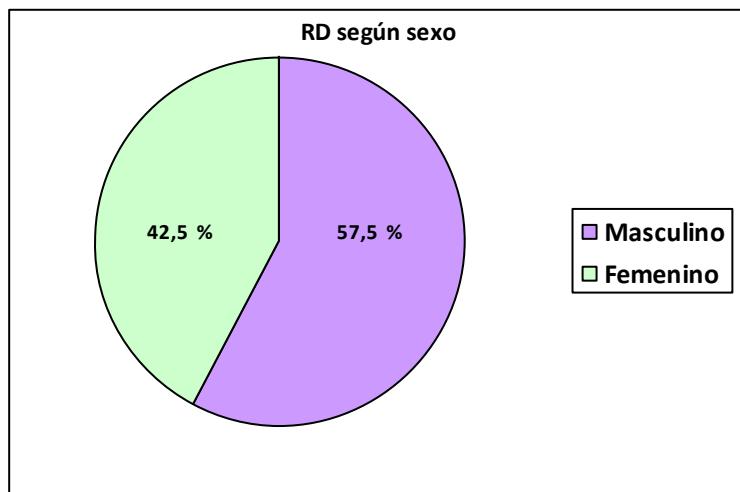


Fig 1: Distribución de RD según sexo

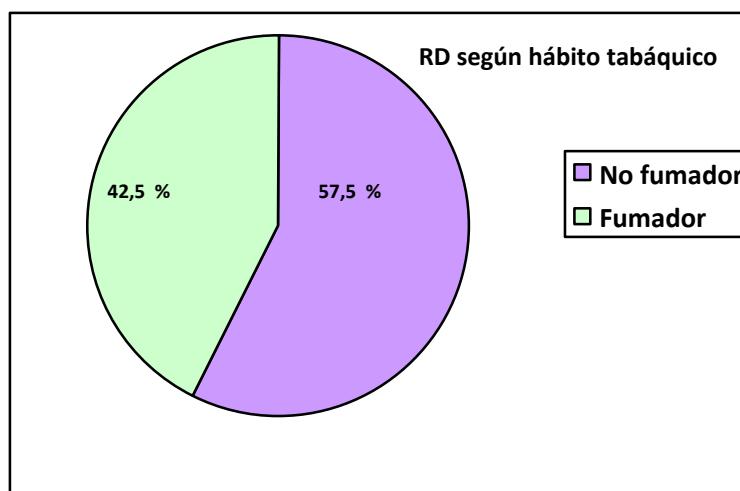


Fig 2: Distribución de RD según hábito tabáquico

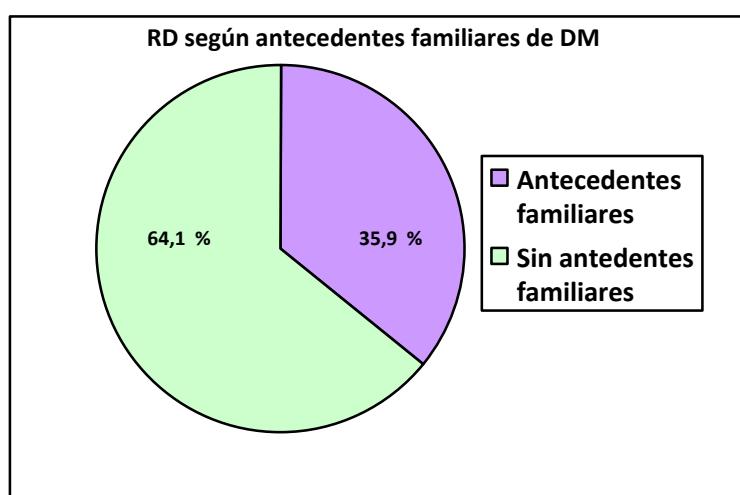


Fig 3: Distribución de RD según se presente antecedentes familiares de DM2

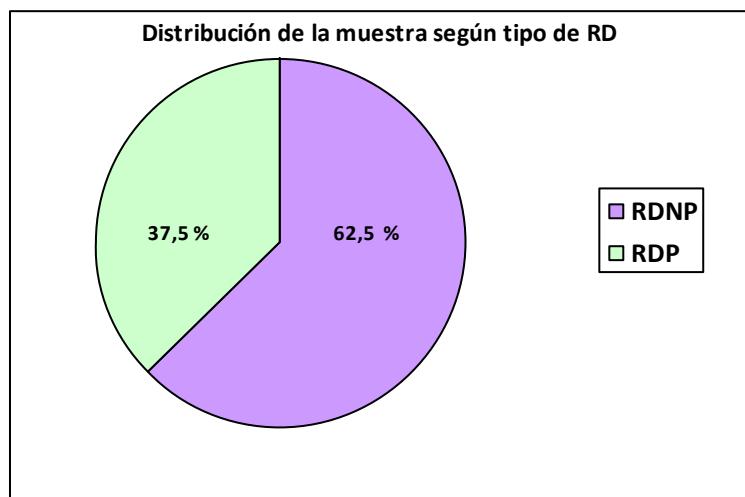


Fig 4: Distribución de la muestra según el tipo de RD.
RDNP: RD no proliferativa; RDP: RD proliferativa

Con respecto a las variables cuantitativas, los datos clínicos (IMC, TAS y TAD) y de laboratorio (creatinina, HbA1c, Colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y TG), En la *tabla 1* se presentan los datos de las variables cuantitativas de la muestra global.

N=40	Media	Valor mínimo	Valor máximo
IMC (kg/m^2)	$25,27 \pm 3,72$	18,63	38,27
TAS (mmHg)	$124,90 \pm 11,49$	98,33	155
TAD (mmHg)	$76,98 \pm 8,56$	60	96,25
Creatinina (mg/dl)	$1,02 \pm 0,61$	0,71	4,63
HbA1c (%)	$8,72 \pm 1,27$	5,43	11,64
Colesterol Total (mg/dl)	$190,69 \pm 28,57$	112,25	266,00
HDL Colesterol (mg/dl)	$59,62 \pm 13,83$	28,50	101,33
LDL Colesterol (mg/dl)	$108,85 \pm 24,36$	55,20	176,67
TG (mg/dl)	$110,82 \pm 62,68$	45,50	359,00

Tabla 1: Variables cuantitativas de la muestra global mediante análisis estadístico univariante descriptivo. HbA1c: hemoglobina glicada; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diástolica; TG: triglicéridos; IMC: índice masa corporal.

2) Análisis de los factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 1 y su grado de control para el desarrollo de retinopatía diabética previos a la aparición de ésta.

Respecto a la adecuación de las recomendaciones del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GedapS) basadas en las de la ADA y que se contemplan en la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud, el análisis descriptivo fue el siguiente:

- El 52,5 % tenía un IMC menor de 25, un 47,5 % de los casos mayor (*Figura 5*).
- El 70 % tenía una TAS menor de 130 mmHg y el 30 % mayor a 130 mmHg (*Figura 6*).
- En el 62 % de los casos, la TAD estaba por debajo de 80 mmHg, mientras que en el 38 % de los casos estaba por encima (*Figura 7*).
- El 5 % de los casos presentaban una HbA1c menor de 7, mientras que en el 95 % era mayor o igual a 7 (*Figura 8*).
- Respecto a criterios de control de colesterol:
 - El 70 % mostraba cifras de colesterol total por debajo de 200 mg/dL, el 30 % por encima de este nivel (*Figura 9*).
 - El 97,5 % de las cifras de HDL era mayor de 40 mg/dL, en el 2,5 % por debajo (*Figura 10*).
 - En el 30 % de los casos los niveles de LDL estaban por debajo de 100 mg/dL, mientras que un 70 % presentaban LDL por encima de este nivel (*Figura 11*).
- En el 80 % los niveles de TG eran menores de 150 mg/dL, en el 20 % eran mayores (*Figura 12*).

