

TESIS DOCTORAL

**SEGUIMIENTO DE 105 PACIENTES DIABÉTICOS
EN 5 AÑOS, INFLUENCIA DE LOS ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA**



M.^ª DEL ROSARIO PÉREZ MARTELL



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

SEGUIMIENTO DE 105 PACIENTES DIABÉTICOS EN 5 AÑOS,
INFLUENCIA DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN LA
RETINOPATÍA DIABÉTICA.

M^a DEL ROSARIO PÉREZ MARTELL

DIRECTOR

PRF. DR. D. PEDRO BETANCOR LEÓN

A mis padres, su máximo deseo, presentar este trabajo, a mi madre, impulsora de estudios, a mi padre por su dedicación infinita, a ambos en el recuerdo.

Agradecimientos

Dos grandes agradecimientos: a mi director de tesis doctoral, Profesor Dr. D. Pedro Betancor León, por la confianza depositada al otorgarme este trabajo de tesis doctoral que ha esperado con ilusión, paciencia, y comprensión. Por el tiempo dedicado.

Al Profesor Dr. D. Ángelo Santana del Pino, profesor de matemáticas de la ULPGC, sin el cual, el trabajo estadístico no se habría realizado. Por las no pocas tardes dedicadas a la elaboración de la estadística, quitadas a su descanso y dedicación a su familia. Gracias por sacar de la base de datos, durante meses, el contenido que sólo alguien con la ilusión de ver los resultados puede sacar. Resultados que cuando los he visto me han parecido increíbles. Gracias.

Al Dr. D. Manuel Hernandez Gonzalez, jefe del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Insular de las Palmas de GC, por dejarme realizar este trabajo en su departamento.

Asimismo, mi agradecimiento a los oftalmólogos del Hospital Universitario Insular que colaboraron en la selección de los pacientes que formaron parte del estudio PTARD, en especial al Dr. D. Manuel Farinós Gonzalves y Dr. D. Juan Fco Pérez Gonzalez.

Agradecimiento los Servicios de Hematología, Dr. Díaz Cremades, y Bioquímica, por la colaboración en la realización de las analíticas.

En la biblioteca del Hospital Universitario Insular, agradecimiento a Roque Sanchez Perera, por aparecer con esos artículos que a veces no se encuentran.

A la pequeña – gran Gemma, por su ayuda, motor de este trabajo, por su ánimo, auténtica culpable de que este se haya realizado.

Mi familia, siempre con el ánimo para presentar este trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

Concepto de diabetes	11
Clasificación de la diabetes.....	11
Consecuencias de la diabetes.....	12
La Retinopatía Diabética	12
Características epidemiológicas	12
Interés epidemiológico en Canarias.....	13
Protocolización de un ensayo clínico.....	13
Razón de ser del estudio.....	14
Ácido Acetil Salicílico (AAS).....	14
Por qué se ha elegido AAS para este estudio	14
Principales estudios clínicos con terapéutica antiagregante con ácido acetilsalicílico como componente principal – estudios experimentales	18
El síndrome metabólico en oftalmología	23
Factores de riesgo de desarrollo – progresión de la retinopatía diabética	25

OBJETIVOS

1. Objetivo principal.....	29
2. Objetivos secundarios	33

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño y procedimiento del estudio.....	37
1. Estudio PTARD: tipo de ensayo clínico y diseño del mismo	37
2. Descripción del tratamiento.....	37
3. Descripción de la muestra	38
4. Selección de la muestra	38
5. Seguimiento muestral	39
6. Datos clínico – angiográficos. Clasificación de los pacientes	40
7. Información a los pacientes. Valoración	45
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta. Variable principal de valoración. Variables independientes	46
9. Definiciones.....	57
B. Estudio de laboratorio	58
C. Análisis estadístico	58

RESULTADOS

I. Estadística descriptiva	63
Descripción de la cohorte de pacientes del estudio PTARD.....	63
Características basales de la muestra.	

Descripción de la muestra en función del grupo Adiro/no Adiro	64-65
Variables descriptivas de grado de Retinopatía Diabética	67
Descripción de la muestra en el seguimiento en función del grupo Adiro/no Adiro	67
Descripción de la muestra en el estudio final	68
Descriptiva de las complicaciones sistémicas en nuestro estudio.....	69
II. Objetivo Principal	71
III Objetivos secundarios	75
1. Factores de riesgo según grado.....	75
1.1 Edad basal	75
1.2 Analítica general basal – grado.....	75
1.2.1 Magnesio basal	75
1.2.2 LDL basal	76
1.2.3 Tratamiento antilipémico basal	76
1.2.4 Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa	77
1.2.5 Modelo de regresión logística multinomial de la variable grado	77
2. HbA _{1c} como predictor de la evolución de la Retinopatía Diabética	78
3. Asociación analítica basal – evolutiva en 3 años de seguimiento	79
3.1 HbA _{1c} basal y seguimiento en función de grado.....	79
3.2 Diferencia HbA _{1c} – Grado	79
3.3 Diferencia HbA _{1c} – Grupo	80
3.4 Valoración del control de HbA _{1c} en pacientes con tratamiento ADO – Insulina basal/seguimiento	81
3.5 Creatinina en sangre – Grado.....	82
3.6 Hematocrito – Grado.....	82
3.7 Valoración Hematocrito/Hemoglobina – Grado.....	84
3.8 Evolución de las variables analíticas, diferencias sin/con Adiro.....	84
4. HDL como parte de los criterios NCEP – ATPIII para el síndrome metabólico(Mets) como factor de riesgo microvascular y valoración en la evolución de la retinopatía diabética.....	86
4.1 Valoración de HDL como protector en la evolución de la Retinopatía Diabética.....	86
4.2 Valoración riesgo micro – macrovascular según HDL colesterol	87
4.3 Valoración del tratamiento Adiro en el contexto de HDL como factor de riesgo microvascular	88
4.4 Valoración de la resistencia a insulina por sexo	88
5. Factores de riesgo según sexo.....	89
5.1 Factores de riesgo clínico – analítico	89
5.2 Sexo – cualquier tipo de afectación renal (en el seguimiento)	91
5.3 Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa	92

6.	Tipo de tratamiento antidiabético, asociaciones de los pacientes en tratamiento con Insulina basal, identificando sus posibles factores de riesgo	93
6.1	Asociación del tratamiento Insulina – ADO basal con TAsis.....	93
6.2	Asociación ADO – Insulina basal con neuropatía diabética final.....	95
6.3	Asociación ADO – Insulina basal con fibrinógeno basal	95
6.4	Asociación ADO – Insulina basal con duración de diabetes > 7 años.....	96
6.5	ADO – Insulina basal con edad al diagnóstico diabetes 50 años	96
6.6	Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa	96
7.	Características y asociaciones de las variables oftalmológicas	97
7.1	Grado – laser previo al seguimiento.....	97
7.2	Laser en el seguimiento: valoramos influencia en los pacientes sin/con Adiro	99
7.3	Patología exudativa al estudio final.....	99
7.3.1	Relación entre C (permanecer/evolucionar) con exudados.....	100
7.3.2	Variación del colesterol seguimiento – basal.....	101
7.4	Edema macular en el seguimiento	102
7.4.1	Valoramos la variable grado con edema macular en el seguimiento	102
7.4.2	Relación evolución – edema macular en el seguimiento en alguno de los ojos	103
7.5	Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa	103
7.6	Edema macular clínicamente significativo final	104
7.6.1	Edema macular clínicamente significativo final OD – Evolución.....	104
7.7	Isquemia periférica seguimiento – Evolución.....	105
7.7.1	Relación Isquemia periférica seguimiento – Evolución , según grupo	105
7.7.2	Isquemia periférica seguimiento – Grado	106
7.7.3	Asociación Isquemia periférica seguimiento y Adiro frente a Evolución	106
7.7.4	Isquemia periférica seguimiento, regresión logística para ajustar la asociación entre tratamiento Adiro (grupo) y grado inicial de retinopatía – sexo, sin tener en cuenta TAsis	107
7.7.5	Asociación Isquemia periférica seguimiento con grado inicial , grupo y TAsis	108
7.7.5.a	Relación TAsis Isquemia periférica seguimiento	108
7.7.5.b	Estudiando el efecto de la TAsis sobre Isquemia periférica seguimiento	109
7.7.5.c	Odd Ratio para el desarrollo de Isquemia periférica seguimiento en función de la TAsis.....	109
7.7.6	Análisis Isquemia periférica seguimiento con “ajuste” (incluir/excluir) nº pacientes	110
7.7.6.a	Análisis de la Isquemia cuando no se tiene en cuenta la TAsis.....	110
7.7.6.b	Modelo para Isquemia periférica en el seguimiento en función de TAsis, sexo, grado inicial de retinopatía.....	112
7.8	Isquemia periférica final	114
7.8.1	Isquemia periférica final asociación con TAsis	114

7.8.2 Isquemia periférica final asociación con Evolución.....	114
8. Evolución	117
8.1 Valoración de la TA sistólica con la Evolución en pacientes sin/con Adiro	117
8.1.1 Asociación TAsis con edad basal	118
8.1.2 Valoración de la edad basal con Evolución sin/con Adiro	119
8.1.3 ¿Evolución TAsis= Isquemia-Tasis?. TAsis-Evolución.....	120
8.2 EURODIAB – Evolución	122
8.3 Magnesio basal – Evolución	123
8.4 Evolución en función del Sexo	123
8.5 Efecto de distintas variables sobre la Evolución de la Retinopatía Diabética	124
8.5.1 Regresión logística aditiva.....	124
8.5.2 Regresión logística lineal.....	124
8.5.3 Regresión logística para la Evolución de la Retinopatía Diabética	125
9. Pérdida visual (criterio EURODIAB)	127
9.1 Criterio EURODIAB – Evolución en pacientes sin/con Adiro.....	127
9.2 Criterio EURODIAB – edad basal.....	127
9.3 Pérdida visual – HbA ₁ C basal	128
9.4 Asociación TAsis con criterio EURODIAB	129

DISCUSIÓN

Estudio PTARD, características de la muestra	133
Concordancia del estudio PTARD con estudios internacionales.....	134
Estudios Internacionales – nacionales que valoran el tratamiento antiagregante en la Retinopatía Diabética: Objetivo principal	135
Valorando el tratamiento Adiro con fármacos que pueden ejercer efecto protector frente a la Evolución de la Retinopatía Diabética mediante aumento de la producción de PGI ₂ u otro mecanismo.....	135
Evolución en función de grado de retinopatía inicial (sin/con distinción de grupo de tratamiento)	136
Análisis comparativo de las variables clínico – retinianas en el estudio PTARD con otros estudios. El estudio PTARD frente a estudios internacionales.....	137
1. Factores de riesgo según grado de Retinopatía Diabética	137
2. HbA ₁ C – severidad de la Retinopatía Diabética	141
3. Factores de riesgo según analítica	145
4. HDL como parte de los criterios NCEP – ATPIII para el Mets como factor de riesgo microvascular y valoración en la evolución de la Retinopatía Diabética. Síndrome Metabólico (Mets).....	147
5. Factores de riesgo según sexo.....	152
6. Tipo de tratamiento antidiabético (insulina/ADO).....	153
7. Variables oftalmológicas	161
Laser previo al seguimiento – laser en el seguimiento.....	161
Hiperlipidemia – Retinopatía exudativa	162
Edema Macular	164
Isquemia periférica seguimiento	165

Isquemia periférica al estudio final.....	166
Hemovítreo	166
8. Evolución de la Retinopatía Diabética (5 años de seguimiento)	167
9. Pérdida – Deterioro visual (Criterio EURODIAB)	168
Características específicas del estudio PTARD	169
Otras asociaciones sistémicas.....	170
Tratamiento antihipertensivo y retinopatía.....	174
Otros tratamientos	176
Tratamientos futuros.....	177
 CONCLUSIONES	 183
 PROYECTOS FUTUROS: Desarrollo estudio multicéntrico continuación estudio PTARD	 184
 BIBLIOGRAFÍA.....	 187

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

1. Principales estudios clínicos con AAS como componente principal – estudios experimentales	18
2. Niveles de severidad de la Retinopatía Diabética. Clasificación modificada de Airline House	41
3. Correspondencias visuales	44
4. Control metabólico European Diabetes Policy Group	57

RESULTADOS

Tablas 1 – 4 – Características basales de la muestra	64-65
Tabla 5 – Determinaciones de laboratorio en el seguimiento	67
Tabla 6 – Determinaciones de laboratorio en el estudio final	68
Tabla 7 – HbA ₁ C basal, seguimiento, final en percentiles.....	68
Tabla 8 – Patología sistémica asociada basal – final	69
Tabla 9 –10-13 – Objetivo principal	71, 72-73
Tabla 14 – 16 – Factores de riesgo según grado	75-76
Tabla 17 – 18 – HbA ₁ C como predictor de la Evolución de la Retinopatía Diabética	78
Tabla 19 – HbA ₁ C seguimiento – Tratamiento antidiabético final	81
Tabla 20 – Distribución de Hb por valor de Ht ^º	83
Tabla 21 – Diferencias analíticas basal – seguimiento, seguimiento – final según grupo	84-86
Tabla 22 – HDL basal, seguimiento, final en percentiles	87
Tabla 23 – HDL por grupo	88
Tabla 24 – Porcentaje Tg/HDL, marcador de insulín-resistencia	88
Tabla 25 –28 – Asociaciones de la variable sexo	89-92
Tabla 29 – Tipo de tratamiento antidiabético basal – TAsis seguimiento	93
Tabla 30 – Valor medio de TA en el seguimiento asociado al Tt ^º basal insulina versus ADO	94
Tabla 31 – 33 – Tt ^º ADO/Insulina, asociaciones	95
Tabla 34 – Grupo – Severidad de la Retinopatía Diabética	97
Tabla 35 – 41 – Valoración del Tt ^º laser previo al seguimiento	97-98
Tabla 42 – 43 – Valoración del Tt ^º laser en el seguimiento	99
Tabla 44 – 45 – Valoración de la patología exudativa	100
Tabla 46 – 50 – Valoración del edema macular	102-104
Tabla 51 – 67 – Valoración Isquemia periférica seguimiento	105-113
Tabla 68 – 69 – Isquemia periférica final	114
Tabla 70 – 79 – Valoración Evolución	118-125

ÍNDICE DE GRÁFICOS

RESULTADOS: ÍNDICE DE GRÁFICOS ESTADÍSTICOS

1 – Objetivo principal: permanencia – evolución según tratamiento Adiro	71
2 – 3 – Grado de retinopatía sin/con Adiro	73
4 – Grado – Magnesio basal	76
5 – HbA ₁ C basal – HbA ₁ C seguimiento por grado	79
6 – HbA ₁ C diferencia basal – seguimiento por grado	80
7 – HbA ₁ C diferencia basal – seguimiento por variable tipo	80
8 – HbA ₁ C según tipo de tratamiento, Insulina, cambio de ADO a Insulina, ADO	81
9 – Creatinina – Grado	82
10 – HTª - Grado.....	83
11 – Asociación riesgo HDL – TAsis	87
12– 16 – Diferencia por sexo: plaquetas, LDL c, HDL, fibrinógeno, TAsis.....	90 – 91
17 – Ttª basal Insulina – ADO y TAsis	93
18 – TAsis en pacientes sin/con Adiro según tratamiento basal Insulina/ADO.....	94
19 – Variación colesterol basal – seguimiento – patología exudativa	101
20 – LDLc seguimiento según variable grado y TAsis.....	102
21 – 22 – TAsis - Isquemia periférica seguimiento	108 – 109
23 – OR valor TAsis – Riesgo de Isquemia periférica seguimiento	109
24 – Isquemia periférica final – TAsis.....	114
25 – Evolución – isquemia periférica final – grupo Adiro	115
26 – Evolución en pacientes sin/con Adiro según TAsis	117
27 – Efecto no lineal TAsis	117
28 – TAsis – IECA	118
29 – Edad basal – TA seguimiento	119
30 – Edad basal – Evolución	119
31 – Evolución – TAsis	120
32 – Evolución: edad basal en pacientes con TAsis > 150 mmHg.....	120
33 – Evolución – Grado de retinopatía – Grupo Adiro	122
34 – Magnesio basal – Evolución	123
35 – Edad basal – sexo	126
36 – EURODIAB – edad basal	127
37 – EURODIAB (2 categorías) – HbA ₁ C.....	128
38 – EURODIAB – HbA ₁ C.....	128
39 – EURODIAB – TAsis.....	129

DISCUSIÓN: ÍNDICE DE GRÁFICOS ASOCIATIVOS FISIOPATOLÓGICOS

1 – Mecanismo de acción de los fibratos con la Retinopatía Diabética	139
2 – Aumento de HbA ₁ C – aumento de lípidos plasmáticos.....	144
3 – Acción de la Endotelina en la patogénesis del síndrome metabólico y RD.....	148
4 – Asociación del estado de insulín resistencia con micro – macroangiopatía	149
5 – Potencial asociación de la insulina en condiciones de insulín resistencia	154
6 – Asociación del tratamiento insulina con nuestros datos estadísticos	154
7 – Aumento necesidad insulina exógena – HTA.....	156
8 – Patogenia, aumento de las necesidades de insulina exógena e HTA.....	157
9 – Complicaciones microvasculares a través del aumento del fibrinógeno	159
10 – Patogenia de la neuropatía diabética final con nuestra estadística	160
11 – Aumento de lípidos, aumento de la agregación plaquetaria.....	163
12 – Asociación Tt ^º insulina basal – neuropatía final, con nuestra estadística	171
13 – Fisiopatología disfunción endotelial – neural retiniano en nuestros pacientes	172 – 173
14 – 15 – Resumen acción Tt ^º Adiro en nuestros pacientes.....	178 – 179

Introducción

Concepto de diabetes.

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina, ó ambos. La hiperglicemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo con daño, disfunción y fallo de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, y vasos sanguíneos (1).

El criterio actual de la OMS, tras revisar criterios ADA, establece de la siguiente forma el diagnóstico de diabetes mellitus: glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl ó si glucemia a las 2 horas de sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl (2), ó en cualquier situación.

Clasificación de la diabetes mellitus.

1 – Diabetes tipo 1 (T1MD), con destrucción de células beta, usualmente conduce a déficit absoluto de insulina.

2 – Tipos específicos de diabetes: a) Defecto genético de células beta, diabetes tipo MODY con deterioro en la secreción de insulina con mínimo ó no defecto en la acción de la misma. b) Defecto genético en la acción de la insulina, asociado con mutación en el receptor de la insulina. Algunos de estos pacientes tienen Acanthosis Nigricans, Síndrome de ovario poliquístico, y dos síndromes pediátricos, Leprechaunismo y síndrome de Rabson – Mendel. c) Enfermedades que afectan al páncreas exocrino: pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía y carcinoma pancreático, fibrosis quística y hemocromatosis. d) Endocrinopatías: diversas hormonas antagonizan la acción de la insulina (hormona de crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina), incluye enfermedades tales como acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, asimismo somatotinoma y aldosteronoma. e) Fármacos y drogas: pueden precipitar diabetes en individuos con insulín resistencia. Diversas drogas pueden ocasionar deterioro en la acción de la insulina; ácido nicotínico, glucocorticoides, interferón alfa, hormonas tiroideas, diazóxido, agonistas beta adrenérgicos, tiazidas, Dilantin®, pentamidina intravenosa, Vacor (tóxico de animal).

3 – Diabetes tipo 2 (T2MD), a la cual dedicaremos nuestro trabajo de investigación con el rango de afectación desde predominante insulín resistencia con relativa insulín deficiencia a predominante defecto secretorio de insulina con insulín resistencia. Esta forma de diabetes que acontece en el 90 – 95 % de las personas con diabetes, no se produce destrucción autoinmune de células beta y los pacientes no tienen otra causa de diabetes como las referenciadas anteriormente. La mayoría de estos pacientes son obesos, y la obesidad por sí misma causa algún grado de insulín resistencia, los pacientes que no son obesos por el criterio tradicional de peso, pueden tener aumento de porcentaje de la distribución de grasa, predominantemente en la región abdominal. Estos pacientes tienen aumentado el riesgo de desarrollar complicaciones micro – macrovasculares. La insulín resistencia puede mejorar con descenso de peso y/o tratamiento farmacológico de la hiperglicemia, pero rara vez se restaura a la normalidad. Este tipo de diabetes es más frecuente en pacientes con previa diabetes mellitus gestacional y en individuos con hipertensión y dislipemia, y su frecuencia varía con diferencias raciales /grupos subétnicos. Se encuentra a menudo asociado con fuerte predisposición genética, la cual es compleja y no claramente definida (3).

Consecuencia de la diabetes.

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluye: retinopatía con potencial pérdida de la visión, nefropatía que conduce a fallo renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras en pies, amputaciones y articulación de Charcot, neuropatía autonómica gastrointestinal, genitourinaria, cardiovascular y disfunción sexual. Los pacientes con diabetes tienen un aumento de la incidencia de aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, cardiovascular y enfermedad cerebrovascular. A menudo se encuentran en pacientes con diabetes hipertensión arterial y anormalidades en el metabolismo de los lípidos (1).

La Retinopatía Diabética

Las lesiones clínicas más tempranas reconocibles en la retinopatía diabética es la oclusión capilar. La respuesta a la oclusión capilar es la dilatación de los vasos cercanos, conduciendo a ruptura de la barrera hematorretiniana y escape de fluido. Posteriormente se afectan los vasos más largos y el resultado es la isquemia retiniana, la cual es responsable de la secreción de citocinas vasoactivas, conduciendo a la formación de lesiones proliferativas (4). La célula de Muller es la primera célula diana que media la señal proinflamatoria en la inflamación retiniana y escape vascular de la retinopatía diabética (5). La retinopatía diabética es el resultado de un aumento del estrés oxidativo con generación de radicales nitritos inducidos por hiperglucemia crónica, afecta la vasculatura y la neuroglia (6).

Las dos principales causas de pérdida de visión en la diabetes son: la retinopatía proliferativa y el edema macular (7). La retinopatía diabética, importante causa de ceguera, ocurre como resultado de daño acumulado a lo largo del tiempo en los pequeños vasos sanguíneos en la retina. Después de 15 años de diabetes, aproximadamente 2 % de los pacientes desarrollarán ceguera, y cerca de 10 % desarrollarán severo deterioro visual según datos de la OMS (8). La diabetes es la principal causa de ceguera en los países industrializados en pacientes entre los 20 y 64 años de edad (9)(10).

Por encima de 15 años de duración de la evolución de la diabetes, la casi totalidad de los diabéticos tipo 1 (98%)(11)(7), y 78 % de los diabéticos tipo 2 presentan una retinopatía. Los fenómenos de microtrombosis participan en el desarrollo de estas lesiones, sobre todo en la forma isquémica (12). Según otra casuística, en pacientes T1MD a los 20 años de su enfermedad presentan retinopatía el 60 %, y en el 25 % de los pacientes T2MD se encuentra presente la retinopatía en el momento del diagnóstico (11).

Características epidemiológicas

Reconocida por la OMS como una enfermedad crónica, debilitante y costosa, que tiene graves complicaciones, conlleva grandes riesgos para las familias, los estados miembros y el mundo entero, y plantea serias dificultades para el cumplimiento de los objetivos de desarrollo convenidos internacionalmente (13). La diabetes impone una gran carga económica sobre el individuo y el sistema sanitario. La mayor carga económica es el valor monetario asociado a la discapacidad y a la pérdida de vida como resultado de la propia enfermedad y complicaciones asociadas (8).

La importancia de la DM como problema de salud viene determinada por el desarrollo y progresión de las complicaciones crónicas micro y macrovasculares que afectan a la calidad de vida del paciente diabético/a y provocan unas elevadas tasas de invalidez y muerte (11).

La retinopatía diabética ha sido incorporada al plan 2020 de la WHO (World Health Organization) estando en la lista de enfermedades parcialmente prevenibles y tratables (14).

La diabetes afecta a más de 230 millones de personas en todo el mundo, si la tendencia actual continua, se espera que 370 millones de personas tengan diabetes en el año 2030 (15). La prevalencia de diabetes para todos los grupos de edad en el mundo se ha estimado un 2.8 % en el año 2000 y 4.4 % en el año 2030. El nº total de personas con diabetes se prevee que aumente de 171 millones en año 2000 a 366 millones en año 2030. Asumiendo que la prevalencia por edad permanezca constante, se espera que el número de pacientes con diabetes en el mundo se duplique entre el año 2000 y 2030.

La prevalencia de diabetes es mayor en el hombre que la mujer, pero hay más mujeres con diabetes que hombres. El cambio demográfico más importante de la prevalencia de diabetes en el mundo, parece ser el aumento en la proporción de personas de más de 65 años de edad, ya que los datos de la prevalencia de diabetes muestran un aumento de la misma con aumento de la edad. En países en desarrollo, la mayoría de pacientes con diabetes se encuentran en el rango de edad entre 45 a 64 años de edad, mientras que *en países desarrollados, la mayoría de pacientes con diabetes son > 64 años de edad.* En el año 2030, se estima que el nº de pacientes con diabetes > 64 años de edad será > 82 millones, en áreas en desarrollo y > 48 millones en áreas desarrolladas (16).

Podemos implicar, a los cambios en diagnóstico y a un control más estricto de la diabetes mellitus, los cambios epidemiológicos observados en la retinopatía diabética. Según estudios de Aroca y colaboradores, en dos estudios realizados en 1993 y 2006 en ambos tipos de diabetes T1MD y T2MD observándose *en ambos tipos de diabetes un descenso del nº de pacientes con ceguera*, en pacientes T2MD de un 11.20 % a 4.90 %, *descenso de nefropatía diabética*, en pacientes T2MD de 8.63 a 6.74. En pacientes T2MD se observa un *descenso de la prevalencia de la RD* de un 39.41 % a un 27.48 %, no observándose cambios en los pacientes T1MD. La prevalencia de *edema macular es similar en ambos estudios* de 1993 y 2006, siendo respectivamente 7.15 % y 7.86 % en pacientes T2MD, descenso de la microalbuminuria solo en pacientes T2MD (17).

Interés epidemiológico en Canarias

La prevalencia de la Diabetes Mellitus es del 2 – 6 % de la población general, se incrementa con la edad y llega a duplicarse en los mayores de 65 años. En Canarias se estima que la prevalencia es del 6.5 % en la población de 30 – 64 años (datos obtenidos con glucemias basales de ≥ 140 mg/dl) según datos recogidos del servicio Canario de Salud. Actualmente el criterio diagnóstico se encuentra en glucemias en ayunas 126 mg/dl (11).

Protocolización de un ensayo clínico

Las características de un ensayo clínico estarán íntegramente definidas en un protocolo, y la realización del ensayo se ajustará al contenido del protocolo autorizado tal y como se especifica en el apartado 2 del art. 66 Ley 25/1990 del Medicamento, modificado 223/2004, 6 Febrero .

Se define como *protocolo*, el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previstos de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo (18).

Razón de ser del estudio

Realizamos un estudio lo más exhaustivo que nos permiten nuestros datos estadísticos, obtenemos datos de nuestros pacientes basalmente, a lo largo del seguimiento y en el estudio final. Conocidos factores de riesgo en diversos artículos y publicaciones médicas son ampliamente debatidos y no menos estudiadas con el objetivo primordial de encontrar asociaciones estadísticamente significativas que nos permitan conocer la patogenia de la retinopatía diabética con sus posibles implicaciones terapéuticas y el consiguiente beneficio para los pacientes.

Si bien lo mencionado es importante, no menos impresionante es indagar en los diversos puntos terapéuticos como “dianas” prometedoras de una mejoría evolutiva. La actual terapia antiangiogénica se ha situado patogénicamente en un enclave estratégico en los receptores de la permeabilidad vascular, en un intento de defender con coraza quizá un excesivo arco de flechas patogénicas que en determinados momentos clínicos aflora como una corta eficacia e incluso ineficacia, quizá olvidándonos del complejo contexto patogénico. Preguntarnos donde está actuando mi tratamiento local, que sabemos tiene efectos secundarios sistémicos, que a toda costa pretendemos siempre evitar y/o utilizar, (siempre dependiendo del momento clínico), un tratamiento sistémico del cual podamos obtener beneficio clínico sistémico y oftalmológico, son ambas cosas no solo factibles sino lo que es más importante complementarias.

El ensayo clínico con terapia antiagregante AAS 200mg/día, con seguimiento analítico por 3 años y clínico oftalmoscópico por 5 años, se ha desarrollado a la par que un estudio teórico que ha dado como fruto un libro sobre la patogenia de la retinopatía diabética en el que se observa principalmente que todos los tratamientos actuales tienen su lugar dentro de los mecanismos patogénicos, y lo que es más importante, se complementan, incluyendo el AAS, estudio que nos ocupa.

Acido Acetil Salicílico (AAS)

AAS inhibe la agregación plaquetaria e induce leves efectos hemostáticos en humanos. La vida plaquetaria es aproximadamente 8 a 11 días, de este modo el tratamiento con baja dosis de AAS (100 a 325 mg por día) se ha demostrado efectiva en el tratamiento de episodios cardiovasculares (19), una simple dosis terapéutica de AAS conduce a un defecto plaquetar que dura más de una semana. Este efecto de larga duración es observado solamente con AAS y no con otros fármacos de uso común “aspirin like drugs” (fármacos de acción similar a aspirina) que tienen efecto inhibitorio corto (20). La administración de 50 mg/día es suficiente para inhibir la producción de TXA₂ por las plaquetas. Su administración oral, es deacetilada en hígado y diluida por la circulación venosa (19).

Porqué se ha elegido para el estudio AAS

****A raíz de las investigaciones básicas en estudios internacionales:** El tratamiento antiplaquetario tiene efecto beneficioso en la evolución de lesiones retinianas en la retinopatía diabética temprana:

En el estudio DAMAD, se ha demostrado que la *aspirina* ó *la aspirina asociada a dipiridamol* puede enlentecer la evolución de la retinopatía diabética actuando sobre los microaneurismas (21).

****Mecanismos implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética:**

- ▶ AAS asociado con dipyridamol causa una inhibición de la producción plaquetaria de TxB2 y descenso de la síntesis de Prostaciclina (22).
- ▶ AAS es un bloqueador efectivo del ácido araquidónico (AA) inductor de la función plaquetaria, en dosis 81mg, 162mg y 325mg. A pesar de una dosis *cercana a la inhibición completa de AA*, se sugiere que AAS puede ejercer sus propiedades antiplaquetarias a través de una vía no ciclooxigenasa-1 (23). La Aspirina a concentración baja – intermedia previene selectivamente la microangiopatía diabética (24), siendo ello por lo que diversos autores proponen que deberíamos averiguar la dosis mínima efectiva (24)(25).
- ▶ La aspirina ejerce *beneficio adicional* mediante; 1 – La *formación de NO* (óxido nítrico) (26). Estimula la producción endotelial de NO; la acetilación de Lisina de eNOS (sintetasa de óxido nítrico endotelial) es una modificación proteica traslacional producida por aspirina a baja dosis, *induciendo vasoprotección, mejorando la vasorrelajación dependiente de endotelio* (27). 2 – *Disminución de la actividad plasmática de renina* y excreción de Cortisol, Dopamina y Norepinefrina en orina de 24 horas con la ingesta nocturna de aspirina a baja dosis, con disminución de TAsis (28).
- ▶ *Hiperactividad plaquetaria* (22). En pacientes diabéticos, se constata la existencia de aumento de la agregabilidad plaquetaria y formación de *trombos plaquetarios* en capilares retinianos, así como un aumento del número de segmentos vasculares para glicoproteína IIIa (29). Se observa que una hiperfunción plaquetaria en pacientes diabéticos está implicada en la patogénesis de la retinopatía diabética (30).
- ▶ Las *plaquetas intervienen en la microtrombosis*, los mecanismos moleculares implicados en la formación de microtrombos parecen ser una terapéutica diana prometedora (29).

La experiencia observacional: *pacientes tratados con AAS* tienen menos retinopatía que la esperada en la población diabética general;

- ▶ Alta dosis de AAS (2 mg/kg/d) reduce la *adhesión leucocitaria* en capilares retinianos diabéticos, arteriolas, y vénulas (prevención con AINE en retinopatía diabética temprana mediante disminución de TNF – alfa) (31).
- ▶ Estudiando el efecto de la aspirina en los parámetros hemorreológicos en distinto grado de retinopatía diabética: los *parámetros hemorreológicos*, Ht^º, fibrinógeno, viscosidad sanguínea plasmática, *son significativamente mayores* (P valor 0.05 – 0.001) en *pacientes con retinopatía diabética que no están tomando aspirina* (10 pacientes) que en aquellos que sí la estaban tomando (12 pacientes). No se observa en este estudio diferencias en los parámetros de agregación de GR. En los parámetros medidos no se encuentra diferencia significativa en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (nº =14, edad media 66 años) versus proliferativa (nº =8, edad media 48 años). Todos los parámetros hemorreológicos se encuentran en rango patológico, el tratamiento con aspirina puede ayudar a disminuir estos factores, pudiendo *prevenir la progresión a retinopatía diabética severa y quizá a la ceguera* (32).

****La no existencia de contraindicaciones para el uso de AAS en pacientes con retinopatía diabética (4).**

****Experimental:**

- ✓ En la inducción de diabetes experimental en animales, el tratamiento con AAS reduce el número de capilares acelulares y secundariamente de hemorragia retiniana después de 5 años de diabetes, es el no menos comentado estudio de Engerman y Kern (4).
- ✓ *La administración crónica de AAS disminuye el status oxidativo, esta prevención del stress oxidativo puede contribuir a la acción de protección atribuible a la aspirina en el tratamiento del síndrome metabólico (33).*
- ✓ AAS inhibe el desarrollo de la retinopatía diabética en animales de experimentación, erigiéndose como posibilidad de que *drogas antiinflamatorias* puedan tener efectos beneficiosos en la retinopatía diabética (34). La resolución de un proceso inflamatorio implica la vuelta de los tejidos a la homeóstasis, siendo una resolución “activa” a través de mediadores químicos endógenos entre los que se encuentran las *lipoxinas* (mediadores lipídicos que confieren un “fenotipo protector” a la inflamación, con sus 15 epímeros, eicosanoides derivados de la secuencia Lipooxigenasa (LO), del metabolismo del ácido Araquidónico, siendo *estimuladas por el tratamiento con Aspirina y Estatinas*) (35). Lipoxinas estimuladas por aspirina; ATL (Aspirin Triggered Lipoxins) son generados mediante interacción 5 – LO y aspirin – acetilada ciclooxigenasa – 2. Esta interacción implica a plaquetas, leucocitos, endotelio vascular y epitelio. Algunos de estos análogos muestran potencial terapéutico con actividad antiinflamatoria frente a numerosas enfermedades (en modelos animales), entre las que se encuentran las de afectación oftálmica (36).
- ✓ La *inflamación sistémica* se encuentra estrechamente envuelta en la patofisiología del *síndrome metabólico*. El tratamiento con aspirina reduce la inflamación por inhibición de la actividad del NF – kappaB , pero también reduce la hipertrigliceridemia en humanos. *La aspirina selectivamente reduce la producción hepática de VLDL – Tg*, sin afectar la producción de partículas de VLDL, de este modo, la inhibición de la vía inflamatoria con aspirina, puede ser una diana interesante para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (36). La aspirina *mejora la insulínresistencia* mediante inhibición de la activación de NF – kappaB hepática y TNF alfa en animales a los que se les ha inducido diabetes experimental, pudiendo ser utilizada para revertir hiperglicemia, hiperinsulinemia y dislipemia mediante *mejora de la insulínresistencia* (37).
- ✓ 2 Estudios experimentales:
El *stress oxidativo e inflamatorio* son las acciones distintivas de la vía del poliol en los vasos retinianos. AAS y Sorbinil, mediante acción sobre TGF – beta y acción antiapoptosis, son las últimas dianas para prevenir la apoptosis de los capilares retinianos. Experimentalmente se observa que Sorbinil reduce la sobrerregulación de genes de la vía de TGF – beta en un 55 %, y un 40 % el AAS, así como la apoptosis celular 74 % y 42 % respectivamente (38).

La *adhesión de los leucocitos a los vasos retinianos diabéticos* resulta en ruptura de la barrera hematorretiniana, no perfusión capilar, y daño celular endotelial y muerte. Se

requieren para este proceso ICAM – 1 (molécula de adhesión intercelular) y la integrina leucocitaria CD18. Alta dosis de AAS, Etarnecep (antirreceptor soluble TNF – alfa) y Meloxicam (inhibidor ciclooxigenasa – 2 , COX – 2) cada uno reduce la adhesión leucocitaria y suprimen la ruptura de la barrera hematorretiniana. Cada uno de ellos a alta dosis reduce la expresión de ICAM – 1, así como, suprimen la expresión retiniana de eNOS y la capacidad de unión al DNA del factor nuclear – kappaB retiniano. AAS y Meloxicam, ambos disminuyen los niveles de TNF alfa. Notablemente, *ninguno de ellos cambia los niveles de VEGF en retina*. Asimismo, alta dosis de AAS también reducen la expresión de CD11a, CD11b, y CD18. Alta dosis de AAS suprime la actividad de la Erk kinasa, que está envuelta en la regulación de CD18.

En conjunto, estos datos identifican COX – 2 y TNF – alfa como operativos en la patología temprana de la retinopatía diabética, como una nueva reconocida enfermedad inflamatoria (39).

Diversos estudios recientes refieren que los fármacos antiplaquetarios no proveen eficacia en la prevención ó tratamiento de la retinopatía diabética (40). Debido al aumento de riesgo de sangrado y a la hipótesis de que podría haber un empeoramiento de complicaciones microvasculares relacionadas con la aspirina, se ha observado una importante *infrautilización* de este fármaco.

Es conocido que AAS no se asocia con efecto deletéreo en la retinopatía diabética ni afecta la función renal a dosis usual 150 mg/d. Mayores dosis deben ser probadas debido a los datos que sugieren que los pacientes diabéticos presentan la llamada “*aspirínresistencia*”, siendo ello probablemente relacionado con una actividad plaquetaria intrínseca anormal.

Se deduce de este estudio la necesidad de ensayar dosis superiores de AAS, del orden 150 – 300 mg/d con el objetivo de prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes así como los posibles efectos en las complicaciones microvasculares (41). AAS a dosis 1 – 1.5 g/día previene las manifestaciones retinianas de la microangiopatía diabética en ensayos clínicos así como en estudios en perros como animales de experimentación (25).

(*Referenciamos al poster adjunto del libro asociado a este trabajo)(81).

Principales estudios clínicos con terapéutica antiagregante con ácido acetil salicílico como componente principal – estudios experimentales.

Estudio	País	Año	Nº pacientes	Años duración	Diabetes	Antiagregant
1.-DAMAD	Multicéntrico Franco-Británico	1976-81	475	3	T1MD/T2MD	AAS/ Dipiridamol
2.-ETDRS	Multicéntrico EEUU	1980-85	3711	4-8	T1MD/T2MD	AAS
3.-Sagel	EEUU	1970 -2	20	2	T1MD	AAS
4.-Esmatjes	España	1989	9/17	2	T1MD	Trifunisal
5.-Ishibashi	Japon	1981	Experimental	1	Experimental	No AAS
6.-De la Cruz	España	1997-2001	Experimental	3 meses	Experimental	AAS+Dipiridamol
7 – De la Cruz	España	2001	Experimental	3 meses	Experimental	AAS
8-Boeri	EEUU	2001	9 (histológico)	-	Necropsia	No AAS
9- Gonzalez Correa	España	2006	Experimental	3 meses	Experimental	AAS
10-Ling Zheng	EEUU	2006	Experimental	2-4 meses	Experimental	3 salicilatos

Dosis AAS	Objetivo-resultados	Análisis específico
1.-AAS 990 mg/d sola ó con Dipiridamol 225 mg/d	Diferencia en conteo de microaneurismas (↓ la formación de microaneurismas en retinopatía temprana,) aunque en límite de significación estadística.	<ul style="list-style-type: none"> Alta dosis de AAS. nºMicroaneurismas campo macular No significativa diferencia AAS sola ó con Dipiridamol. Tipo diabetes similar resultado
2.-AAS 650 mg/d	Porcentaje de progresión ligeramente menor en grupo con AAS no significativa. No evidencia AAS aumento hemovítreo	<ul style="list-style-type: none"> Poco probable una evolución desigual en pacientes tratados con AAS
3.- AAS 600 mg/d	AAS inhibe acentuada 2ª fase de la agregación plaquetaria en diabetes.	<ul style="list-style-type: none"> AAS inhibe agregación plaquetaria No evidencia sulfonilureas puedan afectar agregación plaquetaria
4.- Trifunisal 300 mg/d	Grupo Ttº : ↓ permeabilidad en AFG - ↓ nº microaneurismas	<ul style="list-style-type: none"> Grupo Ttº: RD leve. Reducción agregación plaquetaria
5.-No AAS	M. electrónico: microtrombos vasos en retina; agregados plaquetarios-fibrina.	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia microtrombos en arteriolas la misma que en vénulas y capilares
6.-Equivalente a alta dosis (6+12mg/kg/d)	Inhibición: producción plaquetar TxB2 y de la ↓ síntesis endotelial de PGI2.	<ul style="list-style-type: none"> Interrupción de la progresión de las lesiones vasculares retinianas
7- AAS 2 mg ó 10 mg/Kg/d	Ambas dosis aumentan la producción de NO y reducen el grado de retina isquémica	<ul style="list-style-type: none"> Dosis experimental 2 mg/Kd/d (equivalente a dosis humana 100-300 mg/d) > efectividad que la dosis 10 mg/Kg/d experimental.
8-NoAAS	Retina diabética Trombos nº/tamaño > retina no diabética	<ul style="list-style-type: none"> Vasos retina necropsia donantes diabeticos muestra microtrombos fibrino-plaquetarios
9.-AAS 2 mg/Kg/d	Ttº ASA ↓ Síntesis TxB2 ↓ más en ♂	<ul style="list-style-type: none"> respuesta en ♀ < que ♂
10-Aspirina 27 mg/Kg/d	Aspirina, salicilato sodio y sulfasalacina: inhiben NF-kB. Aspirina inhibe COX.	<ul style="list-style-type: none"> Salicilatos inhiben degeneración capilar y capa neuronal de fibras ganglionares
Agentes antiplaquetarios tienen efecto beneficioso en I retinopatía diabética temprana; Pagani et al 1989; DAMAD, 1989; Esmatjes et al, 1989; TIMAD, 1990, de la Cruz, et al, 1990,94;2001, Gonzalez Correal et al, 2006, Ling et al .		

El papel de la agregación plaquetaria en la retinopatía diabética, ha dado lugar a diversos ensayos clínicos randomizados con inhibidores de la agregación plaquetaria. Aspirina o dobesilato de calcio son conocidos como fármacos que decrecen la actividad trombogénica (42).

Los estudios randomizados que estudian la prevención primaria y secundaria de la retinopatía diabética, tienen como objetivo evaluar la eficacia de los antiagregantes plaquetarios en la prevención de la microangiopatía retiniana. Estos estudios son: *estudio DAMAD (Dipyridamole aspirin microangiopathy of diabetes study)*, *TIMAD (Ticlopidine microangiopathy of diabetes study)*, y el estudio *ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)* (12).

El estudio DAMAD: Fué apoyado por el Instituto Nacional de la Salud y de la investigación Médica de Francia. Realizado en los centros clínicos: Hotel Dieu (Paris), Saint-Louis (Paris), Hospitales Universitarios de Cardiff, Wales, Hospital Hammersmith (London) y por la Clinique Ophtalmologique (Universitaire - Creteil, Paris) (43).

El estudio DAMAD, es un ensayo clínico randomizado, controlado a doble ciego, estudia el efecto de la aspirina sola, (330 mg 3 vd), ó en combinación con dipiridamol (75 mg 3 vd), evaluándose la respuesta frente a un placebo, en 475 pacientes con retinopatía diabética, leve a severa (43)(44). Los pacientes son incorporados en el estudio entre Octubre de 1976 – Septiembre de 1981 (43), incluyendo pacientes con diabetes tipo I (IDDM) y tipo II (NIDDM), el subgrupo IT (insulin-treated) incluye pacientes tipo I ó tipo II con necesidad de tratamiento insulínico. La edad de los pacientes, comprendida entre 17 – 67 años.

Excluye pacientes con: otra enfermedad intercurrente, enfermedad coronaria, hipertensión, TA diastólica sanguínea > 105 mmHg en tres exámenes sucesivos, y aquellos pacientes con contraindicación del uso de aspirina. Excluye asimismo pacientes con enfermedad ocular intercurrente (catarata en inicio, glaucoma), edema macular, lesiones proliferativas, ó fotocoagulación previa.