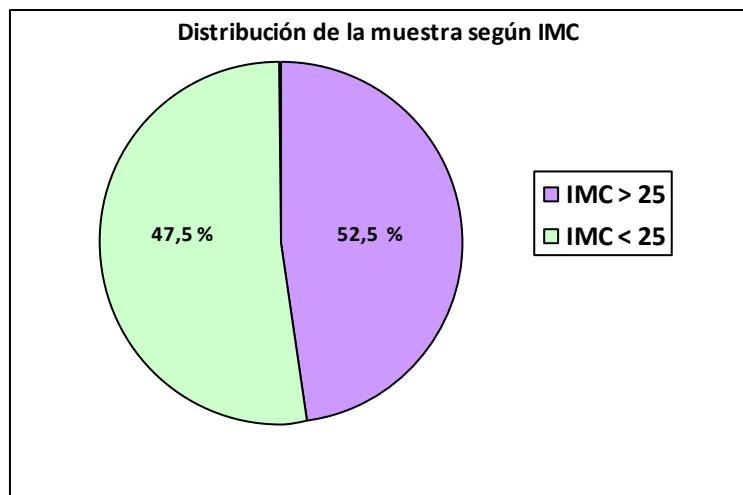


Fig 5: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para IMC (kg/m^2)

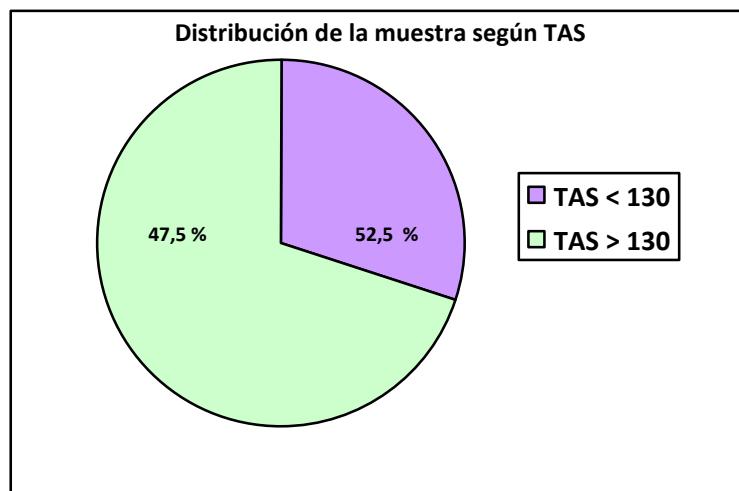


Fig 6: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para TAS (mmHg)

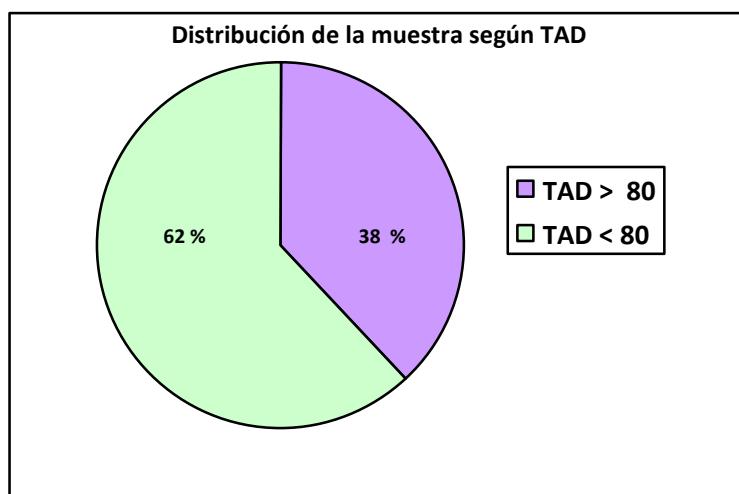


Fig 7: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para TAD (mmHg)

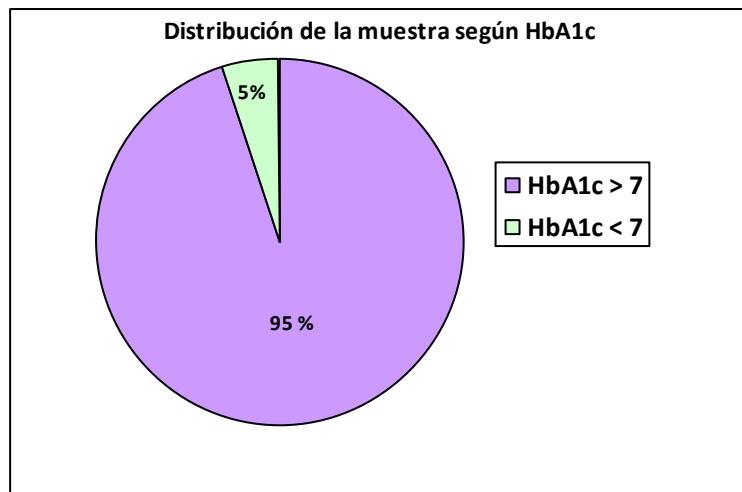


Fig 8: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para hemoglobina glicosilada (HbA1c, en %)

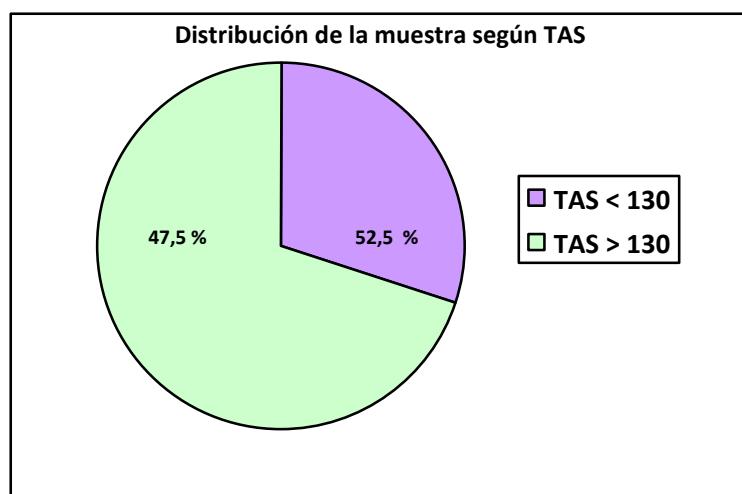


Fig 9: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para Colesterol total (CT, en mg/dl)