Este estudio, basa el seguimiento de la retinopatía en el cambio del número de microaneurismas (Mas), presentes en el área macular observado mediante AFG (angiografía fluoresceínica), durante 3 años. Mas, estan siempre asociados a oclusión de uno ó más capilares. Los pacientes tratados con aspirina sólo ó asociada con dipiridamol desarrollan menos microaneurismas que aquellos pacientes tratados con placebo (*descenso del nº de microaneurismas después de 3 años de seguimiento en pacientes en tratamiento con AAS*. Estadísticamente significativo aunque no clinicamente importante) (31). AAS puede enlentecer la progresión de la retinopatía diabética actuando sobre los microaneurismas (21).

No especifica este estudio, si los efectos son atribuibles a efectos farmacológicos de la aspirina aparte de la acción sobre la agregación plaquetaria (45). La intrigante implicación de este estudio, en el que consta el beneficio de la aspirina en la retinopatía diabética humana, aunque probablemente no debido a efectos antitrombóticos, refiere debe requerir una dosis menor que 990 mg/día, debemos saber la menor dosis eficaz de AAS ó salicilato que ejerce su efecto protector en vasos retinianos diabéticos (25).

A pesar de la lenta evolución de la progresión de Mas, se consideró efectivo el tratamiento al obtenerse una reducción en el número de Mas en un 50 %, usando una dosis de aspirina de 1 g/día. *Este estudio sugiere, que una menor dosis podría haber sido más efectiva* (43).

Se realizaron AFG anuales de control en estos pacientes. La *definición de clinicamente estable*, abarca los pacientes sin lesiones, ó aquellos con las mismas lesiones a través del estudio pero sin valorar el aumento de la severidad de los signos presentes alrededor, sobrevalora de este modo el criterio de progresión de Mas.

La base de este estudio procede de los descubrimientos de los efectos de la anormal función plaquetaria resultantes en la oclusión vascular. Una prolongación de este estudio por 5 - 10 años era concebible pero excesivamente caro (43).

El estudio ETDRS: dirige tres cuestiones clínicas, las dos primeras respecto al tratamiento laser: cuando es más efectivo iniciarlo en el curso de la diabetes, y su efectividad en el tratamiento del edema macular. La tercera cuestión aborda el estudio de la efectividad de la aspirina en alterar el curso de la retinopatía diabética (46).

El estudio ETDRS ensayo clínico multicéntrico, fue diseñado para evaluar la combinación de fotocoagulación difusa panretiniana y fotocoagulación focal para edema macular, y el tratamiento con aspirina en pacientes con retinopatía no proliferativa leve a severa ó temprana retinopatía diabética proliferativa.

Se comparan los resultados de 1856 pacientes asignados randomizadamente a 650 mg de aspirina por día y 1855 pacientes asignados randomizadamente a placebo, adicionalmente, se asigna randomizadamente un ojo a fotocoagulación temprana y el otro ojo a fotocoagulación solamente si existía alto riesgo de "retinopatía diabética proliferativa" desarrollada durante el seguimiento. El estudio comenzó en 1980, con un periodo de seguimiento de 8 años, se continuó enrolándose pacientes en el estudio anualmente hasta 1985, teniendo estos pacientes sólo 3 años de seguimiento, a partir de este año no se incluyó ningún paciente nuevo, terminando la última visita de los pacientes entre Agosto de 1988 y Junio de 1989 (42). Incluye 31 % de pacientes con diabetes tipo 1, 31 % de pacientes tipo 2, y 38 % no clasificados (47). Se estudian en analítica los niveles de TXB2 en visita anual, así como los niveles de salicilato en orina, y se realiza entrevista en cada visita del seguimiento. La medición de TXB2 se dejó tras el año 1983, continuándose con otras mediciones.

El estudio ETDRS, en el apartado que investiga el efecto de la ingesta de aspirina en el desarrollo y evolución de la retinopatía diabética, tiene como principal finalidad, *comprobar el efecto de la aspirina en el desarrollo de la retinopatía proliferativa de alto riesgo*. Otros puntos de estudio; *cambios en la agudeza visual, desarrollo de edema macular, empeoramiento de la retinopatía, y producción de hemorragia vítrea ó prerretiniana*, tanto en ojos asignados a tratamiento precoz como a los asignados a una fotocoagulación diferida.

Para determinar los cambios más precoces de esta retinopatía de alto riesgo, se realizó un seguimiento oftalmoscópico en visitas realizadas en intervalos de 4 meses, realizándose fotografías de fondo de ojo con esta misma periodicidad y en cada visita anual, así como las requeridas cuando se detecta un alto riesgo de retinopatía proliferativa, siendo entonces evaluados por el ETDRS Fundus Photograph Reading Center.

Un alto riesgo de retinopatía proliferativa fué identificado inicialmente mediante oftalmoscopia y confirmado en el Reading Center en un 90 % de los ojos que desarrollaron esta retinopatía severa. En el restante 10 % de ojos, una retinopatía proliferativa de alto riesgo fue inicialmente identificada por Fundus Photograph Reading Center, con subsecuente seguimiento por el Clinical Center ophthalmologist. Se produjo un completo acuerdo entre la evaluación clínica y fotográfica aproximadamente en el 85 % de los casos. Cuando existió un desacuerdo, se realizó un seguimiento clínico (44).

Encuentran en el estudio ETDRS que los pacientes que tuvieron extracción de cataratas a lo largo del estudio eran mayores, más probabilidad de ser mujeres, y más probabilidad de ser pacientes con diabetes tipo II. Los ojos con extracción de cataratas tenían más probabilidad de tener edema macular clínicamente significativo y peor agudeza visual, produciéndose con igual frecuencia la extracción de cataratas en ambos grupos (grupo aspirina y grupo placebo) (48).

El estudio ETDRS identifica importantes factores de riesgo para la progresión a retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo incluyendo; severidad de la retinopatía, descenso de la agudeza visual, y altos niveles de HbA_{1c}. Factores de riesgo adicionales para progresión a retinopatía diabética proliferativa; descenso del hematocrito y aumento de lípidos séricos.

Sugiere que el descenso de lípidos puede disminuir el riesgo de formación de exudados duros y asociación con pérdida de visión en pacientes con retinopatía diabética, siendo la preservación de la visión un factor adicional para descender lípidos séricos en pacientes con retinopatía diabética y lípidos séricos elevados (49).

Los datos obtenidos con el estudio ETDRS concluye que *no existe beneficio (42)(48) ó daño significativo estadísticamente demostrado con la ingesta de aspirina a dosis de 650 mg día, en el curso de la retinopatía diabética desde estadio leve a severa no proliferativa a retinopatía diabética proliferativa temprana, con/sin edema macular, no parece tener beneficios clínicamente importantes en la progresión de la retinopatía diabética (44), no altera la progresión, no previene el desarrollo de retinopatía proliferativa de alto riesgo, y no reduce el riesgo de pérdida visual (50). Utilizando AAS 650 mg/d, observan que no tiene efecto en la retinopatía diabética (4)(51). Coinciden otros autores refiriendo la no asociación con prevención de progresión de la retinopatía diabética con la ingesta de aspirina (52), a esta dosis (25).*

Además, la aspirina no aumenta significativamente la incidencia de hemorragia vítrea (48) ó prerretiniana, tanto en pacientes asignados randomizadamente para fotocoagulación diferida como en pacientes en los que se les asignó tratamiento laser. Estos datos demuestran que la severidad y duración de estas hemorragias no estan afectadas significativamente por el uso de aspirina, siendo esto cierto incluso en ojos con hemorragia vítrea más severa ó prerretiniana que requieren vitrectomía (53). Los datos muestran que 650 mg por día no tienen contraindicaciones oculares en pacientes diabéticos con retinopatía, y que si es preciso administrarla por otras indicaciones médicas, no existen contraindicaciones oftalmológicas para su administración (44)(53).

Schachat remarca el hecho que el estudio ETDRS no incluyó pacientes con retinopatía proliferativa de alto riesgo, de este modo no se puede concluir que: la aspirina no sea dañina para estos pacientes, tal que la seguridad de utilización de aspirina es incierta y si se produce la hemorragia, esta puede ser con más probabilidad mayor que si no estuviese tomando aspirina. Si el paciente tiene enfermedad proliferativa leve ó no es proliferativa, la utilización de aspirina parece ser segura (54).

En el estudio ETDRS, para los ojos con el menor grado de retinopatía, (severidad de la retinopatía ≤ nivel 35) en el estudio basal, existía una leve tendencia estadísticamente no significativa hacia una reducción en el grado de desarrollo de retinopatía no proliferativa de alto riesgo en los pacientes asignados a aspirina. La proporción de ojos en este grupo de retinopatía, que tuvieron un empeoramiento de 2 ó más niveles en la retinopatía tampoco fué estadísticamente diferente entre los pacientes asignados a aspirina y aquellos asignados a placebo.

El estudio DAMAD, encuentra un *aumento en el número de microaneurismas en pacientes asignados randomizadamente a placebo, siendo significativamente mayor que en aquellos asignados a tratamiento con aspirina.* La importancia de estos hallazgos no está clara, debido a que *tanto en el estudio DAMAD como ETDRS, no se observa el efecto de la aspirina en el porcentaje de progresión del total del nivel de la retinopatía diabética. El estudio ETDRS no provee información del efecto de la aspirina en pacientes con muy leve retinopatía diabética, debido a que dichos pacientes no fueron incluidos en el estudio.*

El estudio TIMAD: Estudio multicéntrico francés, realizado según un esquema idéntico al estudio DAMAD, 435 pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2, asigna un grupo tratado con ticlopidina (500 mg/24h), y un grupo placebo. Este estudio fue desarrollado en 8 centros franceses entre Junio de 1979 – Diciembre de 1985 (50).

La *evolución del estado retiniano es más favorable en el grupo tratado*, con una progresión anual de $0,48 \pm 5,8$ microaneurismas, mientras que es de $1,44 \pm 4,7$ en el grupo control. Es un estudio que pone en evidencia una *correlación positiva entre el grado de inhibición de la agregación plaquetaria y la eficacia clínica* (12).

Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS) , estudio multicéntrico, doble ciego, estudia 100 pacientes T1MD con retinopatía de fondo, asignando 49 pacientes ticlopidina 250 mg/d ó placebo (51 pacientes). El objetivo primario de este estudio: hacer seguimiento por 3 años de la evolución de la retinopatía diabética con control AFG. La proporción de pacientes con evolución favorable era mayor en el grupo tratado con ticlopidina aunque no de modo significativo (25).

Los estudios de la Cruz et al: Estudios experimentales, proveen hallazgos que apoyan las evidencias expuestas en los ensayos clínicos DAMAD (1989) y TIMAD (1990), en los cuales los agentes *antiplaquetarios tienen un efecto beneficioso en la evolución de las lesiones retinianas en la retinopatía diabética temprana*. De la Cruz en un modelo experimental, obtiene la prevención del desarrollo de las anomalías vasculares retinianas al administrar aspirina 6 mg/kg/d, asociado con dipiridamol 12 mg/kg/d, en un seguimiento de 3 meses (22). Aspirina a dosis 2 – 10 mg/Kg día por 3 meses, aumenta la producción de NO y disminuye el grado de retina isquémica (55).

Estos fármacos (aspirina asociada a dipiridamol), administrados en diferentes intervalos de tiempo después de la inducción de la diabetes, interrumpe la progresión de las lesiones vasculares retinianas en comparación con animales diabéticos sin tratar.

Los experimentos los realizan solamente en animales de experimentación macho, debido a que *diversos estudios enfocados a la enfermedad cerebrovascular isquémica, han demostrado que la aspirina sola ejerce menor efecto protector en mujeres que en hombres*. Demostrando estos autores que esta diferencia es observada *in vitro*, y que ello es influenciado por los niveles estrogénicos en la mujer.

La base de este estudio es sostenida por el hecho de que el tratamiento con aspirina más dipiridamol, *causa una inhibición de la producción plaquetaria de TX B₂ y una disminución de la síntesis vascular de prostaciclina*. TX, a través de sus receptores de membrana específicos, causa *vasoconstricción* y ejercen un papel importante en el proceso de movilización de Ca⁺⁺, aumentando el porcentaje de de Ca⁺⁺ citosólico y de este modo estimulando la agregación plaquetaria.

Esta acción favorece el desarrollo de las lesiones vasculares en la retina diabética, debido a que la *vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo, y la hiperactividad plaquetaria puede producir microagregados que aumenten el estado isquémico*. Estudios en animales diabéticos muestran una disminución en la síntesis vascular de PGI₂, que no es dependiente de la duración de la diabetes. Una disminución de la síntesis de PGI₂ asociado con un aumento en la producción de TX, produce un desequilibrio de la producción TX/PGI₂, y contribuye a la aparición de áreas de estrechamiento arterial. De este modo, el balance TX/PGI₂ es esencial en el correcto mantenimiento de la perfusión tisular, una modificación de este por terapia antiplaquetaria, se reflejaría en cambios cualitativos y cuantitativos en el patrón vascular retiniano.

La correlación estadísticamente significativa entre vascularización retiniana y el porcentaje de TXB₂/6-keto-PGF1 alfa, *índice trombogénico*, confirma el papel importante que este prostanoide podría tener en el desarrollo de las lesiones vasculares retinianas en el modelo de ratas diabéticas experimental. Además, en este modelo experimental, los *inhibidores de la agregación plaquetaria no solo previenen una disminución en la vascularización retiniana en el comienzo de la diabetes, sino que enlentece la progresión del patrón retiniano alterado desde el momento en que son administrados* (22).

Autores como Guillausseau et al. refieren como muestran los estudios sobre retinopatía DAMAD y TIMAD que *parece difícil disminuir la toma de aspirina por debajo de 300-500 mg/24 h en los pacientes diabéticos y aconsejar una dosis más baja, del orden de 100 mg/24. Este estudio falta por realizar en los pacientes diabéticos* (12).

Autores como Franklin et al. aportan las bases para el desarrollo de este tipo de trabajos; la aspirina, sabemos que inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa mediante acetilación de un residuo de serina en su sitio activo. La ciclooxigenasa debe ser continuamente producida en las células endoteliales, ya que recuperan su habilidad de sintetizar prostaciclina en pocas horas. Dado que la vida media plaquetaria es de 8 a 11 días, el tratamiento con baja dosis de aspirina conduce a una inhibición acumulativa de la formación de TXA₂ y permite a las células endoteliales producir prostaciclina mediante una nueva generación de enzimas. *Esta baja dosis de aspirina sería de 100 a 325 mg día* (19). Es apropiada la investigación con baja dosis de AAS (325 mg/d) (56).

El tratamiento con AAS en la diabetes como terapéutica sistémica, demuestra en numerosos ensayos clínicos un descenso en la tasa de IAM (infarto agudo de miocardio) y ACV (accidente cerebrovascular). Los ensayos clínicos utilizan dosis comprendida entre 75 – 325 mg día, sin existir datos a favor de una dosis determinada, siendo esta, la dosis más baja posible.

Se observa interesante en el capítulo de patogenia de la retinopatía diabética, la conclusión de la ponencia LXXXII de la sociedad Española de Oftalmología en la que se afirma que: *no se conocen por completo los mecanismos moleculares implicados en la formación de microtrombos, pero merece la pena prestarle especial atención porque parecen ser una terapéutica diana prometedor* (29).

Asímismo, presenta especial relevancia, el que los pacientes que presentan alteración del metabolismo de la glucosa (glucemia basal ≥ 100 mg/dl, o que tienen diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada), forman parte de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico, valorándose a continuación, dado el nexo metabólico común, retinopatía diabética (se desarrolla en un contexto multifactorial) y síndrome metabólico.

El síndrome metabólico en oftalmología

Los pacientes con obesidad visceral tienen alto riesgo de desarrollar un dismetabolismo caracterizado por acumulación ectópica de grasa, resultando en el *aumento de TG y reducción de HDL colesterol sanguíneo, HTA, y diabetes tipo 2*. Actualmente este fenotipo es designado como *síndrome metabólico (MetS)*.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha presentado una definición operacional, haciendo ello posible la intervención contra los componentes basales del síndrome de modo precoz, con el objetivo de reducir sus consecuencias (57). El criterio de Mets, según WHO (World Health Organization), es acorde con NCEP – ATPIII (the Third Report National Cholesterol Education Program) y con IDF (International Diabetes Federation) (58), según el criterio de WHO, por el que la T2MD

etiológicamente ocurre más frecuentemente en pacientes con HTA, dislipemia y obesidad central, siendo un componente del síndrome metabólico (Mets) (59).

Mets está asociado con aumento del riesgo de T2MD y enfermedad cardiovascular (CVD). Se hipotetiza que ambas, *pequeñas y grandes arterias pueden estar dañadas en pacientes con Mets*, incluso en ausencia de CVD ó diabetes conocida. Pacientes con Mets *exhiben evidencia de disfunción en micro y macrocirculación*, incluso en ausencia de diabetes y CVD. El *mecanismo común de unión de los componentes de Mets al riesgo CVD a la disfunción de pequeñas y grandes arterias puede ser a través de factores metabólicos relacionados con insulín resistencia*, no con aumento de presión sanguínea (60). Asimismo, todos los componentes de Mets tienen efecto adverso sobre el endotelio, siendo la *disfunción endotelial* la que puede aumentar el riesgo de insulín resistencia (61). La *disfunción mitocondrial* se encuentra relacionada con insulín resistencia y síndrome metabólico (62). Diversos estudios sugieren que TNF – alfa contribuye al desarrollo de insulín resistencia (63). Insulín resistencia puede jugar un importante papel en el desarrollo de hiperglicemia y dislipidemia, que puede posteriormente agravar la insulín resistencia (64).

La insulín resistencia es la llave del síndrome Mets (65), y a menudo progresa a T2MD. Ambas, insulín resistencia y Diabetes tipo 2 se caracterizan por dislipidemia. Un defecto fundamental es la sobreproducción de VLDL (very low – density lipoprotein), que iniciando una serie de cambios, resulta en un aumento de partículas remanentes, pequeños LDL, y bajos niveles de HDLc (High – density lipoprotein colesterol). Esta anomalía de lípidos aterogénicos precede el diagnóstico de diabetes por varios años (66).

T2MD frecuentemente ocurre en el contexto de una disregulación de lipoproteínas plasmáticas con aumento de contenido de Tg en células beta – pancreáticas, conduciendo a lipotoxicidad y subsecuente muerte celular. La homeóstasis de colesterol es el mayor regulador de las células beta pancreáticas. La acumulación intracelular de colesterol conduce a una disfunción de los islotes pancreáticos y daño en la secreción de insulina. El colesterol intracelular impacta en los microdominios de la organización de la membrana de las células beta, así como en la dinámica de la regulación de la glucosa – inducción de la secreción de insulina. Existe evidencia que sugiere que las diferentes clases de lipoproteínas tienen diversos efectos en la apoptosis de células beta (67).

La *proporción triglicéridos/HDL, se ha propuesto como marcador de insulín resistencia*, esta proporción contribuye al diagnóstico de síndrome metabólico con un 80 % de sensibilidad y 78 % de especificidad para valores > 2.75 en hombres y > 1.65 en mujeres (65).

Los *fosfolípidos* se incorporan a las células procedentes de los ácidos grasos poliinsaturados vía nutrición. El procesamiento de los fosfolípidos es distinto del procesamiento de colesterol. Los nuevos fosfolípidos incorporados son utilizados para la *producción de lípidos bioactivos, como Tromboxano A2 (TxA₂)* y ácido lisofosfatídico y para la síntesis de triacilglicerol. El receptor CD36 facilita la incorporación de los fosfolípidos a las células, este receptor es importante para los fosfolípidos fosfatidilcolina (PC) y esfingomielina (SM), pero no para fosfatidiletanolamina (PE). Otras transferasas actúan de gatillo en la captación celular de fosfolípidos selectivos como ácido fosfatídico (PA), fosfatidasas que facilitan la importación de ácido fosfatídico y de este modo modificar la supervivencia celular y la transmisión sináptica. La incorporación de los fosfolípidos depende de la activación del status celular. *La activación de las plaquetas sanguíneas necesitan del aumento de la captación de fosfatidiletanolamina*. Este es mediado por el inhibidor de la Serin protein C (PCI) y *incrementa la formación de trombina*. El intercambio de fosfolípidos entre células sanguíneas y lipoproteínas parcialmente ajusta el patrón de distribución de lípidos de células sanguíneas a cada una de las partículas de lipoproteínas. Esto *modifica la actividad del transporte de sodio de membrana* y puede de este modo contribuir a una *alteración del flujo de sodio en el síndrome metabólico*. La relevancia in vivo de la captación de

fosfolípidos en humanos, es indicado mediante cambios comparables y reversibles en la misma especies de fosfolípidos, en ambas, lipoproteínas y células, después de una rápida supresión de LDL (low density lipoproteins, lipoproteínas de baja densidad). *Las células incorporan fosfolípidos oxidizados* (patológicos) usando parcialmente un solapamiento con fosfolípidos nativos (68). La oxidización de lipoproteínas de baja densidad (OxLDL) es asociado a obesidad, Mets, y diabetes (69). De este modo se observa que los niveles de *ácido Araquidónico* y TxA_2 se encuentran elevados en pacientes con Mets, lo cual explica el aumento de la agregación plaquetaria en respuesta a ADP, Adrenalina y colágeno. Una disminución de nucleótidos cíclicos (cAMP) y prostaciclina en combinación con un aumento del contenido de Factor von Willebrand en pacientes con MetS, son la mayor contribución al desarrollo de la actividad plaquetaria (70). Los pacientes con MetS presentan mayor grado de activación plaquetaria (71). Por otro lado sabemos que el nivel bajo de HDLc (HDL colesterol) se encuentra a menudo asociado con un aumento del estado de inflamación de fondo.

Diversos *síndromes* con claro *componente proinflamatorio* se han visto *inversamente correlacionados con bajos niveles de HDLc* en ausencia de obesidad, diabetes y Mets. Recientes estudios muestran que *HDLc es físicamente modificado por enfermedades crónicas proinflamatorias* (72). En un estudio reciente asocia la *concentración del factor C3 del complemento como marcador* coincidiendo con insulínresistencia (73). Elevados niveles séricos del factor C3 del complemento, forma parte del agrupamiento del Mets (74).