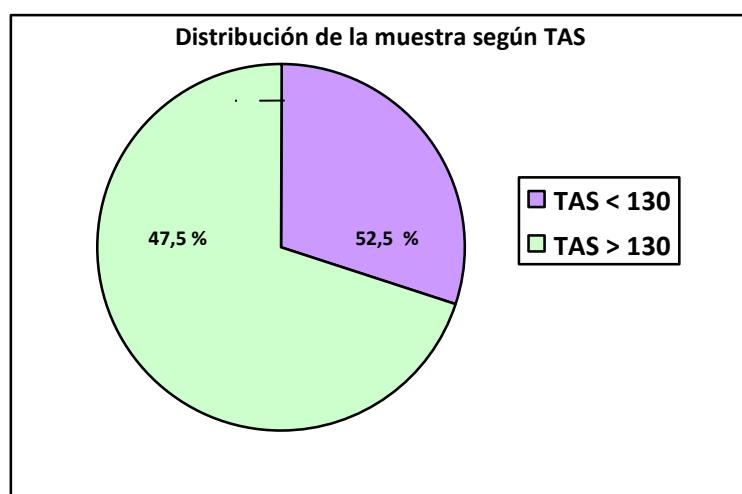


Fig 10: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para HDL-colesterol (HDL, en mg/dl)

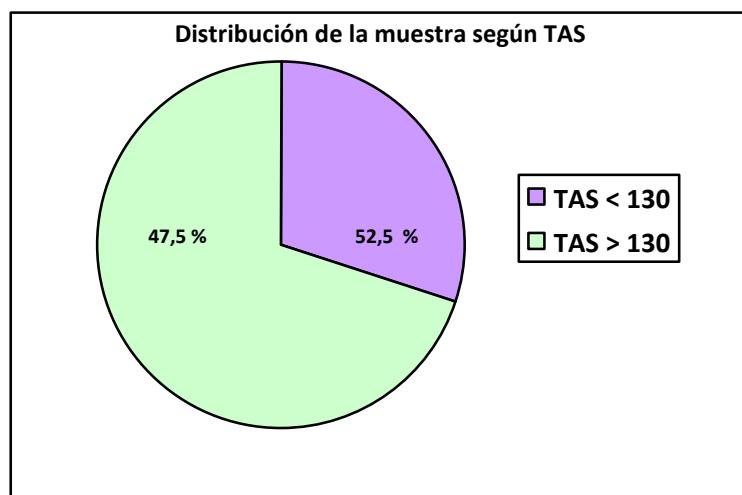


Fig 11: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para LDL-colesterol (LDL, en mg/dl)

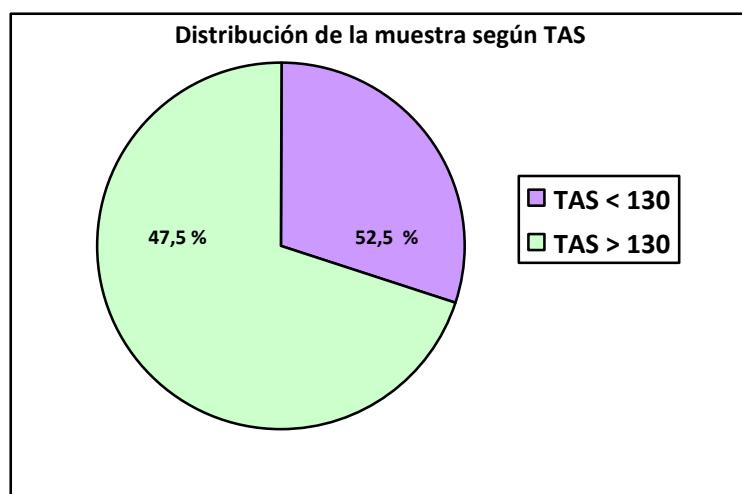


Fig 12: Distribución de la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones para Triglicéridos (TG, en mg/dl)

3) Comparación de los factores de riesgo según el sexo

Al comparar la adaptación a las recomendaciones según el sexo, se han encontrado diferencias significativas en la variable fumador o no fumador, 13 hombres fumadores (56,5%) y 10 no fumadores (43,5%), 4 mujeres fumadoras (23,5%) y 13 no fumadoras (76,5%), $p < 0,05$ (*Tabla 2*).

En relación a las variables cuantitativas clínicas, encontramos diferencias significativas en relación a las cifras de TA en el cumplimiento de cifras de TAS, TAD y TAS/TAD (*Tabla 3*).

Con respecto a las variables cuantitativas analíticas, no se han encontrado diferencias significativas (*Tabla 4*).

	Varón (n=23)	Mujer (n=17)	Valor p
No fumador	10 (43,5%)	13 (76,5%)	0,037
Fumador	13 (56,5%)	4 (23,5%)	
Sin antecedentes familiares DM2	16 (69,6%)	9 (52,9%)	0,201
Con antecedentes familiares DM2	6 (26,1%)	8 (47,1%)	

Tabla 2: Análisis Chi cuadrado para la distribución de la muestra según variables cualitativas y sexo. RDNP: RD no proliferativa, RDP: RD proliferativa.

	Varón (n=23)	Mujer (n=17)	Valor p
IMC < 25 (kg/m ²)	10 (43,5%)	11 (64,7%)	0,184
IMC ≥ 25 (kg/m ²)	13 (56,5%)	6 (35,3%)	
TAS < 130 (mmHg)	13 (56,5%)	16 (94,1%)	0,008
TAS ≥ 130 (mmHg)	10 (43,5%)	1 (5,9%)	
TAD < 80 (mmHg)	11 (47,8%)	14 (82,4%)	0,026
TAD ≥ 80 (mmHg)	12 (52,2%)	3 (17,6%)	
TAS < 130/ TAD < 80	8 (34,8%)	14 (82,4%)	0,003
TAS ≥ 130/ TAD ≥ 80	15 (65,2%)	3 (17,6%)	

Tabla 3: Análisis Chi cuadrado del grado de control de los factores de riesgo clínicos según las recomendaciones de Riesgo Cardio-vascular (RCV) por sexo. IMC: índice masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diástolica.

	Varón (n=23)	Mujer (n=17)	Valor p
HbA1c <7 (%)	0 (0%)	2 (11,8%)	0,174
HbA1c > 7 (%)	23 (100%)	15 (88,2%)	
CT < 200 (mg/dl)	16 (69,6%)	12 (70,6%)	0,944
CT ≥ 200 (mg/dl)	7 (30,4%)	5 (29,4%)	
HDL > 40 (mg/dl)	22 (95,7%)	17 (100%)	0,575
HDL ≤ 40 (mg/dl)	1 (4,3%)	0 (0%)	
LDL < 100 (mg/dl)	8 (34,8%)	4 (23,5%)	0,443
LDL ≥ 100 (mg/dl)	15 (65,2%)	13 (76,5%)	
TG < 150 (mg/dl)	17 (73,9%)	15 (88,2%)	0,428
TG ≥ 150 (mg/dl)	6 (26,1%)	2 (11,8%)	

Tabla 4: Análisis Chi cuadrado del grado de control de los factores de riesgo analíticos según las recomendaciones de Riesgo Cardio-vascular (RCV) por sexo. HbA1c: hemoglobina glicada; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

4) Comparación de los factores de riesgo según tipo de retinopatía

Los datos de las medias de las variables cuantitativas correspondientes a ambos grupos se muestran en las tablas 5 y 6.

Variables clínicas	RD no proliferativa (n=25)	RD proliferativa (n=15)	Valor p
Años evolución diabetes hasta diagnóstico RD	$15,32 \pm 6,05$	$16,93 \pm 5,21$	0,396
IMC (kg/m^2)	$24,83 \pm 2,67$	$26,79 \pm 4,87$	0,169
TAS (mmHg)	$125,21 \pm 8,26$	$124,39 \pm 15,83$	0,856
TAD (mmHg)	$76,73 \pm 6,68$	$77,40 \pm 11,28$	0,837

Tabla 5: Análisis bivariante de comparación de medias entre el grupo de RD proliferativa y no proliferativa para las variables clínicas. IMC: índice masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica.

Variables analíticas	RD no proliferativa (n=25)	RD proliferativa (n=15)	Valor p
HbA1c (%)	8,81 ± 1,27	8,58 ± 1,30	0,596
CT (mg/dl)	192,53 ± 23,56	187,64 ± 36,14	0,645
HDL (mg/dl)	62,34 ± 12,92	55,09 ± 14,55	0,110
LDL (mg/dl)	109,96 ± 24,40	107,02 ± 25,03	0,717
TG (mg/dl)	91,21 ± 38,63	143,50 ± 80,97	0,031

Tabla 6: Análisis bivariante de comparación de medias entre el grupo de RD proliferativa y no proliferativa para las variables analíticas. HbA1c: hemoglobina glicosilada; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

No se han encontrado diferencias significativas en la comparación de variables cuantitativas, excepto para los niveles de triglicéridos, encontrándose una media de 91,21 (DS +/-38,63) en el caso de retinopatía no proliferativa y 143,50 (DS+/-80,97) en los casos de retinopatía proliferativa (p 0,031).

La distribución de la muestra según variables cualitativas se presenta en la *tabla 7* y en la *figura 13*: no se observan diferencias significativas

Variables cualitativas	RD no proliferativa (n=25)		RD proliferativa (n=15)		Valor p
	Nº absoluto	Nº Porcentaje	Nº absoluto	Nº Porcentaje	
Fumador	11	44 %	6	40 %	0,804
No fumador	14	56 %	9	60 %	
Varón	16	64 %	7	46,7 %	0,283
Mujer	9	36 %	8	53,3 %	
Antecedentes familiares DM2	8	32 %	6	40 %	0,184
Sin antecedentes familiares DM2	17	68 %	8	53,3 %	

Tabla 7: Análisis Chi cuadrado para la distribución de la muestra según variables cualitativas comparando los grupos de RD proliferativa y no proliferativa.

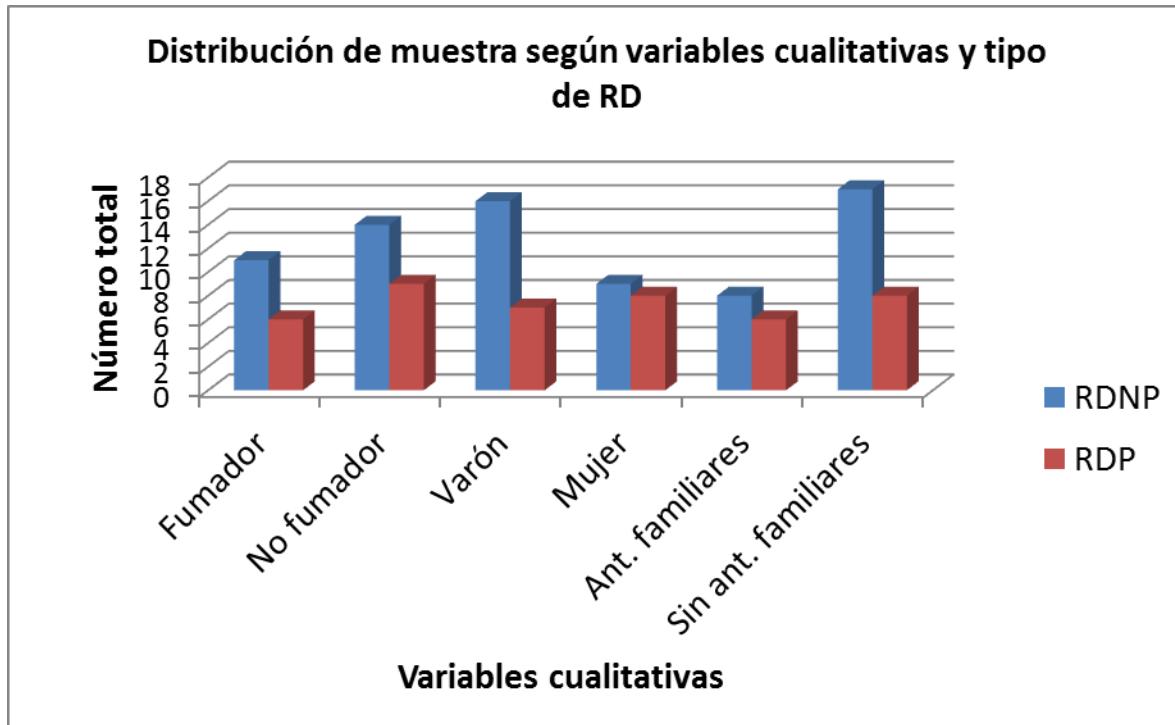


Fig 13: Distribución de la muestra según variables cualitativas comparando los grupos de RD proliferativa y no proliferativa.

Al comparar el grupo de retinopatía proliferativa y no proliferativa según se ajustaran a los objetivos de control del riesgo cardiovascular y según recodificación del resto de variables, no se han encontrado diferencias significativas. En las *tabla 8* y *9* y en la *figura 14* se representa la distribución de las variables cuantitativas de retinopatía proliferativa y no proliferativa según objetivos de control.

	RD no proliferativa (n=25)		RD proliferativa (n=15)		Valor p
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	
IMC < 25 (kg/m ²)	14	56	7	46,7	0,567
IMC ≥ 25 (kg/m ²)	11	44	8	53,3	
TAS < 130 (mmHg)	18	68	11	72	0,673
TAS ≥ 130 (mmHg)	7	32	4	28	
TAD < 80 (mmHg)	15	60	10	66,7	0,673
TAD ≥ 80 (mmHg)	10	40	5	33,3	

Tabla 8: Análisis Chi cuadrado del grado de control de los factores de riesgo según recomendaciones de RCV según tipo de retinopatía. IMC: índice masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

	RD no proliferativa (n=25)		RD proliferativa (n=15)		Valor p
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	
HbA1c <7 (%)	1	4	1	6,67	0,615
HbA1c > 7 (%)	24	96	14	93,3	
CT < 200 (mg/dl)	18	72	10	66,7	0,736
CT ≥ 200 (mg/dl)	7	28	5	33,3	
HDL > 40 (mg/dl)	25	100	14	93,3	0,375
HDL ≤ 40 (mg/dl)	0		1	6,7	
LDL < 100 (mg/dl)	8	32	4	26,7	0,505
LDL ≥ 100 (mg/dl)	17	68	11	73,3	
TG < 150 (mg/dl)	22	88	10	66,7	0,126
TG ≥ 150 (mg/dl)	3	12	5	33,3	

Tabla 9: Análisis Chi cuadrado entre grado de control de los factores de riesgo analíticos según las recomendaciones RCV según tipo de retinopatía. HbA1c: hemoglobina glicada; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