Importancia del papel de IGF – I en Mets, diabetes y potencialmente en algunos cánceres:

Cada uno de los componentes del síndrome metabólico (aumento de circunferencia abdominal, aumento de TG, bajos niveles de HDLc, aumento TA, y diabetes) se encuentran asociados con bajos niveles de IGF – I, IGF – BP3, del porcentaje IGF – I/IGF – BP3 y aumento de los niveles de insulina, coincidiendo ello con los hallazgos en pacientes con diabetes. Pacientes con 3 – 5 de los componentes del Mets tienen *descenso de los niveles de IGF – I con aumento de los niveles de IGF – BP3*, comparativamente con adultos con 0 – 2 componentes del Mets (75).

Un *estado procoagulante, inflamación y disfunción endotelial* se ha documentado en el Mets (76).

La estrecha distribución de las proteínas de membrana, sus múltiples modos de acción, y su interacción con condiciones/moléculas asociadas a la patogénesis y tratamiento de las 2 formas principales de diabetes y el Mets hacen conectar una parte esencial del camino de eventos que conducen a las enfermedades metabólicas (77). Ampliamente aceptado que las especies reactivas de oxígeno (ROS) no solamente juegan un papel importante en la fisiología sino también contribuyen en la disfunción celular y tisular. Una importante clase de ROS es la NOX familia de la NADPH oxidasa. *Una inapropiada activación de enzimas NOX* puede dañar el hígado y células beta pancreáticas. El *daño en las células beta* se piensa implicado en *glucolipotoxicidad y de este modo conducir a la progresión del Mets a la diabetes tipo 2* (78).

El *síndrome metabólico se ha asociado a cambios en la microvasculatura retiniana*: usando criterio de IDF, el aumento del diámetro de cintura se ha asociado con ensanchamiento del diámetro venular y retinopatía. En la población del estudio ARIC, usando criterio de NCEP – ATP III, asocian con estrechamiento arteriolar focal y generalizado y muescado arteriovenoso (79).

Factores de riesgo de desarrollo – progresión de la retinopatía diabética:

Referenciamos los estudios expuestos al principio del texto, así como en el libro adjunto, y poster asociativo (80)(81).

Objetivo principal

Basándonos en los estudios internacionales en los que se establece que falta por realizar un estudio con baja dosis de AAS y demostrar su eficacia, decidimos la realización del estudio PTARD (Programa Terapéutica Aspirina en la Retinopatía Diabética) hipotetizando la efectividad de la medicación antiagregante plaquetaria, (AAS a dosis 200 mg / día), y se planteó con el objetivo de:

- Valorar la efectividad de la medicación antiagregante plaquetaria, en la detención de la evolución de la Retinopatía Diabética, (enlentecimiento de la evolución), hipotetizándose una nueva indicación de AAS a dosis de 200 mg / día.

Objetivos secundarios de nuestro estudio

Dentro de los propósitos de nuestro estudio se planifica secundariamente:

- 1) *Identificar los factores que puedan representar un riesgo específico de empeoramiento en la progresión de la retinopatía diabética y las características inherentes. Valorar factores de riesgo según:*
 - Grado de retinopatía.
 - Variables analíticas.
 - Mets, valoramos prioritariamente en nuestro estudio el *carácter asociativo oftalmológico con las características sistémicas* de nuestros pacientes, por lo que asociamos estadísticamente, la patología retiniana con las variables sistémicas y analíticas que se fueron recogiendo a lo largo de todo el seguimiento, en un intento de definir características de riesgo, y establecer medidas preventivas, orientadas a un mejor control de nuestros pacientes diabéticos. Valoramos las características del Síndrome Metabólico inherente a la patogenia de los pacientes diabéticos.
 - Sexo.
 - Tipo de tratamiento antidiabético.
 - Variables oftalmológicas.
 - En este mismo apartado: *identificar si estos factores adicionales son influenciados por el tratamiento Adiro 200 mg/día, así como valoración del criterio evolutivo.*
- 2) Identificar factores asociados con el *riesgo de pérdida visual*, valorándolo a través del *criterio EURODIAB*, creado para el diseño de este estudio.
- 3) Evolución.

Material y métodos

A. Diseño y procedimientos del estudio

1. Estudio PTARD: tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.

El estudio PTARD (programa terapéutica aspirina en la retinopatía diabética), es un ensayo clínico, estudio prospectivo, aleatorizado (randomizado), que se incluye en el concepto de;

--- *ensayo clínico en fase IV*, cuya finalidad es valorar la efectividad de la medicación antiagregante plaquetaria, (AAS a dosis 200 mg / día) en la evolución de la Retinopatía Diabética, o bien, si esta ejerce su función en el enlentecimiento de la evolución de la misma, hipotetizándose una nueva indicación de AAS a dosis de 200 mg / día, en la valoración de los distintos grados de la Retinopatía Diabética.

--- Ensayo clínico *unicéntrico* (realizado por un único investigador, en un único centro hospitalario, el Hospital Universitario Insular de las Palmas de G.C.), *controlado*, de *grupos paralelos*, *abierto o no ciego*, y con el objetivo inicial: *estudio piloto*.

2. Descripción del tratamiento.

--- De este modo, un grupo de pacientes fue asignado con AAS 200 mg / día, asignándose al azar, ADIRO 200, eligiéndose este, al estar incluido entre los fármacos administrados por la Seguridad Social (organismo responsable de la medicina pública en España). A este grupo de pacientes los denominamos como *grupo Adiro*.

Los pacientes asignados a este grupo, con tratamiento de algún otro antiagregante, se procedió a un "periodo de lavado" antes de la inclusión del tratamiento con Adiro 200.

--- Otro grupo de pacientes, no recibió ningún tratamiento, siendo asignado como *grupo control*.

A ambos grupos de pacientes se les especifica, la no asignación de ningún otro tratamiento comercializado para la retinopatía diabética, salvo decisión del *oftalmólogo hospitalario (OH)*, siendo obligatoria la comunicación de este nuevo tratamiento, al *oftalmólogo encargado de su seguimiento e investigador (OS)*, con el objetivo de incluirlo en la valoración del paciente.

Dentro del *procedimiento de aleatorización*, se procede de este modo, a la asignación en un 50% aproximadamente de los pacientes, de AAS 200 mg / día, alternativamente asignados en el momento de la entrevista-exploración basal de los pacientes.

La aleatorización de los pacientes de este estudio implica, la *aleatorización de cualquier lugar geográfico del total del área sur de la isla de Gran Canaria*, zona que abarca la asistencia hospitalaria del centro mencionado.

PTARD ha tenido una fase de desarrollo, periodo de seguimiento, comprendida entre los años 1994-1999, ambos incluidos. El periodo de seguimiento de estos pacientes con Retinopatía Diabética implicaba un seguimiento exhaustivo de su patología.

Los pacientes atendidos por su oftalmólogo hospitalario (OH) oftalmólogo trabajador del hospital, son posteriormente revisados cada 4-6 meses por el oftalmólogo investigador (OS), en horario extralaboral.

3. Descripción de la muestra

El nº de personas que aporta el estudio PTARD es de 105 pacientes, siendo reclutados durante 6 meses, y cumpliendo todos los pacientes asignados al tratamiento una duración de al menos 5 años, periodo considerado como finalizado el estudio y momento en el cual se realiza una última revisión del paciente.

Los pacientes asignados al ttº reciben una dosis única de Adiro 200 V.O. Siendo la medida de valoración de su cumplimiento las revisiones realizadas cada 4-6 meses.

Se mantuvieron en el seguimiento procediéndose a la consecuente valoración, *excluyéndose del análisis estadístico*:

- Pacientes que se les administra fármacos como *dobesilato de calcio ó pentoxifilina*, (no es admitida en ninguno de los dos grupos, para evitar efecto de factor de confusión), representando estos pacientes un porcentaje mínimo. En estos pacientes se valora el momento del estudio en que es introducido dicho ttº (introducido en último año, en los últimos 2 años).
- *Pacientes que con ttº Adiro al inicio del estudio, es retirado* por motivos varios, valorándose si este es retirado en último año, ó en últimos 2, 3 ó 4 años.
- *Pacientes sin ttº Adiro al inicio del seguimiento, lo incorporan*, valorándose si se realiza en último año ó en últimos 2, 3 ó 4 años.

Se valora asimismo, los tratamientos que llevan los pacientes y que pudieran tener efecto sobre la Retinopatía Diabética.

- Tratamientos antihipertensivos; betabloquantes, IECA, Calcioantagonistas, diuréticos, antiadrenérgicos.
- Ttº antidiabético al estudio basal, con insulina, antidiabéticos orales (ADO), cambio a lo largo del seguimiento de ADO a insulina.
- Tipo de ADO que lleva el paciente al estudio basal y final; Glibenclamida, Gliclacida, Glipizida, Metformina, Clorpropamida.
- Antilipémicos al estudio basal y final: Fibratos, e Inhibidores de la CºA Reductasa.

4. Selección de la muestra

Durante los primeros 6 meses de la selección, se procedió a la valoración – admisión aleatorizada de los pacientes que acudían a la consulta de Oftalmología del Hospital Universitario Insular de las Palmas de G.C. remitidos por su oftalmólogo de zona, tal que todos requerían una valoración clínico – hospitalaria. El oftalmólogo investigador valoró directamente a los pacientes, con asesoramiento del oftalmólogo encargado del paciente directamente (OH), decidiendo este la realización de las pruebas específicas, angiografía fluoresceínica (AFG), a los pacientes que lo necesitasen previo al tratamiento laser.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO: pacientes con RDNP Leve, RDNP Moderada, y RDNP Severa y RDP, en edades comprendidas entre 30- 70 años NIDDM.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO:

- ▶ Mujeres en estado gestacional.
- ▶ Glaucoma diagnosticado antes de comenzar el seguimiento.
- ▶ Degeneración macular asociado a la edad (DMAE), diagnosticado antes de comenzar el seguimiento.
- ▶ Patología retiniana.

- ▶ Pacientes con RDP avanzada: con hemorragia prerretiniana ó vítrea severa, desprendimiento traccional retiniano, glaucoma neovascular, ó ptisis bulbi. Así como pacientes con hemorragia vítrea ó prerretiniana dentro de las características de CAR.
- ▶ Pacientes con opacificación de medios, como pacientes con cataratas que motivase descenso de la AV.
- ▶ Pacientes con diabetes 2ª (hemocromatosis, pancreatitis...)
- ▶ Pacientes con retinopatía diabética pero que en el momento de la selección basal se encuentran en insuficiencia renal, hemodiálisis, ó a la espera de un trasplante renal.
- ▶ Son excluidos aquellos pacientes a los que se les asigna ticlopidina, al tener que abandonar dichos pacientes el grupo Adiro/no Adiro al que pertenecían inicialmente.
- ▶ Criterios de exclusión del tratamiento antiagregante; pacientes con antecedentes de ulcus gastroduodenal, antecedentes de alergia a los salicilatos, y pacientes con gastritis ó molestias abdominales con la ingesta de salicilatos y que tomen antiácidos aún sin verificar la causa.

Se procedió así, a una entrevista con el paciente y acompañante, en el que se procedió a informar sobre el objetivo del seguimiento: comparar la evolución clínica de un grupo de pacientes a los que se les asigna un tratamiento; AAS a dosis de 200 mg/ día, valorando asimismo, las comparaciones analíticas asociadas a la patogenia de la diabetes, que a efectos prácticos y para mayor entendimiento del paciente iba a ser un mero análisis clínico con:

- ▶ hemograma, bioquímica sanguínea; con valores de lípidos plasmáticos y magnesio, y
- ▶ analítica de orina; una muestra simple de la micción de primera hora, para el estudio de albuminuria y creatinina en orina.

Se les informó que el estudio implicaba ciertas incomodidades;

La centralización de analíticas y exploraciones oftalmológicas en un único centro, el centro hospitalario asignado, teniéndose que desplazar algunos pacientes desde 60 Km distancia de su domicilio, al centro concertado.

- ▶ la realización de las analíticas en el hospital en donde se les seleccionaría, lo que implicaba acudir al mismo, desplazándose desde su domicilio, en ayunas, para la realización dichas analíticas.
- ▶ visitas al Hospital, por las tardes, y fuera del horario laboral habitual, donde serían nuevamente valorados a la entrega de las analíticas realizadas.
- ▶ La incomodidad añadida, de tener que solicitar el turno para la realización de las analíticas solicitadas, en la fecha indicada por el investigador, lo que en la mayoría de los pacientes iba a implicar el tener que contar con una tercera persona, en general un familiar, que acudiera al Hospital por las mañanas a recoger la cita.

5. Seguimiento muestral

La clasificación inicial de los pacientes fue realizada en base a una valoración clínica oftálmológica estandar con dilatación pupilar, procediéndose a la exploración con lámpara de hendidura con lente Volkman de 60º y oftalmoscopia indirecta con lente 20 – 30 D. Se realizó básicamente a todos los pacientes una fotografía simple de fondo de ojo centrada en campo 2, así como en aquellos pacientes que lo requiriesen una AFG centradas en las 7 áreas descritas en la clasificación de Airline House.




La isquemia retiniana, así como el edema macular se constató clínicamente y mediante AFG.

La *severidad de la retinopatía fué clasificada acorde al estado del peor ojo*, en coordinación con estudios previos (82).


6. Datos clínico-angiográficos. Clasificación de los pacientes.

Se procedió a la clasificación de los pacientes según la clasificación de la retinopatía diabética basada en los estudios ETDRS (clasificación modificada) que exponemos en columna en lado izquierdo:

GRADACIÓN RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA

- RDNP LEVE  RETINOPATÍA DIABÉTICA DE FONDO
- ▶ Microaneurismas (Ma) aislados (1 – 4 cuadrantes (C).
 - ▶ Exudados duros aislados. Exudados algodonosos.
 - ▶ Hemorragias, puntiformes ó aisladas leves (1 – 4 C).
- RDNP MODERADA  RETINOPATIA DIABÉTICA
MODERADA PREPROLIFERATIVA
- ▶ Ma en mayor número con cualquiera de las siguientes:
 - ▶ Hemorragias moderadas (4 C).
ó hemorragias severa (más oscuras y extensas) (en menos de 4 C).
 - ▶ Arrosariamiento venoso (ArV) leve (1 C).
 - ▶ Alguna IRMA (anomalías microvasculares intrarretinianas) leve (1 – 4 C).
- RDNP SEVERA  RETINOPATÍA DIABÉTICA
PREPROLIFERATIVA
- ▶ Ma/Hemorragias (H) extensas y oscuras. (severa) (en 4 C) y asociación de esta con signos de RDNP moderada ó con alguna de las 2 siguientes.
 - ▶ ArV en al menos 2 C.
 - ▶ IRMA moderada ó extensa en al menos 1 C.
- RDNP MUY SEVERA
- ▶ Dos ó tres de los anteriores hallazgos.
 - ▶ O bien:
 - ArV en 4 cuadrantes.
 - IRMA moderadamente severa en 4 C.

GRADACIÓN RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

- RDP SIN CARACTERÍSTICAS DE  RETINOPATÍA DIABÉTICA
ALTO RIESGO (CAR) PROLIFERATIVA
- ▶ NVE < de $\frac{1}{2}$ áreas de disco, ó proliferación fibrosa sola
 - ▶ NVE \geq de $\frac{1}{2}$ área de disco y/o NVD menores de $\frac{1}{4}$ del área del disco
- RDP CON CARACTERÍSTICAS DE ALTO RIESGO
- ▶ Neovasos (NV) en el disco ó a menos de 1 diámetro de papila del disco óptico (NVD) \geq de $\frac{1}{4}$ del área del disco.
 - ▶ NVD de menor tamaño con hemorragia vítrea ó perretiniana.

- ▶ Neovasos en cualquier otro punto de la retina (NVE) mayores de ½ área de disco con hemorragia vítrea ó prerretiniana.
- ▶ Hemorragia prerretiniana ó vítrea y NV visibles ó supuestamente ocultos por las hemorragias (83).

RDP AVANZADA

Hemorragia prerretiniana/hemorragia vítrea que no permite valorar neovasos (muy severa), desprendimiento traccional de retina, glaucoma neovascular, ptisi bulbi.

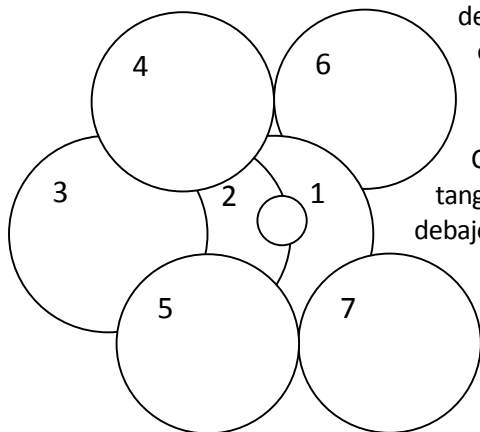
Quedando los pacientes, a efectos prácticos de nuestro estudio para el estudio estadístico, clasificados en RDNP leve, RDNP moderada, RDNP severa-RD proliferativa (incluyendo este último grado: severa, muy severa, y proliferativa con/sin signos de alto riesgo). A efectos prácticos de nuestro estudio estadístico incluimos el edema macular en la gradación retiniana correspondiente a cada estadio, quedando excluidos del estudio aquellos pacientes en los que se observó afectación macular exclusivamente. Los *criterios diagnósticos para la retinopatía diabética a nivel internacional, utilizada ampliamente en los estudios americanos (ETDRS, Wisconsin) es la clasificación modificada de los criterios de Airline House*, según la cual, valora los niveles de severidad de la retinopatía diabética, aportando los datos de prevalencia del estudio de Wisconsin para una población de pacientes diabéticos diagnosticados a la edad de 30 años ó mayor.

	Nivel de severidad de retinopatía	Prevalencia. (%)
10	No retinopatía.....	45.6
20	Microaneurismas solamente.....	16.4
35	Leve NPDR.....	12.3
43/47	Moderada/Moderadamente severa NPDR	16.1
53	Severa NPDR	0.8
60/65	Leve/Moderada PDR.....	5.4
70	Alto riesgo de PDR	2.0
90	no puede ser evaluado	1.5

Siendo, NPDR= retinopatía diabética no proliferativa, y PDR= retinopatía diabética proliferativa. La calificación de no poder ser evaluado, corresponde en el WESDR Study para una población de comienzo mayor, pacientes con opacidad de medios, pobre cooperación, u otras razones, tal que la calidad de las fotografías fundoscópicas son demasiado pobres para ser evaluadas (84).

La NPDR, entidad clínicamente definida por ETDRS en 1991, ha reemplazado a la retinopatía diabética preproliferativa definida a lo largo del estudio DRS (Diabetic Retinopathy Study) (85).

La *clasificación modificada de Airline House*, utiliza para la evaluación de la retinopatía diabética la demarcación de la retina en 7 áreas, evaluando en cada una de estas, las lesiones de la retinopatía diabética. El campo 1 se encuentra centrado en el disco óptico, el campo 2, en la mácula.



Campo 3, es temporal a la mácula. Campos 4-7 son tangenciales a una línea horizontal pasando por encima y por debajo del disco óptico y con una línea vertical pasando a través de su centro.

En la gráfica expresada anteriormente, siendo el ojo derecho, le correspondería:

- Campo1: Disco óptico.
- Campo2: Mácula.
- Campo3: Temporal a mácula.
- Campo4: Supero – temporal
- Campo5: Inferior – temporal.
- Campo6: Superior – nasal.
- Campo7: Inferior – nasal (84).

Los términos comunmente usados en el estudio ETDRS, y que describimos a continuación son los siguientes.

- A. Edema macular: engrosamiento retiniano dentro de un diámetro papilar del centro de la mácula; y/o exudados duros (\geq fotografía estandar 3) [fotografía estandar de 30º de campo centrada en el centro de la mácula (campo 2)], dentro de un diámetro papilar del centro de la mácula.
- B. Edema macular clinicamente significativo (EMCS), engrosamiento retiniano cercano ó dentro de 500 micras del centro de la mácula; y/o exudados duros cercanos ó dentro de 500 micras del centro de la mácula, si está asociado con engrosamiento de la retina adyacente; y/o zona ó zonas de engrosamiento retiniano de al menos un área de disco de diámetro en tamaño, al menos parte del cual se encuentre dentro de un diámetro papilar del centro de la mácula.
- C. R.D.N.P. leve. Al menos, la existencia de un microaneurisma, y por definición, no incluidos en D,E,F u otros grados siguientes a G.
- D. R.D.N.P. moderada. Hemorragias y/o microaneurismas mayor ó igual que la fotografía estandar 2A; y/o exudados blandos, tortuosidad venosa, ó IRMA definitivamente presentes; y por definición, no incluidos en E,F, ó en grados siguientes a G.
- E. R.D.N.P. severa. Exudados blandos, tortuosidad venosa, e IRMA definitivamente presentes en al menos dos de los campos 4 al 7 ó 2 de las 3 lesiones previas presentes en al menos 2 de los campos del 4 al 7, y hemorragias y microaneurismas presentes en estos 4 campos, igualando ó excediendo a la foto estandar 2A en al menos 1 de ellos; ó IRMA presentes en cada uno de los campos 4 al 7 e igualando ó excediendo fotografía estandar 8A en al menos dos de ellas; y por definición, no incluidos en F ó posteriores a G.

- F. Retinopatía Proliferativa temprana: (retinopatía proliferativa sin los signos característicos de alto riesgo DRS). Neovasos; y por definición, no incluidos en clasificación posterior a G.
- G. Retinopatía Proliferativa de Alto Riesgo: (retinopatía proliferativa con signos característicos de alto riesgo DRS). Neovasos cercano a un diámetro de disco ó dentro del centro del disco óptico (NVD), mayores ó igual de fotografía estandar 10ª (cerca de ¼ a 1/3 área de disco), con/sin hemorragia prerretiniana ó vítrea; ó hemorragia vítrea y/o prerretiniana acompañada por neovasos, tanto NVD menor de fotografía standar 10A ó neovasos en otra parte (NVE) mayores ó igual de ¼ área de disco.
- H. Retinopatía menos severa.
- I. Retinopatía más severa. Severa no proliferativa ó temprana retinopatía no proliferativa (Early no Proliferative Retinopathy).
- J. Severa pérdida visual. Agudeza visual menor de 5/200 en dos visitas de seguimiento seguidas (con intervalos de cada 4 meses).
- K. Moderada pérdida visual. Pérdida de 15 ó más letras entre la visita basal y el seguimiento, equivalente a “doubling of the initial visual angle” (20/20 a 20/40, ó 20/50 a 20/ 100) (44).
- Expresamos a continuación la clasificación angiográfica utilizada para la valoración de nuestros pacientes:

VALORACIÓN ANGIOGRÁFICA DEL ESTUDIO DE FONDO DE OJO (FO);

- MACULAR: Edema macular (EM) Focal – Multifocal/ Difuso/ Quístico
- PERIFERÍA
 1. ISQUEMIA
 2. PROLIFERACIONES

VALORACIÓN DE ISQUEMIAS PERIFÉRICAS

- | | |
|------------|--|
| Grado I. | Pequeña oclusión, menor de 1/2 diámetro papilar. |
| Grado II. | Focos isquémicos sueltos.
Isquemia que abarca de 1-5 diámetros papilares. |
| Grado III. | Isquemia confluyente predominante en 1 cuadrante, abarca un área de 1-5 diámetros papilares. |
| Grado IV. | Isquemia en los 4 cuadrantes. |
| Grado V. | Isquemia en toda la retina.
Respetar arcadas temporales solamente. |

VALORACIÓN TIPO DE NEOFORMACIÓN.