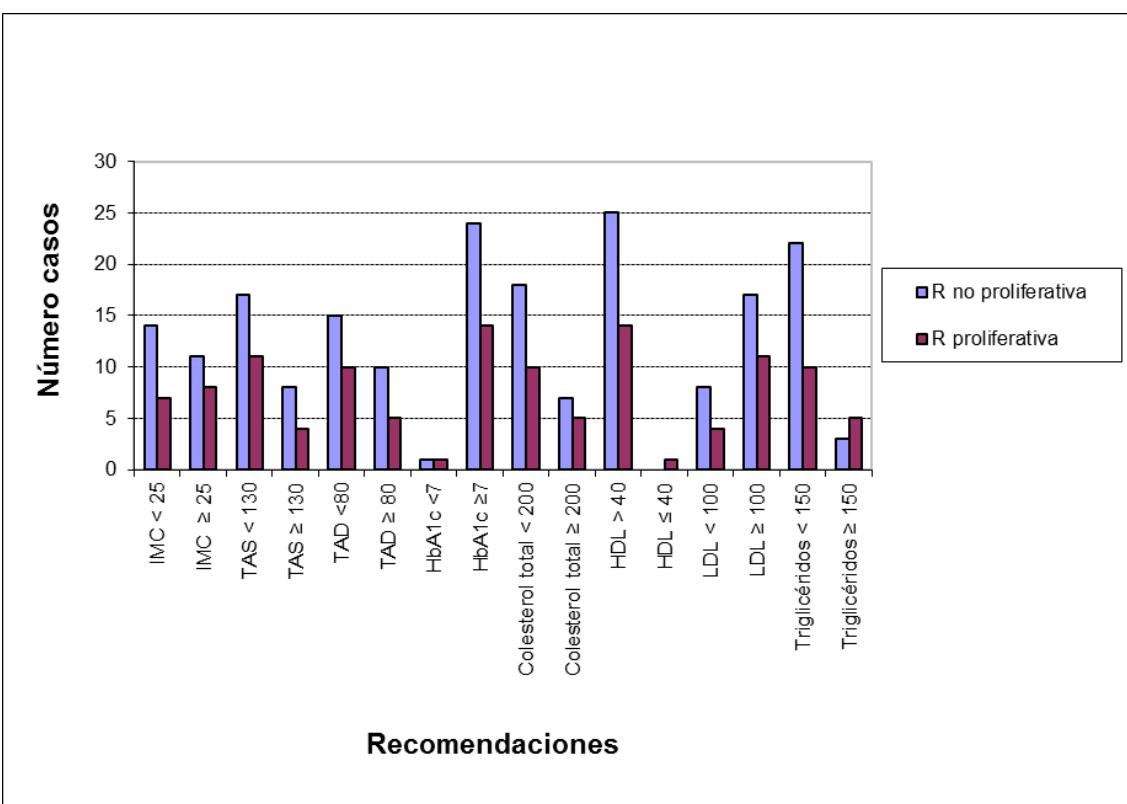


Fig 14: Distribución de la muestra según tipo de retinopatía y adaptación a las recomendaciones de RCV. HbA1c: hemoglobina glicada; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diástolica; TG: triglicéridos; IMC: índice masa corporal.

Como se observa en la *tabla 10* y *figura 15*, el 97,5% de los pacientes presentaba dos o más factores de riesgo que superaban los objetivos de control de las recomendaciones del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GedapS). Ninguno de los pacientes que desarrollaron RD no presentaban ningún factor de riesgo, sin tener en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes mellitus.

Nº factores de riesgo	RD no proliferativa	RD proliferativa	TOTAL
0	0	0	0
1	0	1	1
2	7	2	9
3	5	1	6
4 o más	13	11	24

Tabla 10: Distribución de la muestra según cumplimiento de las recomendaciones de forma agrupada. FR: factores de riesgo; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

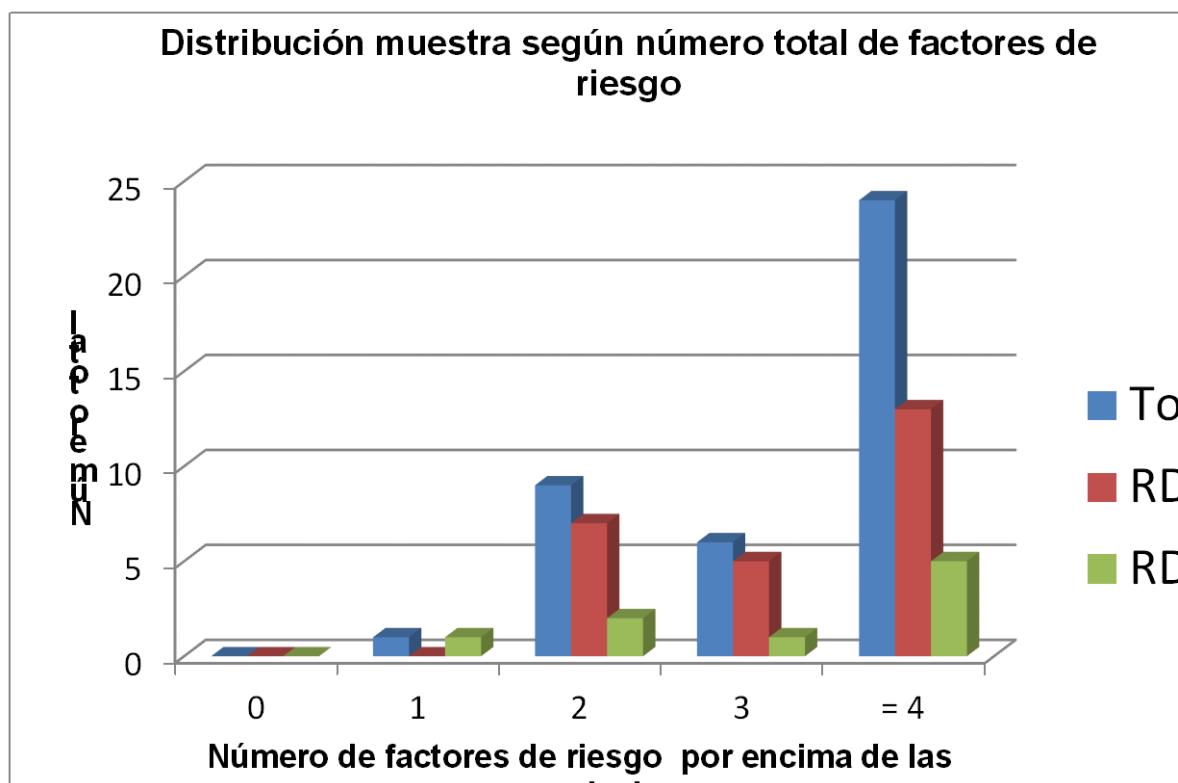


Fig 15: Distribución de la muestra según cumplimiento de las recomendaciones de forma agrupada. FR: factores de riesgo; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

Para eliminar la influencia que ejerce la variable de antecedentes familiares sobre estos resultados, se redistribuyó la muestra según el cumplimiento de las recomendaciones (*Tabla 11, Fig 16*). Apenas se encontraron diferencias: más de la mitad de los pacientes seguían presentando 4 ó más factores de riesgo y ninguno de los pacientes no presentó ningún factor de riesgo.