- Retinopatía preproliferativa
- Retinopatía proliferativa
 - Proliferaciones en papila
 - Proliferaciones papilovítreas
 - Proliferaciones peripapilares (86).

Tabla de correspondencias visuales

En nuestro estudio se realizó en escala decimal y en escala logarítmica, observándose una total correspondencia (tabla 3).

Decimal	Logarítmica	Americana	
10/10	1	20/20	
8/10	0.8	20/25	
6/10	0.6	20/30	
5/10	0.5	20/40	
4/10	0.4	20/50	
3/10	0.3	20/70	
	0.25	20/80	
2/10	0.2	20/100	
	0.16	20/125	
1/10	0.1	20/200	
1/20	0.05	20/400	Lee 1/10 a 2,5m
1/40	0.025	20/800	Lee 1/20 a 2,5m
1/50	0.02	20/1000	C. dedos a 1m
1/100	0.01	20/2000	C. dedos a 30cm
1/200	0.005	20/4000	Mov. mano
<1/200	<0.005	<20/4000	Percibe luz

(Tabla 3)

El seguimiento muestral, implicaba citar los pacientes para control de fondo de ojo (FO), y solicitar nuevas analíticas en periodos comprendidos de 6 meses por un *periodo total de seguimiento de 5 años*. La valoración final se realizaría al término del periodo de tiempo indicado, indicándoseles la posibilidad de alguna prueba complementaria en periodo seguimiento – final, a criterio del oftalmólogo hospitalario, atendiendo exclusivamente a criterios clínicos oftalmoscópicos.

El seguimiento analítico se realizó a lo largo de 3 años de seguimiento, continuándose el seguimiento clínico por periodo de 2 años más, completándose por tanto 5 años de seguimiento clínico-oftalmoscópico.

Los pacientes comprendieron los objetivos del estudio, se les explicó que el AAS a dicha dosis era ampliamente utilizado por cardiólogos, neurólogos e internistas con el objetivo de protección: disminuir el riesgo trombóticos al inhibir la agregación plaquetaria. Por tanto, explicándoseles que no estaba demostrado su eficacia a nivel de la prevención de los eventos trombóticos en la retina, ni en la detención de la evolución de la retinopatía diabética, si bien este era nuestro objetivo, el intentar demostrar su eficacia en esta patología, en la *detención de la evolución de los distintos grados de la retinopatía diabética, ó en el enlentecimiento de la progresión de la misma en mayor grado que si el paciente no recibiera esta medicación*. Los pacientes que consintieron en el seguimiento fueron aleatorizadamente asignados al tratamiento, ó a no tomarlo según les asignaba el investigador.

7. Información a los pacientes. Valoración.

A los pacientes se les entregó una hoja informativa de la patología brevemente, explicativa del objetivo del estudio, que a modo de *consentimiento informado* introducía los criterios del trabajo y objetivos.

Se señala el tiempo de duración del seguimiento, durante el cual se realizarían los análisis complementarios y exploración de FO.

Se acuerda con el paciente que estas analíticas le serían devueltas para entregárselas a su endocrinólogo, ó bien incorporadas en su Historia Clínica en aquellos pacientes que eran llevados en el mismo Hospital.

Asímismo, los pacientes que precisan en el momento de consulta de una valoración por otros especialistas, se les comunica que se procedería a realizarse una *interconsulta intrahospitalaria para su atención con la mayor brevedad*, de la patología que así lo cuestiona.

Se comunica a los pacientes que los que van a tomar el tratamiento, no pueden tomar otro antiagregante, y si por criterio de otras especialidades requieren otra medicación que sustituya a la administrada en este estudio, le sea comunicado al investigador, para la notificación y valoración posterior dentro de los criterios del estudio.

Los pacientes pudieron hacer todas las preguntas que consideraron oportunas, así como sus acompañantes, siendo en todo momento debidamente informados.

Queda patente en todo momento el carácter voluntario de la participación en el estudio, así como la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento y sin tener que dar explicaciones.

Se le informa al paciente de:

- a) los beneficios esperados para él y para los pacientes diabéticos en general,
- b) de las contraindicaciones de la ingesta del fármaco.
- c) así como de los posibles acontecimientos adversos, de los posibles efectos secundarios.
- d) se les informa que seguirían tratamiento de la retinopatía diabética acorde a la evolución de la misma según criterio hospitalario, el principal tratamiento de la retinopatía diabética, a partir del grado RDNP severa, es el tratamiento laser, (los actuales fármacos antiangiogénicos se encontraban en fase III FDA) y que este sería el tratamiento de los pacientes que así lo requiriesen con un criterio unificado, no obviando la necesidad de realizar otras pruebas complementarias, como AFG, si lo requieren a lo largo del seguimiento, así como cualquier tratamiento que precisen a criterio de su médico oftalmólogo según las características clínicas y carácter evolutivo de su retinopatía diabética.

Es a lo largo del seguimiento de estos pacientes, cuando se comienza a introducir la cirugía de cristalino mediante facoemulsificación, siendo en inicios de este estudio la técnica extracapsular la predominante, no disponiendo de OCT.

Se les comunica el carácter confidencial de la información, meramente restringido al médico investigador encargado de llevar el estudio PTARD.

Se le informa del nombre del médico encargado de su seguimiento, lugar de trabajo, y teléfonos del médico investigador del estudio PTARD, pudiendo localizarle en cualquier momento, para lo cual se le adjunta en la hoja de consentimiento informado e informativa de los teléfonos de localización, para cualquier consulta ó duda. Queda patente desde este momento la conexión con el paciente.

8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

Variable principal de valoración:

En un ensayo clínico generalmente existen diversas variables de valoración, variables independientes, así como una variable dependiente, variable criterio, que centra nuestro objetivo.

En nuestro estudio la variable dependiente es la variable CHANGE ó cambio, en la que valoramos la evolución de los pacientes respecto del estadio inicial tras 5 años de seguimiento. CHANGE la subclasificamos en aquellos pacientes que permanecen en el mismo estadio, evolución de RDNP leve a RDNP moderada, RDNP moderada a RDNP severa, RDNP leve a RDNP severa-RD proliferativa, RDNP severa-RD proliferativa (*dentro de este subgrupo, el cambio de severo a proliferativo y dentro de este evolución sin/con CAR). Procedemos posteriormente a una recodificación de CHANGE (CAT) en permanece, RDNP leve evoluciona a RDNP moderada, leve ó moderada evoluciona a RDNP severa-RD proliferativa, RDNP severa-RD proliferativa con las características expuestas *.

Una nueva recodificación (C) nos aporta la valiosa información de que los pacientes permanezcan en el mismo estadio ó evolucionen.

Variables independientes:

Las variables independientes las exponemos a continuación:

VARIABLES OFTALMOLÓGICAS

(Todas las variables oftalmológicas han sido valoradas individualmente, así como conjuntamente AO)

AGUDEZA VISUAL BASAL (AVB).

AGUDEZA VISUAL EN EL ESTUDIO FINAL (AVF).

Valoración separada AO en ambas variables

AGUDEZA VISUAL NO NUMÉRICA ESTUDIO BASAL Y EN ESTUDIO FINAL.

- Menos de 0.1= 0.05
- Cuenta dedos = 0.02
- Movimiento de manos = 0.005

- Percibe luz ≤ 0.005 ; para nuestro estudio aplicamos el valor 0.001.
- Amaurosis = 0

DESCENSO DE AGUDEZA VISUAL POR CATARATAS EN ESTUDIO FINAL.

Valoración independiente AO.

PÉRDIDA VISUAL EN EL ESTUDIO FINAL.

PRESIÓN INTRAOCULAR BASAL.

Valoración independiente AO

CATARATAS

- No operado.
 - Operado inicio estudio basal.
 - Operado en el seguimiento.
 - Espera cirugía en el estudio final
- Valoración AO e independientemente.

LASER PREVIO AL SEGUIMIENTO.

- No
- Si, focal
- Si, en programa de panfotocoagulación.
- Panfotocoagulación realizada al inicio del estudio

LASER A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

- No
- Si, focal.
- Fotocoagulación parcial.
- Si, en programa de panfotocoagulación.
-

RUBEOSIS IRIS ESTUDIO BASAL.

RUBEOSIS IRIS ESTUDIO FINAL.

Valoración AO e independientemente.

MIOPÍA.

- No
- Hasta 1.2 dioptrías.
- De 1.2 hasta 2.5 dioptrías.
- De 2.5 hasta 5 dioptrías.
- De 5 a 7 dioptrías.
- Mayor de 8 dioptrías.

Valoración AO e independientemente.

TRATAMIENTO ANTIGLAUCOMATOSO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO.

Por definición, fueron excluidos de la incorporación al estudio aquellos pacientes con tratamiento antiglaucomatoso en el estudio basal. Los pacientes que lo precisaron a lo largo del mismo, no fueron excluidos, incluyéndose como variable.

OPERADO DE GLAUCOMA.

Realiza la valoración por separado de AO.

Incluye pacientes operados de glaucoma a lo largo del seguimiento. Por definición, sin glaucoma en el estudio basal.

MICROANEURISMAS Y/O MICROHEMORRAGIAS.

- Microaneurismas sólo.
- Microaneurismas y/o microhemorragias.

Esta variable se valora específicamente en pacientes con retinopatía leve, no se valora en las moderadas y severas aisladamente.

Valoración AO e independientemente

EXUDADOS DUROS ESTUDIO BASAL.

EXUDADOS DUROS ESTUDIO FINAL.

- No
- Dispersos y aislados.
- Afectando mácula.
- Gran afectación macular (parcial ó total oclusión macular).

Valoración AO e independientemente

EDEMA MACULAR ESTUDIO BASAL.

EDEMA MACULAR EN EL SEGUIMIENTO.

EDEMA MACULAR CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO (EMCS) ESTUDIO FINAL.

Son variables binarias.

PAPILA EN EST. FINAL.

Variable binaria

VALORACIÓN ISQUEMIAS PERIFÉRICAS EN GRADOS SEGÚN AFG BASAL AO.

- Grado I.
- Grado II.
- Grado III
- Grado IV.
- Grado V.

ISQUEMIAS PERIFÉRICAS SEGUIMIENTO.

ISQUEMIAS PERIFÉRICAS ESTUDIO FINAL.

Valoración AO e independientemente.

GLAUCOMA NEOVASCULAR EN EL SEGUIMIENTO.

Incluye pacientes que desarrollaron glaucoma neovascular en el seguimiento.

GRADO DE RDNP SEVERA EN EL ESTUDIO BASAL.

- Severa.
- Muy severa.

GRADO DE RD PROLIFERATIVA BASAL

- Proliferativa sin signo de alto riesgo.
- Proliferativa con signo de alto riesgo.

HEMOVÍTREO EN EL SEGUIMIENTO.

HEMOVÍTREO EN EL ESTUDIO FINAL.

- En una ocasión.
- Hemovítreo producido en más de una ocasión. (de repetición).
Añadimos una nueva variable con valoración de ambas (seguimiento y al estudio final).

VITRECTOMÍA BASAL.

Vitrectomía basal, incluye pacientes con vitrectomía previa al inicio del estudio.

VITRECTOMÍA EN EL SEGUIMIENTO.

- vitrectomía en una ocasión
- vitrectomía más de una vez.
- vitrectomía previa al inicio del estudio.

VITRECTOMÍA EN EL ESTUDIO FINAL.

- En una ocasión.
- Vitrectomía en más de una ocasión.

Vitrectomía en el estudio final, incluye pacientes que esperan vitrectomía en el estudio final.

TROMBOSIS VENOSA ESTUDIO FINAL.

No se incluyó ningún paciente con trombosis venosa al estudio basal.

AGUJERO MACULAR ESTUDIO FINAL.

No se incluyó ningún paciente con AM en el estudio basal.

MEMBRANA EPIRETINIANA–SUBMACULAR ESTUDIO FINAL.

No se incluyó ningún paciente con esta patología en el estudio basal.

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD ESTUDIO FINAL (DMAE).

No se incluyó ningún paciente en el estudio basal con DMAE.

DESCENSO DE AGUDEZA VISUAL POR CATARATAS EN EL ESTUDIO FINAL.

PÉRDIDA VISUAL AL FINAL DEL ESTUDIO.

Porcentaje de pérdida visual respecto de la inicial. Incluye valoración por separado de AO en el estudio final.

RETINOPATÍA HIPERTENSIVA Y DIABÉTICA A LA VEZ.

Valora la coexistencia de ambas patologías.

GRADO

Grado de retinopatía (RDNP leve, RDNP moderada, RDNP severa, RDP).

TIPO

Combinación de las variables GRADO y GRUPO, a los pacientes de los distintos grados de retinopatía se les asigna ó no, el tratamiento con Adiro.

CRITERIO EURODIAB.

Criterio originario en nuestro estudio para definir la pérdida visual corregida para catarata, miopía, DMAE, Agujero Macular, Hemovítreo.

Cada paciente es asignado a un nivel determinado *según el mejor ojo*.

- No deterioro visual
- Reducción de AV de 1 a 0.6
- Descenso AV $\leq 50\%$, "doubling of the visual angle".

Válido cuando no existe AV ≥ 1.25 .

Variables Analíticas

Glóbulos rojos (GR), hematocrito (HT^º), hemoglobina (Hb), plaquetas, fibrinógeno, leucocitos, neutrófilos, HDLc, LDLc, colesterol total, triglicéridos, creatinina, magnesio, glucemia, Hemoglobina glicosilada, Hemoglobina Hb A1C, Albuminuria, Creatinina en orina, Cociente.

Asímismo, fueron determinadas como valor normal/ patológico, originando de este modo una nueva serie de variables.

Variables asociadas con tratamientos y patología sistémica

GRUPO.

Variable en la que quedan asignados los pacientes en grupo con Adiro, grupo sin Adiro.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ESTUDIO BASAL.

- No
- Si
- No sabe
- Descontrolada

Implica la existencia de HTA previa a la incorporación en el estudio del paciente.

TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA SEGUIMIENTO

TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA SEGUIMIENTO

Incluye los valores medios de la tensión arterial sistólica y diastólica a lo largo del seguimiento. Los pacientes aportan la TAsis/TAdia de registro ambulatorio. Se han tomado medidas sucesivas, con controles inclusive en pacientes constatados como normotensos.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.

TT1= Tratamiento con Beta Bloqueantes

TT2 = Tratamiento con Inhibidores del Enzima Conversor de la Angiotensina. IECA.

TT3 = Tratamiento con Calcioantagonistas.

TT4 = Tratamiento con Diuréticos.

TT5 = Tratamiento con Antiadrenérgicos.

Los distintos tipos de tratamiento antihipertensivo son valoradas como variables independientes en todos los pacientes, representando se este modo una variable binaria. Implica el *tratamiento antihipertensivo que ha llevado el paciente antes de su incorporación en el seguimiento*. Siendo valoradas *así mismo al estudio final, como mantenimiento del tratamiento a lo largo del seguimiento*.

TRATAMIENTOS CON ANTIDIABÉTICOS.

TT DIAB1 = paciente en tratamiento con insulina.

TT DIAB 2 = paciente en tratamiento con antidiabéticos orales. (ADO).

TT DIAB 3 = paciente que a lo largo del seguimiento *cambia de tratamiento ADO a insulina*.

TTT DIAB 4 = Paciente que en estudio *basal no lleva tratamiento, si lo ha llevado previamente*.

Los distintos tipos de tratamiento antidiabéticos son valorados como variables independientes en todos los pacientes, representando de este modo una variable binaria. Implica el tipo de tratamiento antidiabético que ha llevado el paciente antes de su incorporación al estudio, así como una nueva valoración si este cambia a lo largo del mismo.

INSULINA.

Variable que recoge la dosis de insulina en el momento de su incorporación al estudio, y al finalizar el mismo.

PESO

Peso del paciente en el momento de su incorporación al estudio. Se valora sólo en aquellos pacientes en tratamiento con insulina.

TRATAMIENTO CON ADIRO.

ADIR 1 = *introduce Adiro*, sin estar en tratamiento al principio del seguimiento.

ADIR 2 = *retira el Adiro*, estando en tratamiento al principio del seguimiento.

Ambas variables valoran respectivamente;

- Igual al estudio previo.
- Añade / quita Adiro en el último año.
- Añade / quita Adiro en los últimos 2 años.
- Añade / quita Adiro en los últimos 3 años.
- Añade / quita Adiro en los últimos 4 años.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AL INICIO DEL ESTUDIO (ACV).

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AL FINAL DEL ESTUDIO.

Valora la existencia de ACV constatado clínicamente al inicio y final del seguimiento respectivamente.

Variable binaria. Por ejemplo.

Paciente nº 5;

ACV = 1. ACV2 = 1; paciente que al ser incorporado en el estudio inicial había padecido un ACV que repitió a lo largo del seguimiento.

CARDIOPATÍA AL INICIO DEL ESTUDIO.

CARDIOPATÍA EN EL SEGUIMIENTO – ESTUDIO FINAL

- No
- Hipertrofia ventricular secundaria a hipertensión arterial.
- Cardiopatía isquémica
- Infarto de miocardio.

Se valora en CAR2 la existencia de cardiopatía isquémica según el diagnóstico clínico y/o tratamiento valorado en el estudio final. Valoración constatada en la Hª clínica del paciente.

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA ESTUDIO BASAL

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA SEGUIMIENTO – ESTUDIO FINAL

Implica la valoración clínica de la afectación en extremidades inferiores en el momento de incorporarse en el estudio y a lo largo del seguimiento-estudio final respectivamente. Valoración constatada en la H^a clínica de cada paciente.

NEUROPATÍA DIABÉTICA ESTUDIO BASAL

NEUROPATÍA DIABÉTICA SEGUIMIENTO-ESTUDIO FINAL

Variable binaria. Implica la existencia de neuropatía clínica en el momento de la incorporación del paciente en el estudio y a lo largo del seguimiento – estudio final respectivamente. Valoración constatada en la H^a clínica de cada paciente.

NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTUDIO BASAL

- No
- Microalbuminuria.
- Macroalbuminuria.

Valorada en la analítica de cada paciente respectiva al momento de la incorporación en el estudio. Por definición, fueron excluidos del estudio aquellos pacientes en situación de diálisis, trasplante, renal en el momento de incorporación al estudio.

NEFROPATÍA DIABÉTICA SEGUIMIENTO-ESTUDIO FINAL

- No
- Microalbuminuria.
- Macroalbuminuria.
- Paciente en tratamiento diálisis.

Todas las valoraciones clínicas de las complicaciones sistémicas incluidas en nuestras variables se encontraban constatadas en la Historia Clínica de nuestros pacientes. *Se incluye en la valoración las analíticas basales*, recordando que en el seguimiento fueron realizadas con una periodicidad de 4-6 meses, según se fueron citando a los pacientes y según la capacidad de los mismos de acudir a la cita.

Se realiza asimismo una recodificación de esta variable, con la valoración de microalbuminuria, macroalbuminuria, paciente en tratamiento diálisis.

ANEMIA AL ESTUDIO BASAL, SEGUIMIENTO, ESTUDIO FINAL.

La variable en el seguimiento, valora según el nº de analíticas con anemia (1-2, 3-4, 5-7 analíticas con anemia). Origina una nueva variable en el estudio estadístico como binaria.

TIPO DE ANTIDIABÉTICO ORAL

- Glibenclamida, gliclacida, glipizida, metformina, clorpropamida.

Se valora el tipo de ADO llevado por los pacientes con este ttº al estudio basal y final (pacientes que han mantenido el tratamiento a lo largo del seguimiento).

TIPO DE ANTILIPÉMICO

- Fibratos, Inhibidores de la CºA Reductasa.

Tipo de antilipémico llevado por los pacientes al estudio basal y final.

OTROS TRATAMIENTOS OFTALMOLÓGICOS.

- Pentoxifilina, Dobesilato de calcio.

Pacientes que el oftalmólogo hospitalario les ha asignado dicho tratamiento. Se valora en función del tiempo en que se ha incorporado, como fármaco introducido en último año, últimos 2 años.

Variables personales de hábito y sociales

EDAD DIAGNÓSTICO.

Edad del paciente en el momento de diagnóstico de la diabetes.

SEXO. Hombre, mujer.

EDAD BASAL.

Edad del paciente en el momento de incorporarse al estudio (en el estudio basal).

DURACIÓN DE LA DIABETES.

Duración de la diabetes (en años) de cada paciente en el momento de incorporarse al estudio.

HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES.

- No
- DMNID en familiares de primer grado.
- DMID en familiares de primer grado.

- Si, en familiares de 2º grado.

STATUS EDUCACIONAL-SOCIOECONÓMICO.

- No lee, no escribe.
- Lee.
- Lee y escribe.
- Tiene estudios primarios.
- Tiene estudios secundarios.
- Estudios superiores.

EXFUMADOR.

- Menos de 10 cigarrillos al día.
- Menos de 20 cigarrillos al día (un paquete diario).
- Más de un paquete al día.
- Fumador actual.

El último marcador lo tenían solo 3 pacientes (Pacientes nº1, 3 y 15).

TIEMPO QUE FUMÓ EN AÑOS.

EXBEBEDOR.

Variable binaria. Ningún paciente del estudio era bebedor en el momento de la incorporación al mismo.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA.

- Se la hacen habitualmente.
- No sabe lo que es.
- No se la hacen.

Intenta esta variable apreciar el conocimiento del paciente sobre el control de su enfermedad.

NO REVISADOS EN EL ESTUDIO FINAL.

- No localizado.
- Imposible traslado.
- Deceso.

La imposibilidad de traslado es motivado por incapacidad del paciente, en general por agravamiento de la enfermedad con severas complicaciones sistémicas.

9. Definiciones

- Diabetes Mellitus: Concentración de glucosa plasmática ≥ 7 mmol/L (ó 126 mg/dL) ó ≥ 11.1 mmol/L (ó 200mg/dL, 2 horas después de sobrecarga oral de 75 g de glucosa (87).
- Definición de HTA según criterio OMS:
HTA sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg.
- Definición de HTA según criterio NACEP – ATPIII:
HTA sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg.
- Duración de la diabetes fué definida por la historia personal, como el periodo entre el diagnóstico de la enfermedad y la edad que tenía el paciente al inicio del seguimiento.
- Control metabólico según European Diabetes Policy Group (Tabla – 4)(88):

Tabla – 4. Control metabólico	Valores en mg/dl				
	HbA1C (%)	Colesterol T	HDL colesterol	LDL colesterol	Tg
Riesgo microvascular	< 7.5	> 230	< 39	> 155	> 200
Riesgo macrovascular	> 6.5	185 – 230	39 – 46	115 – 155	150 – 200

- Descenso intensivo de glucemia = HbA₁C menor 6 %. (89) ó menor de 6.5 % (90). Tratamiento standar HbA₁C = 7.0 – 7.9 % (89).
- Intolerancia a glucose = según World Health Organization, nivel glucosa plasmática ≥ 5.3 mmol/L ≥ 95 mg/dl (91).
- Síndrome metabólico según criterio NCEP – ATPIII = definido como 3 ó más características de las siguientes, 1 –obesidad central de la cintura > 102 cm (varones) ó 88 cm (mujeres), 2 – HTA: TA $\geq 130/85$ mmHg, ó tratamiento farmacológico, 3 – niveles de HDL colesterol: < 40 mg/dl (varones) ó < 50 mg/dl (mujeres), 4 – Tg ≥ 150 mg/ dl, 5 – nivel de glucosa plasmática ≥ 110 mg/dl (91)(124).
- Mejor agudeza visual corregida (AV) siguiendo el criterio modificado del estudio ETDRS: Deterioro visual y severo deterioro visual definido como la mejor agudeza visual corregida para el mejor ojo de 20/40 (doubling of the visual angle) y 20/200 respectivamente (92).
- Criterio EURODIAB: criterio creado en nuestro estudio para valorar la pérdida visual corregido para cataratas, miopia, DMAE, Agujero macular, hemovítreo. Valoramos; primera categoría, no deterioro visual, segunda categoría, descenso de AV de 1 a 0.6, tercera categoría, descenso de AV \geq del 50 %. Ningún paciente parte de AV 1.25. Como hemos comentado previamente, *valoramos el mejor ojo*, acorde a estudios ETDRS.
- Evolución, *evaluando el ojo con peor grado*. (ojo con peor grado en la evaluación inicial, para grado, criterio evolución , acorde a la clasificación expuesta en pag 40 – 41.

Estudio de laboratorio

- Valores de referencia analítica: *Gr* (hombres $4.5 - 5.30 \times 10^6 / \text{mm}^3$, mujeres $4.10 - 5.10 \times 10^6 / \text{mm}^3$), *Ht*^o (Hombres 37 – 49 %, mujeres 36 – 46 %), *Hb* (hombres 13 – 18 g/dl, mujeres 12 – 16 g/dl), *Plaquetas* ($140 - 400 \times 10^3 / \text{mm}^3$), *Fibrinógeno* (203 – 472 mg/dl) el fibrinógeno fué realizado en ACL advance Instrumentation Laboratory Company – Lexington, MA 02421 – 3125 (USA).
- Valores de referencia bioquímicos: HDL (40 – 60 mg/dl), LDL (inf 155 mg/dl), Colesterol Total (120 – 200 mg/dl), Triglicéridos (35 – 150 mg/dl), Creatinina (0.4 – 1 mg/dl en mujeres, 0.6 – 1.2 mg/dl en hombres), Magnesio (1.58 – 2.55 mg/dl), Glucemia (75 – 120 mg/dl), Hemoglobina glicosilada (5.2 – 7.7 % Hb total), HbA_{1c} (4.6 – 6.4 % Hb total), Albuminuria (20 – 200 microgramos /min), Cociente (corrección albuminuria para el valor de creatinina, valor normal de 0 – 30).
- Estas analíticas fueron realizadas cada 4 – 6 meses por un periodo de 3 años, sintetizándose en analíticas al estudio basal, seguimiento, estudio final.
- Excreción urinaria de albúmina (UAE), fue medido para los pacientes individualmente cada 4 – 6 meses, consistiendo en medición de orina de 1^a hora de la mañana. Los pacientes fueron instruidos de abstenerse de realizar ejercicios extenuantes antes de la recogida de la muestra simple de orina.

Los pacientes fueron clasificados en las siguientes clases de UAE:

- 1) No albuminuria < 30 mg / 24 h;
- 2) Microalbuminuria 30 – 300 mg /24 h; La definición de microalbuminuria fue realizada en base a los conceptos universales, atendiendo a los valores de 30 – 300 mg/24 h ó 20 – 200 microgramos/ min.
- 3) Macroalbuminuria >300 mg / 24 h.

B. Análisis estadístico

Se ha realizado un estudio longitudinal prospectivo de carácter experimental, en el que a los sujetos participantes se les ha asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos (Adiro/no Adiro). Las características generales, variables oftalmológicas, tratamientos seguidos y determinaciones de laboratorio de los sujetos de la muestra en el momento basal se presentan para cada uno de los dos grupos (Adiro/no Adiro). Las variables categóricas se resumen en porcentajes, las variables numéricas con distribución normal en medias y desviaciones estandar (DS), y las variables numéricas sin distribución normal en medianas y percentiles 5 (P5) y 95 (P95). La exploración de la normalidad se llevó a cabo mediante diagramas de cajas y barras, medidas de asimetría y curtosis y, finalmente, mediante el test de Shapiro – Wilk. Las comparaciones entre grupo se realizaron mediante las pruebas de Fisher ó χ^2 para las variables categóricas y el t – test ó el test de Wilcoxon – Man – Whitney para las variables numéricas, dependiendo de la normalidad ó no de la distribución de sus datos. De igual modo, en aquellos casos en que el número de grupos a comparar es mayor que 2, se realizó la comparación mediante el análisis de la varianza ó el test de Kruskal – Wallis, nuevamente dependiendo de la normalidad o no de las distribuciones. En los casos en que en las comparaciones entre grupo se

detectó que existían diferencias en las condiciones basales de alguna variable continua, medida sobre los sujetos, se procedió a realizar el ajuste por dicha variable continua, estimándose medias y proporciones ajustadas utilizando análisis de la covarianza y regresión logística. Cuando los modelos así lo requerían se procedió a realizar cambios de escala (transformaciones logarítmicas, transformaciones de Box – Cox) con objeto de que se verificasen hipótesis de linealidad y normalidad. En algunos casos se han utilizado modelos aditivos generalizados (GAM) para ajustar patrones no lineales en la regresión logística.

El análisis de los datos se ha llevado a cabo con los paquetes estadísticos SPSS 15 y R 2.12 (93).

Se establece significación estadística a nivel \leq de 0.05.

Los criterios que determinarían la finalización del ensayo serían meramente la selección del tiempo establecido como seguimiento, al considerarse a los 5 años del ttº antiagregante valorable para observar la efectividad ó no del mismo en nuestra población de pacientes diabéticos.

Resultados

Estadística descriptiva

➤ Descripción de la cohorte de pacientes del estudio PTARD

El estudio PTARD es un grupo representativo de pacientes T2MD, representado por 35.2 % de individuos varones y 64.8 % mujeres. La distribución de los pacientes por sexo, existe una proporción superior de mujeres. *La edad de diagnóstico* más frecuente se encuentra comprendida en el intervalo de 40 – 50 años, *siendo la media a los 47 años*, diagnosticados el 25 % de los individuos en el intervalo hasta los 41 años y el 75 % dentro de los 54 años. Representando los valores extremos 30 y 70 años.

La edad media de los pacientes al estudio basal en nuestro estudio es de 61 años, siendo el intervalo más frecuente el comprendido entre los 55 y 65 años, con un valor mínimo y máximo de 39 y 80 años respectivamente. Al comienzo del estudio basal, el valor medio de *duración de diabetes es de 14 años*, entendiéndose así como *diabetes de larga duración*. El 50% de los pacientes presenta una duración de diabetes menor ó igual que 13 años, siendo el intervalo más frecuente el comprendido entre 5 – 10 años. Para la *duración de diabetes* el valor mínimo es 1 año, y el valor máximo 30 años. Con respecto de la *historia familiar de diabetes*, esta existe en más de un 80 % de los pacientes, siendo la Hª familiar de diabetes más frecuente en los pacientes DMNID en familiares de primer grado. *En cuanto al nivel educacional*, solo el 1% de los pacientes tiene estudios secundarios, el 80 % estudios primarios y el 19 % son analfabetos. No representa los pacientes del estudio PTARD una cohorte de pacientes *exbebedores*, ni *exfumadores*, ya que el 97 % de los pacientes no son exbebedores y 76 % de los pacientes no son exfumadores, no siendo bebedores ni fumadores en el periodo de seguimiento. El *tiempo que fumó en años*, el valor medio de nuestros pacientes se encuentra comprendido en el intervalo de 5 – 15 años, siendo el valor más frecuente < de 5 años, y encontrándose el percentil 75 dentro de este valor no fumadores ó < 5 años.

En las *variables oftalmológicas* observamos, que la mayoría de nuestros pacientes no presenta *defecto refractivo miópico*, hasta el percentil 90 nuestros pacientes no tienen defecto refractivo miópico ó este es menor de 2.5 dioptrías de miopía. La *presión intraocular (PIO)*, 75 % de los pacientes tienen PIO comprendida entre 10 – 18 mmHg, con más frecuencia entre 12 – 14 mmHg.

Las variables sistémicas, HTA en el inicio del estudio se encuentra en el 49 % de los pacientes. En valor medio de HTA, la media de nuestros pacientes se encuentra con HTA sistólica durante el seguimiento (> 140 mmHg), con TA diastólica en rango (80-85 mmHg). La *TA sistólica en el seguimiento*, la media de nuestros pacientes se encuentran en intervalo 140 – 145 mmHg, siendo por tanto pacientes que *se mantienen hipertensos a lo largo del seguimiento*. Para *TA diastólica en seguimiento* nuestra cohorte de pacientes se encuentra en intervalo correspondiente a 80 – 85 mmHg, valor considerado dentro de límites de normalidad.

Debido a que el componente lipídico forma parte del síndrome metabólico, destacamos entre los tratamientos el tratamiento antilipémico, observando que en el estudio basal, con *tratamiento antilipémico fibrato* se encuentran 13 % de los pacientes, con *Inhibidores CªA reductasa* un 10 % de los pacientes.

Describimos a continuación las características basales de la muestra, en la que hemos considerado un diseño de grupos paralelos, grupo sin Adiro/grupo con Adiro, valorando los factores conocidos de riesgo en evolución de la retinopatía diabética, y los factores que podemos considerar de protección, con el objetivo de valorar su posible efecto, así como su grado contributivo en la valoración final de nuestros objetivos si este tuviera lugar.

➤ Características basales de la muestra. Descripción de la muestra en función del grupo Adiro/no Adiro

Tabla 1. Características de la muestra basales

Variables	Sin Adiro (n=48)	Con Adiro (n=57)	p
Género, hombres	16 (33.3 %)	21 (36.8 %)	N.S.
Edad al estudio basal	62.3±7.9	60.5±7.6	N.S.
Edad al diagnóstico	47.1±9.5	47.3±10	N.S.
Duración años de diabetes	15 (3 – 30)	12(4 – 27.3)	N.S.
HTA	28 (60.9 %)	31 (58.5 %)	N.S.
Insulina	28 (58.3 %)	25 (43.9%)	N.S.
ACV	1 (2.1 %)	3 (5.3 %)	N.S.
Cardiopatía	11 (22.9 %)	18 (31.6 %)	N.S.
Neuropatía	4 (8.3 %)	2 (3.5 %)	N.S.
Nefropatía	7 (14.6 %)	8 (14 %)	N.S.
Anemia ferropénica	17 (35.4%)	22 (39.3%)	N.S.
Arteriopatía Periférica	3 (6.2 %)	3 (5.3 %)	N.S.
H ^a familiar de diabetes	75.6 %	88.23 %	N.S.

Tabla 2. Variables oftalmológicas en el nivel basal

Variables	Sin Adiro (n=48)	Con Adiro (n=57)	p
Grado retinopatía, Leve/moderada/severa-prolif	16/16/16 (33.3 % / 33.3 % / 33.3 %)	16/19/22 (28.1 % / 33.3 % / 38.6 %)	N.S.
Retinopatía proliferativa	8 (17.4%)	9 (16.1 %)	N.S.
Agudeza Visual, OD	0.6 (0.04 – 1)	0.6 (0.02 – 1)	N.S.
Agudeza Visual, OI	0.6 (0.003 – 1)	0.6 (0.08 – 1)	N.S.
Láser Previo	20 (43.5 %)	36(65.5 %)	.044*
Rubeosis basal, OD	2 (4.2 %)	1 (1.8 %)	N.S.
Rubeosis basal, OI	0 (0 %)	0 (0)	N.S.
Miopía	1 (2.6 %)	5 (10.6 %)	N.S.
Microaneurisma y/o hemorragia	16 (33.3 %)	14 (25.5 %)	N.S.
Exudados, OI			N.S.
No	21 (58.3 %)	26 (56.5 %)	
Dispersos aislados	7 (19.4 %)	10 (21.7 %)	
Afectando mácula	5 (13.9%)	7 (15.2 %)	
Gran afectación macular	3 (8.3 %)	3 (6.5 %)	
Exudados afectando mácula, OI	7 (20.1 %)	11(24.6%)	N.S.
Exudados, OD			N.S.
No	22 (62.9 %)	16 (35.6 %)	
Dispersos aislados	6 (17.1 %)	18 (40 %)	
Afectando mácula	6 (17.1 %)	7 (15.6 %)	
Gran afectación macular	1 (2.9 %)	4 (8.9 %)	
Exudados afectando mácula, OD	7 (20 %)	11 (24.4 %)	N.S.
Exudados afectando mácula OI	8 (22.2 %)	10 (21.7 %)	N.S.
Edema macular,OD	23 (51.1 %)	36(66.7 %)	N.S.
Edema macular,OI	25 (54.3 %)	33 (60 %)	N.S.
Isquemia periférica	9 (22 %)	10 (22.2 %)	N.S.
Presión Intraocular,OD	15.5 (10 – 19.45)	14(12 – 20)	N.S.
Presión Intraocular,OI	15.82±2.44	15.21 ±2.3	N.S.

Tabla 3. Tratamientos seguidos por los pacientes en el estudio basal

Variables	Sin Adiro (n=48)	Con Adiro (n=57)	p
Antihipertensivos			
Betabloqueantes	3 (6.5 %)	8 (14 %)	N.S.
IECA	17 (37 %)	13 (22.8 %)	N.S.
Calcioantagonistas	11 (23.9 %)	15 (26.3 %)	N.S.
Diuréticos	1 (2.2 %)	4 (7 %)	N.S.
Antiadrenérgicos	0	3 (5.3 %)	N.S.
Antihip. No antiadrenérgicos	21 (45.7%)	28 (49.1%)	N.S.
Tratamiento diabético			
Insulina	28 (58.3 %)	25 (43.9 %)	N.S.
ADO	18 (37.5 %)	32 (56.1 %)	N.S.
ADO e INS (seguim)	5 (11.4 %)	7 (13.7 %)	N.S.
Gliclacida (ADO)	2 (4.3%)	0 (0 %)	N.S.
Cambio de TT ^o de ADIRO	6	5	
Antilipemiantes			
Fibratos	5 (11.6 %)	8 (15.1 %)	N.S.
Ihbidores C ^o A Reductasa	4 (9.3 %)	6 (11.3 %)	N.S.

Tabla 4. Determinaciones de laboratorio en el conjunto de la muestra basales

Variables	Sin Adiro (n=48)	Con Adiro (n=57)	P
Colesterol	221.1±50.3	227.8±43.6	N.S.
Hdl	42 (30.3 – 64.7)	44 (30.6 – 59.8)	N.S.
LDL	141.8 (86.16 – 218.88)	152.7 (87.23 – 210.89)	N.S.
Triglicéridos	156.5 (76.5 – 408.85)	137(66.3 – 292.7)	N.S.
Fibrinógeno	328 (265.2 – 470.1)	341 (253.8 – 503)	N.S.
Hb A _{1c}	9.32±1.7	9.2±1.7	N.S.
Magnesio	2.1 (1.63 – 2.46)	2.1 (1.57 – 2.43)	N.S.
Albuminuria	1 (0.21 – 106)	1.67 (0.31 – 46.3)	N.S.
Creatinina	0.79 (0.55 – 2.07)	0.79 (0.59 – 1.19)	N.S.
Creatinina orina	50.9 (17.49 – 102.23)	55.2 (29.33 – 107.92)	N.S.
Albuminuria/creatinina	0.01 (0.01 – 2.47)	0.03 (0.01 – 0.73)	N.S.
Glucemia	186 (116.45 – 309.3)	227 (109.7 – 327.3)	N.S.
Hematocrito	41.7 (36.92 – 49.88)	42.6 (36.72 – 52.23)	N.S.
Hemoglobina	13.5 (11.93 – 16.57)	14 (12.14 – 16.96)	N.S.
Hematíes	4.78 (4.03 – 5.62)	4.96 (4.03 – 5.91)	N.S.
Plaquetas	250 (143.9 – 393.5)	229 (162.8 – 329.4)	N.S.
Hb glic	12.03 ±2.54	12.01±2.53	N.S.

En la comparación de las características basales de la muestra se ha procedido del siguiente modo: en las variables continuas se ha contrastado la normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk. En aquellas variables para las que se acepta la normalidad, los grupos (con adiro-sin adiro) se comparan mediante el t-test y se reportan su media \pm desviación típica; en las variables no normales, la comparación se realiza mediante el test de Wilcoxon-Mann-Whitney y se reporta la mediana (percentil 5-percentil 95). Para las variables de recuento, se presenta n^o de sujetos y porcentaje, y la comparación entre grupos se lleva a cabo mediante los test de la chi-cuadrado o de Fisher.

En las variables analíticas: plaquetas, triglicéridos, glucemia, creatinina en orina, la normalidad se consigue mediante transformación logarítmica. Para el resto de las variables, se ha utilizado la transformación de Box-cox para conseguir la normalidad, realizándose ello con los parámetros que se indican: fibrinógeno (-0.5), HDL (-0.5), creatinina (-1), albuminuria (-0.3), cociente (-0.45). El Mg no se ha podido transformar a criterio de normalidad.

Para nuestra clasificación clínica, valoramos los pacientes según la clasificación internacional ETDRS (pag 40 – 41) si bien en nuestro estudio estadístico valoramos la retinopatía en grado RDNP leve, RDNP moderado, (según clasificación de estudio ETDRS expuesto previamente), RDNP severa- RD proliferativa incluye este grupo los pacientes con RDNP severa y retinopatía diabética proliferativa (RDP) edecuéndonos a motivos estadísticos.

En nuestro grupo de estudio se admitieron como pacientes con RDNP leve acorde a la clasificación expuesta previamente, (incorporando en dicho grupo) pacientes que habían tenido *un único tratamiento laser focal*. RDNP leve Incorpora retinopatía leve con un único laser previo focal 6 pacientes sin Adiro y 7 pacientes con Adiro. En el momento de incorporarse al estudio ningún paciente con RDNP leve tenía edema macular ni exudados algodonosos.

Retinopatía hipertensiva y diabética a la vez se detectó en 2 pacientes con RDNP leve, 2 con RDNP moderada, y 1 con retinopatía severa, todos ellos perteneciendo al grupo Adiro, siendo estos de grado \geq de 2.

En las tablas 1 – 4, observamos que los grupos son comparables entre sí, al no existir diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

La variable *laser previo al seguimiento*, presenta una diferencia con una ligera significación entre ambos grupos, estudiamos si esta variable influye en la evolución clínica de nuestro grupo de pacientes (referenciamos pag 97).

Variables descriptivas de grado de Retinopatía Diabética

Asociamos las variables descriptivas en la clasificación de la retinopatía diabética con la variable grado de retinopatía: RDNP leve, RDNP moderada, y RDNP severa-RDP. Obtenemos una asociación lógica con variable grado y grado de RDNP severa-RDproliferativa al estudio basal, P valor respectivamente 0.004** y 0.001**.

Las variables basales: exudados duros OD, OI, edema macular OD, OI, Isquemias periféricas, grado de RDNP severa-RDproliferativa basal, y variable cambio, muestran asociación con variable grado con p valor entre 0.000 ** y 0.003**, mostrando la correcta construcción de las tablas, acorde a la clasificación expuesta al inicio de este trabajo.

Describimos los valores clínico – analíticos en el seguimiento, a los 18 – 24 meses del comienzo del estudio:

➤ Descripción de la muestra en el seguimiento en función del grupo Adiro / no Adiro

Tabla 5. Determinaciones de laboratorio en el conjunto de la muestra en el seguimiento

Variables	Sin Adiro	Con Adiro	P – valor
Colesterol total	211.92(150.25 – 296.45)	217.33(167.16 – 290.2)	N.S.
HDL	41(26.76 – 54.39)	41.33 (30.34 – 54.07)	N.S.
LDL	135.22 (77.24 – 201.65)	146.34 (97.16 – 207.13)	N.S.
Triglicéridos	180.38±135.95	166.32±69.03	N.S.
Fibrinógeno	344.25 (265.62 – 493.2)	363.33(245 – 510.04)	N.S.
Hb A _{1c}	8.96 (6.6 – 11.17)	8.78 (7.14 – 11.27)	N.S.
Magnesio	1.94 (1.65 – 2.29)	1.94 (1.58 – 2.25)	N.S.
Albuminuria	19.71±51.23	11.24±17.99	N.S.
Creatinina	1.05±0.61	0.86±0.21	N.S.
Creatinina orina	56.66±27.82	58.73±23.83	N.S.
Albuminuria/creatinina	0.44±1.2	0.2±0.32	N.S.
Glucemia	207.33 117.01 – 276	193 (126.08 – 309.4)	N.S.
Hematocrito	41.35 (36.32 – 48.2)	42.3 (36.51 – 50.65)	N.S.
Hemoglobina	13.43(11.49 – 16.15)	13.69 (11.80 – 16.58)	N.S.
Hematíes	4.75 (4.05 – 5.54)	4.9 (4.03 – 5.97)	N.S.
Plaquetas	250.08±70.86	248.73±61.6	N.S.
TA sistólica	140(130 – 151,3)	140(120.8 – 160.9)	N.S.
TA diastólica	80(70 – 90.25)	80 (70.4 – 91.8)	N.S.