Nº factores de riesgo	RD no proliferativa	RD proliferativa	TOTAL
0	0	0	0
1	1	1	2
2	7	3	10
3	4	3	7
4 o más	13	8	21

Tabla 11: Distribución de la muestra según cumplimiento de las recomendaciones de forma agrupada. FR: factores de riesgo; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

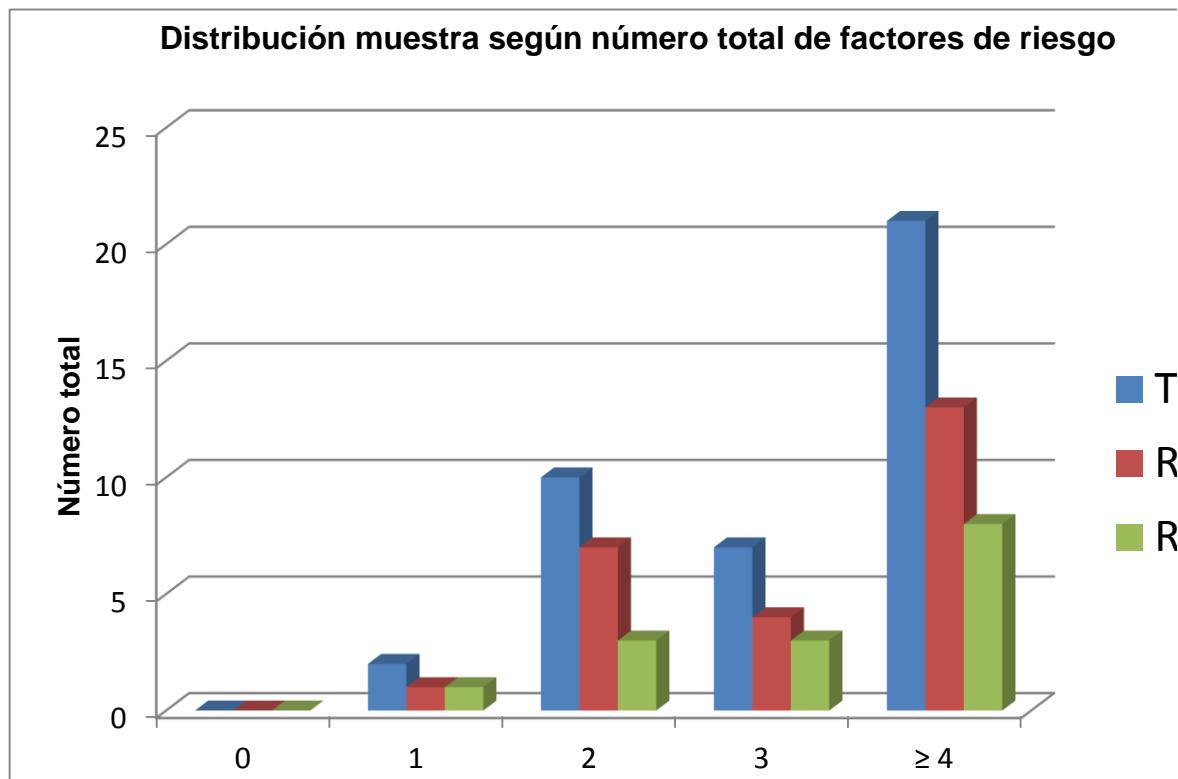


Fig 16: Distribución de la muestra según cumplimiento de las recomendaciones de forma agrupada. FR: factores de riesgo; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.

5) Comparar si hay diferencias significativas en los factores de riesgo en el desarrollo de RD proliferativa y no proliferativa.

De todos los pacientes con retinopatía diabética, el 12,5 % presentaban nefropatía, mientras que el 87,5 % no tenían alteración renal (*Figura 17*).

El 7,5 % de los pacientes de la muestra estaban diagnosticados de neuropatía, por lo que el 92,5 % no presentaba dicha alteración (*Figura 18*).

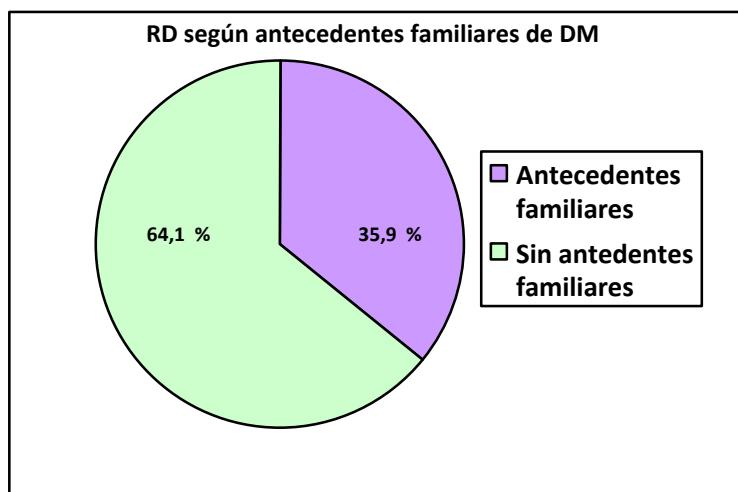


Fig 17: Distribución de la muestra según la presencia de nefropatía diabética

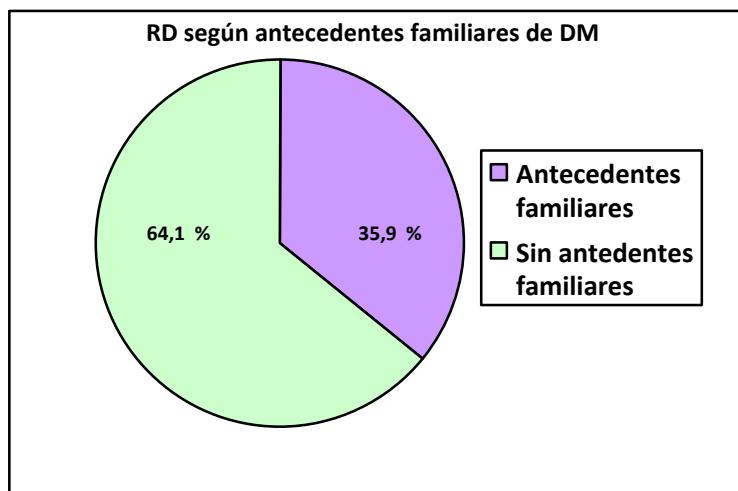


Fig 18: Distribución de la muestra según la presencia de neuropatía diabética

Tras describir la muestra según la presencia de otras complicaciones microangiopáticas (nefropatía y neuropatía), se procedió a analizar estas variables cualitativas comparándolas con los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa. Los datos se muestran en la *tabla 12*. No se observaron diferencias significativas entre la presencia de otras complicaciones microvasculares y el tipo de retinopatía.

	RDNP (N= 25)		RDP (n=15)		Valor p
	Nº absoluto	Porcentaje	Nº absoluto	Porcentaje	
Nefropatía	3	12 %	2	13,3 %	0,631
No nefropatía	22	88 %	13	86,7 %	
Neuropatía	1	4 %	2	13,3 %	0,545
No neuropatía	24	96 %	13	86,7 %	

Tabla 12: Análisis Chi cuadrado de la relación nefropatía diabética y neuropatía diabética según tipo de retinopatía. RDNP: retinopatía diabética no proliferativa. RDP: retinopatía diabética proliferativa.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo era analizar el grado de control de los factores de riesgo asociados al desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, analizando de forma retrospectiva los datos recogidos de la historia clínica de forma anual. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de RD son: el control glucémico medido mediante la hemoglobina glicosilada (un descenso de 1% en esta cifra, equivale a un descenso en el riesgo de retinopatía del 40%, un descenso en la progresión a RD que precisa tratamiento para la visión del 25%, un descenso en la necesidad de terapia láser de 25% y un descenso de la ceguera del 15%), la hipertensión arterial (un descenso de 10 mmHg en la presión arterial, equivale a un descenso en el riesgo de progresión a RD del 35%, de la necesidad de terapia láser del 35% y de la pérdida de visión del 50%), la dislipemia, la duración de la diabetes, la raza (hispanos y sud-asiáticos), el embarazo, la pubertad y la cirugía de catarata. (28)

Según varios estudios, dentro de los factores de riesgo, los más relacionados con el desarrollo de retinopatía diabética son el tiempo de evolución de la diabetes, el grado de control de la hemoglobina glicosilada y la tensión arterial sistólica (29-34).

En nuestra muestra, hay un 30% de los casos (12) que desarrollaron retinopatía diabética pasados 20 años del diagnóstico de la enfermedad de diabetes mellitus tipo 1. El estudio publicado en 2001 en la revista Diabetes Care (35) apuntaba que aunque al inicio de la DM1 sólo presentan RD entre el 0 y el 3% de las personas, antes de los 5 años de evolución de la enfermedad, el 67,1 % de las personas con DM1 padecían RD. El estudio epidemiológico de RD de Wisconsin observó en 1984 (36) que los pacientes DM1 de más de 20 años de evolución, presentaban prácticamente el 100% algún signo de retinopatía diabética (microaneurismas y pequeñas hemorragias intra-retinales). Además añadía que la RD proliferativa aparecía en cerca del 50 % de los pacientes con un tiempo de evolución de la DM1 de 15 años. Más adelante en 1987, este mismo estudio publicó (37) que al inicio del seguimiento de una muestra cercana a 3.000 pacientes con DM1 y DM2, se observó una prevalencia de RD entre los pacientes con más de 15 años de evolución de la enfermedad del 98% entre los pacientes con DM1. En 1998 el estudio Wisconsin (38) observó que a los 10 años de seguimiento, el 89% de los pacientes DM1 presentaban RD, mientras que a los 14 años de seguimiento, esta cifra era de 86%. El estudio EURODIAB, realizado en más

de 3.000 personas con DM1 de Europa, observó que en los casos de DM1 de más de 20 años de evolución, la prevalencia de RD alcanzaba el 82% (39). Se observa que, a pesar de que la RD aumenta conforme aumentan los años de evolución de la diabetes, parece existir una tendencia a la disminución de la prevalencia de RD en pacientes con DM1 de tiempo de evolución a lo largo de estos últimos años. De forma que no es extraño encontrarnos con un 30 % de los pacientes de este estudio, que han sido diagnosticados de RD tras más de 20 años de evolución de DM1.

A pesar de no encontrar diferencias significativas, los resultados del estudio muestran que los pacientes que han desarrollado retinopatía diabética presentan un mal control glucémico, ya que el 95 % de ellos tienen una hemoglobina glicosilada por encima de 7%, siendo la media global de la muestra de 8,72 % (con una desviación standard de 1,27 y un valor máximo de 11,64 %). En valores absolutos, en este estudio sólo hay 2 pacientes que tengan una HbA1c menor de 7 %, 9 pacientes la tienen entre 7 y 8 % y 29 pacientes (un 72,5 %) la tienen mayor de 8 %. Varios estudios tienen resultados similares y estadísticamente significativos (29-33). Nuestros resultados no muestran significación estadística, probablemente por la baja muestra que se ha conseguido recoger, sin embargo sí que pone de manifiesto el mal control glucémico de estos pacientes, considerado un factor de riesgo para el desarrollo de RD.

En el caso de la tensión arterial sistólica, varios estudios (29, 30, 33) observan como factor de riesgo estadísticamente significativo un inadecuado control de esta. En nuestro estudio, además de no encontrar diferencias significativas, se observa que en un 70 % de los pacientes, esta cifra está controlada por debajo de 130mmHg (media de TAS 124,90, DS 11,49), al igual que la tensión arterial diastólica, donde sólo un 38 % de los casos se encuentra por encima de las recomendaciones (media de TAD 79,98 DS 11,49). Sin embargo, al comparar la influencia de la tensión arterial por sexos, existe una diferencia significativa, a favor de las mujeres, que presentan un mejor control de la tensión arterial sistólica, de la tensión arterial diastólica y de ambas conjuntamente.

En el estudio español The MADIDIABETES Study (32), a pesar de tratarse de pacientes con DM2, se observó que los valores altos de LDL-colesterol, actuaban como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética. En nuestro estudio, a pesar de no encontrar diferencias significativas, un 70 % presentaban cifras de LDL-colesterol por encima de lo recomendado para un paciente diabético. Como ya se ha nombrado, el presentar dislipemia es un factor de riesgo para la RD. En nuestro

estudio se encuentra que el presentar unos niveles altos de triglicéridos, actúa como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa, con respecto a la no proliferativa.

A pesar del riesgo que supone la presencia de dislipemia para el desarrollo de RD, en el Singapore Malay Eye Study (33) se demostró que presentar unos niveles de colesterol total más alto así como la edad avanzada, son factores protectores para cualquier tipo de retinopatía. En nuestra muestra, el 70% de los pacientes presentan unas cifras de colesterol total por debajo de la cifra recomendada. Por lo que únicamente en el 30% de los pacientes estudiados, el colesterol total ha actuado como factor protector, ya que se trata de los pacientes con unas cifras por encima de 200 mg/dl.

Se analizaron de forma agrupada los factores de riesgo según la bibliografía sin tener en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, de forma que se calculó cuántos pacientes presentaban retinopatía diabética sin ningún factor de riesgo, con 1, con 2, con 3 o con 4 o más factores de riesgo. Ningún paciente presentó retinopatía diabética sin tener ningún factor de riesgo asociado y únicamente un paciente de la muestra tenía sólo un factor de riesgo asociado. Más de la mitad de los pacientes presentaba 4 o más factores de riesgo, por lo que podría decirse que al acumularse mayor número de estos factores, se favorece la aparición de retinopatía diabética. Al realizar este análisis sin tener en cuenta los antecedentes familiares, apenas hay diferencias. Se ha demostrado (34) que la historia familiar de diabetes mellitus tiene una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de retinopatía diabética. En nuestro estudio no se han encontrado hallazgos significativos a este respecto, posiblemente por el pequeño tamaño muestral que se posee, que disminuye el impacto de los resultados.

La limitación principal del estudio es el pequeño tamaño muestral que se consiguió (40 pacientes), que dificultaría la extrapolación de los resultados a la población general, por tanto podría verse comprometida la potencia del estudio no demostrando el impacto de determinados efectos. Esto nos abre una nueva línea de investigación futura para poder completar los resultados obtenidos. Una limitación importante fue la dificultad en la recogida de los datos, ya que se trataban de historias en papel, muchas de ellas antiguas y/o incompletas. En un principio se revisaron las historias de paciente del Centro de especialidades Inocencio Jiménez, pero varias historias tuvieron que revisarse de nuevo en el servicio de archivos del Hospital Clínico Lozano

Blesa de Zaragoza, para poderse completar. Entre otras limitaciones del estudio, se encuentra que se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones derivadas de un estudio de este tipo.