Para *laser seguimiento*, observamos Test de Fisher 0.408 (N.S.) para grupo.

Cambio de antidiabético oral a insulina en el seguimiento

No existe diferencia en nuestro estudio para grado (RDNP leve, RDNP moderada, RDNP severa – RD proliferativa) ni para grupo (pacientes con/sin Adiro) en el cambio de tratamiento ADO a insulina en el seguimiento, en los tres grupos de estudio realizados para la valoración estadística, no existen diferencias cuantitativas.

➤ Descripción de la muestra en el estudio final

Tabla 6. Determinaciones de laboratorio en el estudio final en el conjunto de la muestra, grupo de tratamiento

Variabes	Sin Adiro	Con Adiro	P – valor
Colesterol	237 (152 – 311)	212 (168.45 – 277.1)	N.S.
HDL	30.5 (16.75 – 41)	34 (24.35 – 47.75)	N.S.
LDL	145 (71.7 – 210.9)	146 (117.6 – 199.4)	N.S.
Triglicéridos	207.88±171.87	173.7±70.06	N.S.
Fibrinógeno	368 (251.75 – 569.5)	423 (260.05 – 490.65)	N.S.
Hb A ₁ C	8.09 (6.57 – 10.76)	8.55 (6.21 – 12.45)	N.S.
Magnesio	1.95 (1.58 – 2.28)	1.90 (1.49 – 2.4)	N.S.
Albuminuria	13.86±22.4	11.78±17.69	N.S.
Creatinina	1.08±0.61	0.91±0.31	N.S.
Albuminuria/creatinina	0.24±0.37	0.22±0.31	N.S.
Glucemia	180 (96.75 – 296.75)	175 (96.35 – 277.55)	N.S.
Hematocrito	40.8 (34.88 – 48.27)	43.25 (35.75 – 49.77)	N.S.
Hemoglobina	13.25 (10.95 – 16.12)	13.75 (11.55 – 16.93)	N.S.
Plaquetas	270 (122.75 – 352.75)	236 (176.4 – 337.35)	N.S.

Los pacientes mantienen una hiperglicemia en el estudio basal, seguimiento, final, parten de una hiperglicemia y se mantienen hiperglicémicos a lo largo del seguimiento.

El nivel de hiperglicemia, reflejado en el nivel de HbA₁C como control glicémico de los 3 meses previos, es mostrado en la siguiente tabla (Tabla7):

Tabla 7.	P 25	P 50	P 75
Glucemia base	154	204	265
Glucemia seg	161.9	198.6	230.5
Glucemia final	129.5	177	235.5
Hb Glic base	10.1	11.8	13.6
Hb Glic seg	9.5	11.5	12.8
Hb Glic final	8.3	10.8	13.5
HbA ₁ C base	8	9.19	10.34
HbA ₁ C seg	12.71	13.49	14.69
HbA ₁ C final	6.8	8.3	10.26

Con conocida asociación causal entre hiperglicemia y complicaciones sistémicas describimos las complicaciones sistémicas encontradas en nuestro estudio:

➤ Tabla descriptiva de las complicaciones sistémicas en nuestro estudio

Observemos la siguiente tabla de datos, de la patología sistémica asociada a la evolución de la diabetes en nuestro seguimiento:

(Tabla 8.) PATOLOGÍA SISTÉMICA		Inicio	Final
ACV		3.8 %	8 %
Cardiopatía	Hipertrofia ventricular 2ª	1.9 %	4.7 %
	HTA		
	Cardiopatía isquémica	19 %	25 %
Arteriopatía periférica		5.7 %	16.9 %
Neuropatía diabética		5.7 %	20 %
Nefropatía diabética	microalbuminuria	14.3 %	17 %
	macroalbuminuria	–	3.2 %
	Tratamiento diálisis	–	4.3 %

Objetivo principal

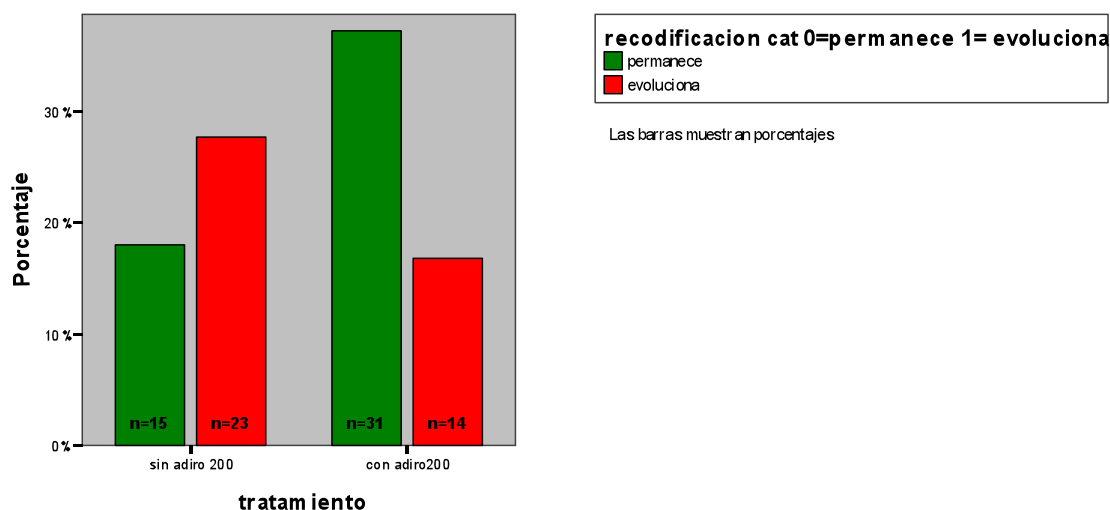
Valorar enlentecimiento en la evolución de la retinopatía diabética a los 5 años de seguimiento de un grupo de pacientes en tratamiento Adiro (donde valoramos: permanecer/evolucionar), hipotetizándose una nueva indicación de AAS a dosis de 200 mg / día.

Tabla 9: proporción de casos variable grupo/evolución

Tabla 9	Permanecen	Evolucionan
Sin Adiro N (%)	15 (40 %)	23 (61 %)
Con Adiro N (%)	31 (69 %)	14 (31 %)

n^o=83 pacientes

Encontramos una relación clara entre el tratamiento con Adiro y la evolución del paciente. De los pacientes que no fueron tratados con Adiro, evolucionaron negativamente un 61% de los mismos; mientras que sólo el 31 % de los que fueron tratados con Adiro empeoraron ($p = 0,007$). El odds ratio de evolucionar si no se toma Adiro es de 3.42 (IC_{95%}: 1,37 – 8,4), por cada paciente que esté con Adiro. Existe una relación estadísticamente significativa entre no tomar Adiro y evolucionar a peor. El tratamiento con Adiro es protector, por tanto evolución es dependiente de tratamiento.



(Gráfico – 1): Los pacientes con Adiro presentan una mayor permanencia en su estado basal, deduciendo así su eficacia como tratamiento. Se observa una evolución estadísticamente significativa para la variable (permanece/evoluciona), criterio establecido a los 5 años de seguimiento.

Siendo reconocido internacionalmente el posible efecto de determinados fármacos sobre la evolución de la retinopatía diabética, gráficamente expuesto en el poster asociado al libro que se presenta con este trabajo, valoramos en nuestro estudio el efecto del tratamiento Adiro según evolución, en los pacientes que llevan tratamiento con IECA, beta – bloqueantes, diuréticos, calcioantagonistas, sulfonilureas y fibratos:

Los pacientes que llevan estos fármacos no es significativo ni para permanecer ni para evolucionar en un modelo de regresión logística en el que consideramos como variable dependiente C (permanecer/evolucionar) y variables independientes: una variable Adiro, y en otra variable los fármacos que aumentan PGI₂. El tratamiento Adiro mantiene el p valor protector mientras que para la variable “fármacos que aumentan PGI₂” obtenemos $p = 0.57$ (N.S.).

En tabla de contingencia, (Tabla 10) se obtiene un valor no significativo ($p = 0.8$):

Fármacos que aumentan prostaglandina I 2		
	No	Si
Permanecen	13 (59 %)	33 (54 %)
Evolucionan	9 (41 %)	28 (46 %)

No existe asociación entre los pacientes que están en ttº con estos fármacos y permanecer/evolucionar. Indica que el *llevar tratamiento con estos fármacos ó no, no influye en la evolución ó permanencia de los pacientes*. No modifican el efecto del Adiro que se manifiesta como protector independiente.

Observamos mediante el estadístico de razón de ventajas común de Mantel-Haenszel que no llevar tratamiento Adiro, supone un incremento del riesgo de evolucionar negativamente, con independencia del grado basal de retinopatía. OR = 3.8 (IC_{95%}: 1,4 – 10,4) (remitimos a la comparación por grupo en 1º párrafo pag 73).

Observamos que si no distinguimos por tratamiento Adiro, ni por ningún tipo de fármaco que lleven nuestros pacientes, vemos que: la variable grado asocia a evolución, tal como muestra la siguiente tabla (Tabla 11):

Evolución en función del grado de retinopatía inicial sin distinguir grupo de tratamiento:

Tabla 11.	Permanece	%	Evoluciona	%
RDNP Leve	15	0.625	9	0.375
RDNP Moderada	9	0.3103448	20	0.6896552
RDNP Severa-RD prolif	22	0.7333333	8	0.2666667

Se aprecia que el mayor porcentaje de pacientes que empeora, se da entre aquellos que inicialmente tenían una RDNP moderada.

Evolución en función del grado de retinopatía inicial distinguiendo grupo de tratamiento:

Tabla 12. GRADO RETINOPATÍA BASAL – EVOLUCIÓN EN PACIENTES SIN ADIRO								
	SIN ADIRO				CON ADIRO			
	Permanece	%	Evoluciona	%	Permanece	%	Evoluciona	%
RDNP Leve	6	0.5454	5	0.4545	9	0.6923	4	0.3076
RDNP Moderada	2	0.1428	12	0.8571	7	0.4666	8	0.5333
RDNP Severa-RD prolif	7	0.5384	6	0.4615	15	0.8823	2	0.1176

Observamos hay una asociación entre los niveles generados a partir del grado de retinopatía basal y el empleo o no de Adiro, con la evolución ($p = 0,001$).

Comparando ambos grupos se aprecia:

1. El grupo con Adiro, cualquiera que sea el grado de retinopatía de partida el porcentaje de los que han empeorado es menor que en el grupo sin Adiro.
2. Tanto con, como sin Adiro, el grupo en que se da mayor porcentaje de empeoramiento son los que inicialmente tenían RDNP moderada.

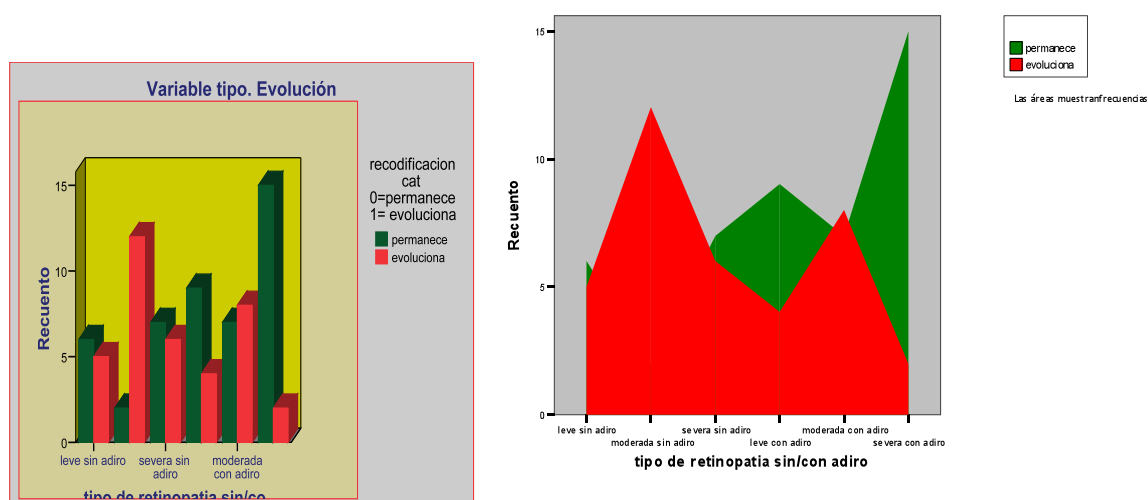
El porcentaje de pacientes que de tratamiento ADO pasa a insulina, hemos observado es igual en los tres grupos representativos en este estudio de retinopatía diabética, no representando por tanto el tratamiento con insulina un factor de riesgo evolutivo.

Analizando estos datos en la que se ha controlado además por la TAsis mediante regresión logística observamos la siguiente tabla (tabla 13):

Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.3876	0.6237	-0.621	0.5343
grupocon Adiro 200	-1.1995	0.5259	-2.281	0.0226 *
grado_1moderada	1.5853	0.6326	2.506	0.0122 *
grado_1severa	-0.4272	0.6503	-0.657	0.5113
HTAsis	0.7101	0.5323	1.334	0.1822

	OR	2.5 %	97.5 %
Intercept	0.6786643	0.1920781	2.2949053
grupo con Adiro 200	0.3013564	0.1027867	0.8231702
grado_1moderada	4.8806266	1.4686325	17.9040490
grado_1severa	0.6523550	0.1773215	2.3355004
HTAsis	2.0341779	0.7249176	5.9527133

La regresión logística confirma que utilizar Adiro es protector frente a la evolución, y el partir de una retinopatía moderada constituye un factor de riesgo.



(Gráfico 2 – 3)

En los gráficos 2 y 3, observamos los grados de RDNP leve, RDNP moderado y RDNP severo – RD proliferativo, con/sin Adiro, la permanencia, (la no evolución al estadio siguiente), es mayor en los pacientes con Adiro.

Objetivos secundarios de nuestro estudio

El propósito de los objetivos secundarios de nuestro estudio es identificar factores asociados con el riesgo de progresión de retinopatía y con el riesgo de pérdida visual. Hemos observado que partir de una RDNP moderada representa mayor riesgo evolutivo, este apartado, como veremos a continuación lo vamos a desarrollar hasta el final de nuestro trabajo, ya que la interacción de las distintas variables nos hace que continuemos indagando con el objetivo del mismo.

Las características basales de los pacientes con RDNP moderada no nos aporta ningún factor estadísticamente significativo como causante de este riesgo.

Valoramos a continuación los posibles factores de riesgo:

1 – Factores de riesgo según grado

Valoramos por grado las distintas variables que pueden ser factor de riesgo ó de protección para la retinopatía diabética.

1.1 – Edad basal

Sabemos que en pacientes T2MD la incidencia de retinopatía disminuye en mayores de 60 años . En nuestro grupo de pacientes observamos que los *pacientes con RDNP moderada tienen el mayor valor de medias por edad a la entrada del estudio*. Sin embargo son los que tienen mayor riesgo evolutivo.

	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP Severa-RD prolif	P – valor
Edad basal ≤ 60 años	14 (28.6 %)	11 (22.4 %)	24 (49 %)	0.018*
Edad basal > 60 años	18 (33.3 %)	23 (42.6 %)	13 (24.1 %)	

1.2 – Analítica general basal – grado

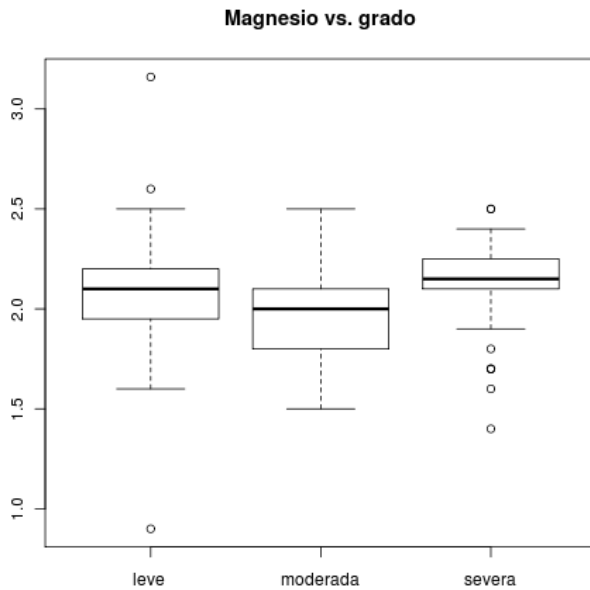
1.2.1 – Magnesio basal

Se detectan diferencias significativas en el magnesio basal en los tres grados de retinopatía estadísticamente valorados (test de Kruskal Wallis, $p = 0.025^*$) (Tabla 15, gráfico 4).

Tabla 15	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Severa-RD prolif	P valor
Mg basal	2.1±3.5	1.98±2.3	2±2.8	0.025

Variable continua media con IC 95 %.

Esta asociación no se detecta en magnesio en el seguimiento.



(Gráfico – 4)

1.2.2 – LDL basal

Tabla 16. Variable LDL basal

	RDNP Leve	RDNP Moderada	RDNP Severa- RD prolif	P valor (Anova)
LDL basal	159.46(144.4 – 174.5)	146.98(132.63 – 161.3)	136.05(121.9 – 150.2)	0.022*

Variable continua media con IC 95 %.

El p – valor se ha calculado mediante ANOVA sobre el logaritmo (LDL) tras comprobar su normalidad mediante test de Shapiro Wilk (Shapiro test = 0.17). Obteniendo ANOVA Log (LDL) en función de grado un p – valor 0.022, lo que implica que LDL varía con el grado de retinopatía.

1.2.3 – Tratamiento antilipémico basal

*En el estudio basal Independientemente del grado de retinopatía, nos encontramos con que existe mayor número de pacientes que no están en tratamiento con antilipémicos; sin llevar tratamiento antilipémico fibrato se encuentra un 86 % de los pacientes, están con este tratamiento un 13%, y representando de este un 10% la RDNP moderada.

Para inhibidores HMG C^o A reductasa, el 89 % de los pacientes no lo llevan como tratamiento, estando con este tratamiento un 10 %, representando un 7% con este tratamiento la RDNP leve.

No encontramos relación de tratamiento antilipémico con la variable LDL anteriormente presentada.

1.2.4 – Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa

- HTA basal: En nuestro grupo de estudio, la HTA basal representa una distribución; porcentaje creciente de HTA a mayor grado de severidad de retinopatía diabética; con 10 % menor nº de pacientes en grado RDNP leve con HTA, y 10 % más de pacientes con HTA estando en grupo RDNP severo- RD proliferativo (para TAsis > 140 mmHg).
- TA sistólica seguimiento: los pacientes con RDNP moderada, mantienen en valor medio la TAsis más alta.
- Tratamiento insulina: hay más pacientes con RDNP severa-RD proliferativa, que tienen tratamiento insulina, y más con RDNP leve que no tienen tratamiento insulina, (porcentaje creciente de menor a mayor severidad de retinopatía).
- Duración de la diabetes, edad al diagnóstico, exfumador, tiempo que fumó en años, fibrinógeno, (cuantitativamente en porcentaje creciente con aumento de grado de severidad de retinopatía diabética), HbA_{1c} (distribución de valor crecientes para la variable HbA_{1c} > 7.5 con el aumento de severidad de la retinopatía).
- Valores analíticos de riesgo microvascular: colesterol total, HDL, Tg.
- Variables oftalmológicas: valorando la progresión de la retinopatía diabética observamos no hay diferencia entre RDNP leve, RDNP moderada y RDNP severa- RD proliferativa para presión intraocular, miopía, operado cataratas basal – final.
- Tratamiento antihipertensivo: Betabloqueantes, Calcioantagonistas, Antiadrenérgicos, diuréticos, IECA.
- Tratamiento antidiabético oral: Glibenclamida, Gliclacida, Glipizida, Metformina, Clorpropamida, (correspondiendo a cambio de tratamiento: ADO a insulina en seguimiento, el menor p – valor = 0.095).
- Microalbuminuria basal: no valorable por el tamaño muestral. Albuminuria en función de grado, se objetiva en nuestros pacientes mayor porcentaje según grado de severidad de retinopatía diabética.
- Para HTª < 37, Hb < 13 no existe diferencia para grado de severidad de retinopatía diabética.

1.2.5 – Modelo de regresión logística multinomial de la variable grado

Evaluamos la asociación de la variable grado con la severidad de la retinopatía al inicio del estudio: las únicas variables que mostraron asociación significativa fueron HTA basal (p = 0.036) y microalbuminuria (p = 0.024).

Ninguna de las variables muestra asociación entre los pacientes con RDNP leve y RDNP moderada, si influye en la diferencia entre RDNP leve y RDNP severa-RD proliferativo: HTA basal y microalbuminuria. HTA basal categoría “si hipertenso” tienden a tener una mayor microalbuminuria. El resto de las variables no existe dependencia cuando se introducen en modelo logístico multinomial como por ejemplo; sexo, edad dco, edad al comienzo del estudio.

2 – HbA₁C como predictor de la Evolución de la Retinopatía Diabética

Dada la referencia conocida de ser la HbA₁C, factor de riesgo independiente como predictor de la evolución de la retinopatía diabética.

En nuestro estudio, valorando en percentiles la HbA₁C basal y en seguimiento (tabla 17 – 18):

Percentiles	P 20	P 40	P 60	P 80	P 100
HbA ₁ C basal	7.73	8.82	9.66	10.63	13.64
HbA ₁ C seguimien	7.53	8.41	9.37	10.02	12.6

	Permane – RDNP Leve evoluc mod	Evoluc .a RDNP severa-RDproliferativ	P valor
≤ P 20	12 (66 %)	6 (33 %)	0.20
≥ P 80	9 (45 %)	11 (55 %)	

	Permane – RDNP Leve evoluc mod	Evoluc .a RDNP severa-RDproliferativ	P valor
≤ P 20	9 (50 %)	9 (50 %)	0.73
≥ P 80	7 (51 %)	10 (59 %)	

Comparamos percentiles 1º y último de HbA₁C basal valorando la posibilidad de ser predictor de evolución de la retinopatía diabética desde: una permanencia en mismo estadio ó evolución de los pacientes de RDNP leve a RDNP moderada comparativamente a grado de RDNP severo-RD proliferativo sin/con pérdida visual a los 5 años de seguimiento; *en nuestra cohorte de pacientes, en tratamiento Adiro el 50 % de los pacientes, aparenta no ser predictor de la evolución de la retinopatía diabética (p = 0.20)*. En la misma tabla en la parte inferior realizamos la misma comparación, con los mismos percentiles con HbA₁C seguimiento *esta valoración tampoco resulta significativa como predictora de la evolución de la retinopatía diabética*. En todos los grupos la HbA₁C tiende a permanecer estacionaria, con leve tendencia a disminución, menos de una unidad de HbA₁C, a lo largo del seguimiento.