Sin embargo hay que remarcar como fortaleza de este estudio, que las exploraciones oftalmológicas fueron realizadas por el mismo equipo médico, ya que los facultativos de Inocencio Jiménez y del Hospital Clínico Universitario son los mismos, por lo que siguen el mismo criterio y existen menos variaciones entre los resultados.

Como futuras líneas de investigación, nos gustaría continuar con el estudio de los factores de riesgo que actúan en el desarrollo de la retinopatía diabética, ampliando el tamaño muestral e incluyendo pacientes diabéticos tipo 2. Incluso nos hemos planteado comparar una muestra de pacientes españoles con una muestra de pacientes ingleses, para observar si existen diferencias en los factores de riesgo en distintos países.

CONCLUSIONES

1. En la muestra estudiada, la retinopatía diabética está presente tanto en el sexo masculino como en el femenino, siendo la media de años de evolución desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 hasta el de retinopatía diabética de 15,93.
2. A pesar de no encontrar diferencias significativas, se deducen como factores de riesgo más importantes para el desarrollo de retinopatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de nuestra muestra, la hemoglobina glicosilada (el 95% presentaban unas cifras por encima de 7%) y el LDL-colesterol (el 70% presentaban unas cifras por encima de 100 mg/dl).
3. Con respecto a la adaptación a las recomendaciones según el sexo, el tabaquismo y las cifras de tensión arterial altas influyen en el varón como factor de riesgo, en comparación con la mujer, de forma estadísticamente significativa.
4. Los triglicéridos actúan como factor de riesgo en el desarrollo de retinopatía diabética proliferativa en comparación con la no proliferativa de forma estadísticamente significativa.
5. Un 60 % de los pacientes presentaron 4 o más factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética, aumentando esta cifra a 97,5% teniendo en cuenta 2 o más factores de riesgo.
6. No se encuentran diferencias significativas con la aparición de otras complicaciones microangiopáticas de la diabetes mellitus (nefropatía y neuropatía), siendo éstas poco frecuentes en el momento de aparición de la retinopatía diabética.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han ayudado a la realización y finalización de este trabajo.

A Gloria Bueno por orientarme y guiarme en la elaboración de este proyecto, que me aportó valiosas observaciones que en todo momento guiaron este estudio.

A Araceli Fernández, mi gran tutora en el mundo de la Medicina Familiar y Comunitaria, por sus valiosos consejos y por orientarme y guiarme durante el transcurso del trabajo.

A Yolanda Blasco, por su apoyo y por su motivación, por confiar en mí y proporcionarme el material necesario para la realización de este proyecto.

A Silvia Castán, por su infinita paciencia y ayuda en el análisis de los resultados; sin ella este trabajo no hubiera podido hacerse realidad.

Y por último a mi familia: a mis padres, Pedro y Nela, y mis hermanas, Lucía y Berta, por vuestro ánimo y cariño, y por apoyarme en las decisiones que he tomado; a mi novio Ángel, por su confianza y por permanecer a mi lado dándome paz en los momentos más difíciles; y a mi abuela Satur, por ser mi persona especial.

A todos ellos les doy las gracias de corazón.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2006; 29: S43-S48.
2. Frank RN. *Diabetic retinopathy*. *N Engl J Med* 2004; 350: 48-58.
3. Concannon P, Chen WM, Julier C, et al. *Genome-wide scan for linkage to type 1 diabetes in 2,496 multiplex families from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium*. *Diabetes*. 2009; 58: 1018-1022.
4. International Diabetes Federation. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence*. 2009. Disponible en: https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf
5. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. *Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies*. *BMJ [Internet]*. 2011; 342:d35: 1-9. Disponible en: <http://www.bmjjournals.org/content/342/bmjd35.long>
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ . *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 to 2030*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87:4-14.
7. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants*. *Lancet*. 2011; 378:31-40.
8. 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 Dia@bet.es Study*. *Diabetología*. 2012; 55:88-93.
9. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. *Prevalence of diabetes and*

- impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. Diabetes Care. 1997; 20: 534-6.*
10. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, Fornander J, Ossiansson B, Torn C, et al. *Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 82: 247-255.*
11. Vandewalle CL, Coeckelberghs MI, De Leeuw, Du Caji MV, Schuit FC, Pipeleers DG, et al. *Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. Diabetes Care. 1997; 20: 1556-1561.*
12. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. *The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr. 2005; 146: 693-700.*
13. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G. *Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study. Lancet. 2009; 373: 2027-2033.*
14. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. *Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet. 2008; 371: 1777-1782.*
15. The DIAMOND Project Group. *Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med. 2006; 23: 857-866.*
16. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. *Direct health care costs of diabetic patients in Spain. Diabetes Care. 2004; 27: 2616-2621.*
17. Kobrin-Klein BE. *Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiol. 2007; 14: 179-183.*

18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991;98: 766-85.
19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107:244-9.
20. Colagiuri S, Lee C, Wong T, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnses K. Glycemic Thresholds for Diabetes-Specific Retinopathy. Implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 145-50.
21. Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. Epidemiología y prevención. *Endocrinología y Nutrición*. 2008; 55: 459-475
22. Fernández-Vigo J, Sánchez-Macho J, Díaz-Rey A, Barros J, Tome M, Bueno J. The prevalence of diabetic retinopathy in Northwest Spain. An epidemiological study of diabetic retinopathy in Galicia. I. *Acta Ophthalmol*. 1993; 71: 22-26
23. López IM, Díez A, Velilla S, Rueda A, Álvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002; 9: 205- 214.
24. Teruel-Maicas C, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent- Ferrer R, Valles-Prats M. Prevalencia de retinopatía diabética en la región de Girona. Estudio de factores relacionados. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005; 80: 85-91.
25. Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro-Merino A, Fernández-Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en la ciudad de Badajoz

- 2002 (Proyecto Extremadura para la prevención de la ceguera). Arch Soc Esp Oftalmol. 2007; 82: 153-158.
26. Vleeming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos mediante retinógrafo no midriático. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009; 24: 231-236.
27. Gibelalde A, Ruiz-Miguel M, Mendicute J, Ayerdi S, Maritinez-Zabalegi D. Prevalencia de retinopatía diabética mediante cribado con retinografo no midriático. An Sist Sanit Navar. 2010; 33: 271-276.
28. Cheung N, Mitchell P, Wong TH. Diabetic retinopathy. Lancet. 2010; 376: 124-36.
29. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, De Courten MP, Balkau B, McCarty D. et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. Diabetes Care. 2003; 26: 1731–1737.
30. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cutch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA. 2010; 304: 649–65.
31. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2012; 35: 556-564.
32. Salinero MD, San Andrés FC, Burgos C, Arrieta FJ, Gómez P. Four-Year Incidence of Diabetic Retinopathy in a Spanish Cohort: The MADIDIABETES Study. Plos One [internet]. 2013; 8: 1-10. Citado en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0076417>

33. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy. *The Singapore Malay Eye Study. Ophthalmology.* 2008; 115: 1869-1875.
34. Maghbooli Z, Pasalar P, Keshtkar A, Farzadfar F, Larijani B. Predictive factors of diabetic complications: a possible link between family history of diabetes and diabetic retinopathy. *Journal of diabetes & metabolic disorders.* 2014; 13: 1-5.
35. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2001; 24: 522-6.
36. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102: 520-6.
37. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: findings from the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* 1987; 27: 230-8.
38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998; 105: 1801-15.
39. Stephenson J, Fuller JH and EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 1994; 37: 278-85.