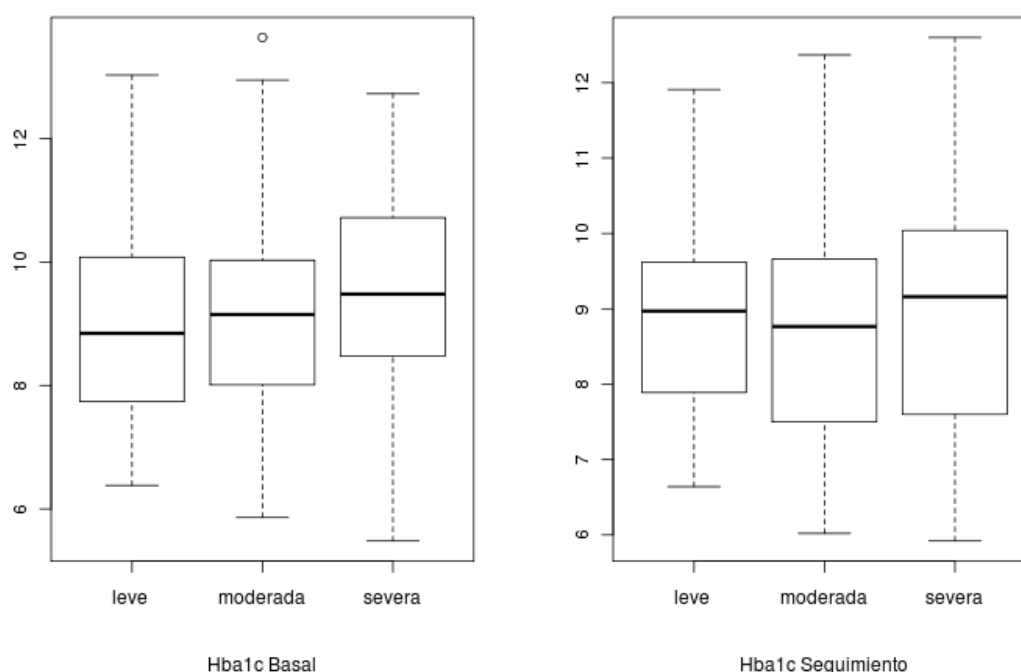
A continuación, valoramos HbA₁C por grado y grupo, así como creatinina, HTº, Hb en función de grado y las variables analíticas según grupo.

3 – Asociación analítica basal – evolutiva en 3 años seguimiento

3.1 – HbA_{1c} basal y seguimiento en función de grado

Sabemos que la HbA_{1c} representa el control glucémico (índice de la glucosa plasmática), en los pacientes diabéticos en los 3 meses previos, por lo que indagamos a través de esta analítica el estado de estos valores basal y seguimiento, encontrándonos con:

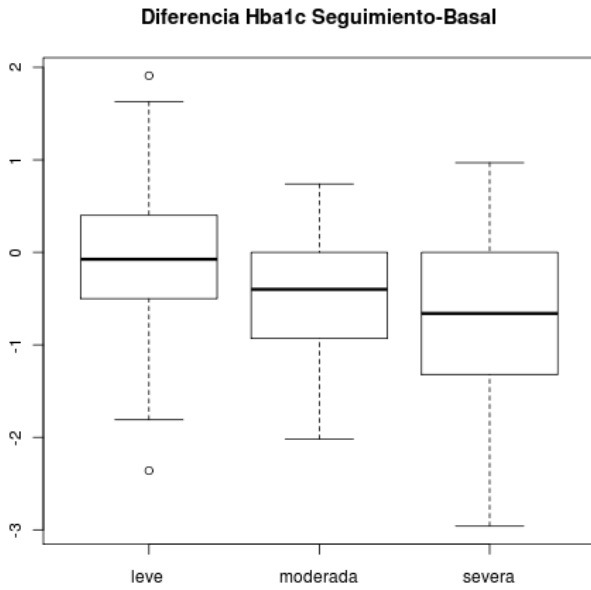
(Gráfico – 5)



HbA_{1c} en función de grado en el *estudio basal*, observamos los pacientes tienen nivel HbA_{1c} más elevado conforme aumenta el grado de severidad de la retinopatía diabética (valor N.S.), mientras que para HbA_{1c} en el *seguimiento* observamos un leve mayor control en los pacientes con RDNP moderada aunque valor N.S. (p – valor para seguimiento = 0.66). Para basal – seguimiento p = 0.01.*

3.2 – Diferencia HbA_{1c} – grado

Valoramos *analítica basal – seguimiento*: a nivel basal observamos porcentaje creciente en microalbuminuria, HbA_{1c}, con grado de severidad de la retinopatía diabética, siendo estadísticamente para la diferencia HbA_{1c} basal – seguimiento como observamos en gráfico – 6. La diferencia HbA_{1c} se asocia con el grado de retinopatía diabética, y el grado de retinopatía diabética (es consecuencia de la evolución) se asocia con la evolución, pero la diferencia HbA_{1c} no se asocia con evolución, ni con la capacidad predictiva evolutiva, tal como hemos visto previamente.



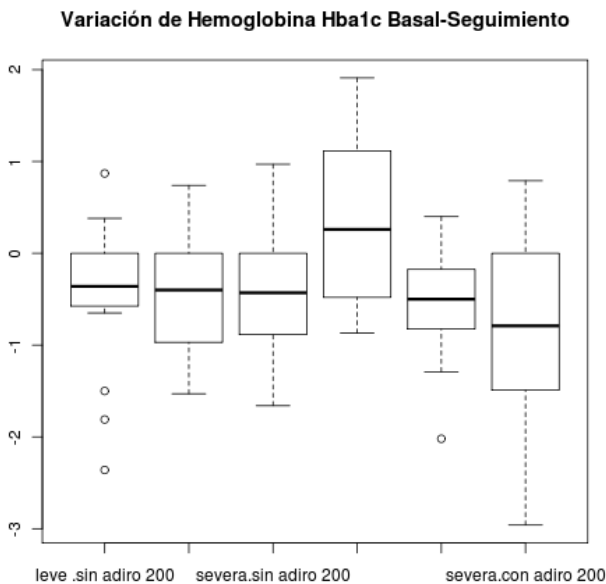
(Gráfico – 6)

Este gráfico muestra la diferencia en HbA_{1c} entre el seguimiento y el estado basal. Valores más altos indican un peor control de la diabetes; vemos pues que los pacientes con RDNP leve se controlan peor que los pacientes con RDNP moderada y éstos peor que los pacientes con RDNP severa-RD proliferativa. La diferencia es significativa (Kruskal-Wallis p = 0.03).

3.3 – Diferencia HbA_{1c} – Grupo

La diferencia HbA_{1c} seguimiento con basal, se observa existe diferencia: con Adiro los pacientes con RDNP leve se encuentran peor controlados que los pacientes sin Adiro, los pacientes con RDNP moderada en valor similar, mientras que los pacientes con RDNP severa-RD proliferativos con Adiro

se encuentran con valor HbA_{1c} por debajo de los valores de los pacientes con RDNP severo-RD proliferativos sin Adiro, por lo que podemos pensar que estos pacientes se encuentran mejor controlados. Observamos en el siguiente gráfico (Gráfico-7), que existe interacción entre la administración de Adiro y el grado de retinopatía (p= 0.00923) para la diferencia HbA_{1c} basal-seguimiento.



Esta interacción se manifiesta en que cuando no hay tratamiento Adiro, no hay diferencia en la variación entre los valores de HbA_{1c} basal – seguimiento, si la hay bajo tratamiento Adiro, tal como se observa en el gráfico.

(Gráfico – 7)

3.4 – Valoración del control de HbA₁C en pacientes con tratamiento ADO – Insulina basal/seguimiento

Primeramente observamos un porcentaje creciente de valor de HbA₁C en el seguimiento – con el tratamiento insulina final. Acorde a los datos clínicos por los que un no adecuado control con ADO motivaría el cambio a Insulina.

Tabla 19. ADO/Insulina final – HbA ₁ C seguimiento								
	HbA ₁ C ≤ 7	HbA ₁ C > 7	HbA ₁ C ≤ 7.5	HbA ₁ C > 7.5	HbA ₁ C ≤ 8	HbA ₁ C > 8	HbA ₁ C ≤ 8.5	HbA ₁ C > 8.5
ADO final	5 (18.5 %)	22 (81.5 %)	10 (37 %)	17 (63 %)	15 (55.6 %)	12 (44.4 %)	18 (66.7 %)	9 (33.3 %)
INS final	1 (2.4 %)	41 (97.6 %)	7 (16.7 %)	35 (83.3 %)	11 (26.2 %)	31 (73.8 %)	14 (33.3 %)	28 (66.7 %)

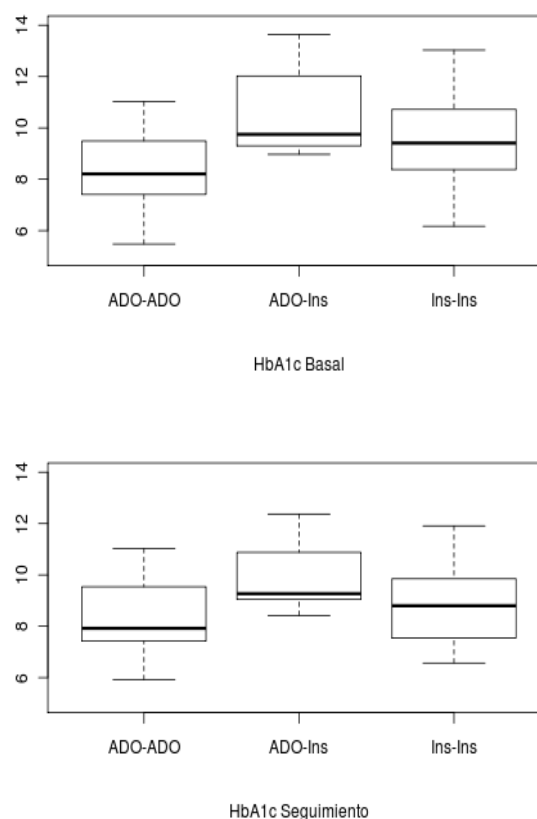
p – valor respectivamente: 0.031 , 0.055, 0.014, 0.013.

Basalmente el peor control glicémico, representado en el valor de HbA₁C, motivó un cambio de ttº ADO a insulina, si bien, esta relación se mantiene en el seguimiento. En nuestros pacientes, los que cambian de tratamiento ADO a insulina tienen mayor valor de HbA₁C .

(Gráfico – 8)

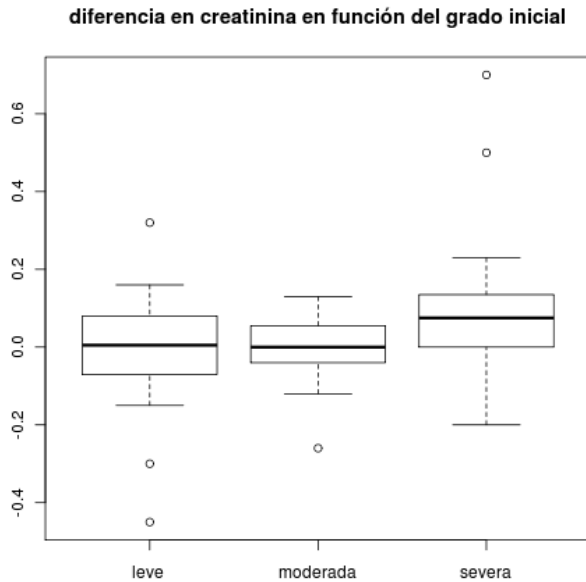
En estos gráficos se muestran, respectivamente la HbA₁C basal y en seguimiento para los pacientes que llevan tratamiento con a) ADO inicial y final, b) ADO cambia a insulina a lo largo del seguimiento, c) insulina al inicio y al final. Se aprecia que los pacientes que inicialmente tienen la HbA₁C más alta, siguen teniéndola más alta en el seguimiento (aunque con disminución respecto estado basal), correspondiendo ello a los pacientes del grupo: b) ADO cambian a insulina y c) inicio-final se encuentran en tratamiento con insulina.

(Gráfico – 8)



3.5 – Creatinina en sangre – Grado

Los paciente con *RDNP severa-RD proliferativa basal* tienden a subir la creatinina desde fase basal a seguimiento (Kruskal Wallis $p = 0.025^*$): En la variación de la creatinina con el grado (no hay asociación con el Adiro) (Gráfico – 9).



3.6 – HTº – grado

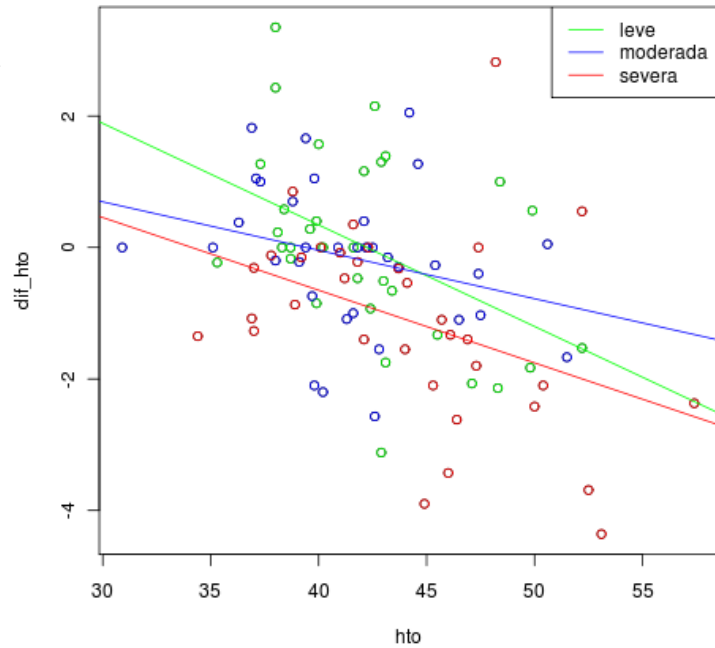
Un aumento de la tensión de oxígeno en el tejido retiniano puede reducir la hipoxia relacionada con la hiperpermeabilidad capilar, mediante la reducción del flujo sanguíneo retiniano y de la elaboración de factores de hiperpermeabilidad. El aumento del Htº mejora la oxigenación de los tejidos.

En los estudios ETDRS se evidencia la importancia de la anemia como factor de riesgo para el desarrollo – evolución de la retinopatía diabética.

En nuestro estudio, en la valoración con el HTº observamos: el *ttº Adiro no presenta asociación, teniendo asociación el HTº con el grado*, por el cual son los pacientes con RDNP severa-RD proliferativa los que tienen un mayor descenso del HTº (lo observamos en el gráfico 10). *En la valoración de HTº basal – seguimiento, existe una asociación significativo del HTº respecto al estado basal de la retinopatía* con p valor = 0.0027*.

En el gráfico 10, se observa que a más alto HTº inicial más alta la disminución, el HTº ha disminuido en mayor medida en la RDNP severa-RD proliferativa. Observando el HTº basal, vemos existe un efecto de la cantidad inicial del HTº, existiendo una pendiente negativa; en los que al pº es más baja, baja menos.

Partiendo del mismo estado inicial:
 las RDNP severa-RD proliferativa tienen una disminución mayor, que RDNP leve y RDNP moderada, estos se pueden ajustar en la misma línea de disminución del valor (leves y moderados). Un valor negativo implica que a lo largo del seguimiento el valor ha disminuido. Observamos el gráfico de pendiente de unión de la RDNP leve – RDNP moderada:
 (Gráfico – 10)



* Valoramos la asociación del HTº según sexo: valorando HTº < de 42 según variable sexo, observamos que HTº < 42 lo tienen solo 16 % de los hombres y 65 % de las mujeres (p = 0.000004**). Con valor HTº = 40, con valor inferior a este encontramos un 10 % de los hombres y 42 % de las mujeres, con p = 0.0005**, de este modo vemos que *partimos básicamente de una diferencia por sexo del HTº*. Esto, como paso previo al siguiente apartado, observar si este descenso del HTº es igual en ambos sexos, y observamos que no;

* HTº en diferencia basal – seguimiento, la *disminución del HTº es menor en mujeres que en hombres. Incluso corrigiendo por sexo sigue existiendo o detectándose el grado inicial de la retinopatía*. Es decir, para dos personas del mismo sexo, con mismo valor HTº, es el grado lo que determina su pendiente en la diferencia HTº.

* Valorando el efecto de la Hb: Para Hb < de 13 encontramos en la distribución por valor del HTº:

Tabla 20	Htº < 40	Htº > 40
Hb < 13	23	3
Hb >13	11	64

Para esta (tabla 20) p valor = 0.00000000**
 Observando un diagrama de dispersión HTº/Hb parejo.

3.7 – Valoración HT^º/Hb – Grado

El diagrama de dispersión de HT^º/Hb es parejo y en la diferencia de Hb basal – seguimiento los pacientes con retinopatía severa – proliferativa son los que tienen mayor disminución de Hb.

El siguiente objetivo de nuestro estudio sería Identificar en los posibles factores de riesgo analíticos para la retinopatía diabética, si existe variación en pacientes sin/con Adiro.

3.8 – Evolución de las variables analíticas, diferencias sin/con Adiro

Hemos observado en nuestro estudio que con Adiro enlentece la evolución de la retinopatía diabética, y observamos la evolución de las variables analíticas en ambos grupos en estudio, en los pacientes sin Adiro, y pacientes con Adiro. (referenciamos último párrafo de la página 15)

Para las tablas analíticas establecemos; a) para variables normales, realizamos media \pm DS, b) variables no normales, realizamos mediana (P 5 – P 95). En conjunto, valoramos la diferencia basal – seguimiento, seguimiento – final y analizamos p valor por diferencia:

* Tabla 21: Valoración analítica en el periodo de estudio, por separado ambos grupos.

Tabla 21	Basal	Seguimiento	P – valor
HT ^º global	42.1 (36.9 – 52.2)	41.58 (35.95 – 50.37)	0.003**
HT ^º sin Adiro	42.2 \pm 4.7	41.8 \pm 4.20	0.043*
HT ^º con Adiro	42.6 (36.72 – 52.23)	42.3 (36.51 – 50.65)	0.038*
Mg global	2.1 (1.6 – 2.49)	1.94 (1.61 – 2.28)	0.000000*
Mg sin Adiro	2.1 (1.63 – 2.46)	1.94 (1.65 – 2.29)	0.000000*
Mg con Adiro	2.1 (1.57 – 2.43)	1.94 (1.58 – 2.25)	0.000000*
Fibrinógeno global	340 (256.1 – 495.8)	359.5 (249.4 – 507.9)	0.01*
Fibrinógeno sin Adiro	328 (265.2 – 470.1)	344.25 (265.62 – 493.2)	0.013*
Fibrinógeno con Adiro	341 (253.8 – 503)	363.33 (245 – 510.04)	0.183
HDL global	42 (30 – 64.05)	41 (29.2 – 54.85)	0.0001*
HDL sin Adiro	42 (30.3 – 64.7)	41 (26.76 – 54.39)	0.078
HDL con Adiro	44 (30.6 – 59.8)	41.33 (30.34 – 54.07)	0.000000*
Colesterol global	224.7 \pm 46.7	218.3 \pm 43.5	0.004**
Colesterol sin Adiro	221.1 \pm 50.3	213.9 \pm 47.2	0.042*
Colesterol con Adiro	227.8 \pm 43.6	221.9 \pm 40.1	0.042*
Plaquetas global	237.5 (148.15 – 334.6)	236.71 (147.5 – 379.66)	0.006**
Plaquetas sin Adiro	250 (143.9 – 393.5)	248.08(135.39 – 371.66)	0.062
Plaquetas con adiro	229 (162.8 – 329.4)	236 (170.7 – 365.67)	0.044*

Tabla 21	Seguimiento	Final	P – valor
Fibrinógeno global	359.5 (249.4 – 507.9)	408.5 (254 – 539.75)	0.000000*
Fibrinógeno sin Adiro	344.25 (265.62 – 493.2)	368 (251.75 – 569.5)	0.044*
Fibrinógeno con Adiro	363.33 (245 – 510.04)	423 (260.05 – 490.65)	0.000000*
HDL global	41 (29.2 – 54.85)	33.5 (22.25 – 48.75)	0.000000*
HDL sin Adiro	41.1 ± 10	29.7 ± 10.7	0.001**
HDL con Adiro	41.3 ± 7.9	34.5 ± 8.2	0.000000*
LDL global	142.3 ± 40.2	153.3 ± 36.7	0.000000*
LDL sin ADIRO	135.4 ± 44.5	151.5 ± 47.2	0.008**
LDL con Adiro	148.1 ± 35.5	154.3 ± 30.9	0.001**
Colesterol total global	212.5 (160.3 – 292.3)	214 (163.25 – 277.5)	0.005**
Colest. Total sin Adiro	213.9 ± 47.2	229.4 ± 69.8	0.095
Colest. Total con Adiro	221.9 ± 40.1	220.5 ± 37.1	0.009**
Tg global	145.4 (80.1 – 311.5)	161 (86.75 – 348.75)	0.018*
Tg sin ADIRO	141.94 (73.79 – 371.97)	146.5 (81.25 – 454.25)	0.597
Tg con Adiro	147 (83.3 – 295)	161 (99.4 – 299.1)	0.012*

- Hematocrito (HT^º), se produce *descenso* significativo en ambos grupos de pacientes sin/con Adiro, significativo, con p valor respectivamente 0.043* y 0.038*.
- magnesio basal – seguimiento nos encontramos con *descenso* en el valor, aún en rango normal con p – valor significativo, en ambos grupos de pacientes sin/con Adiro.
- Fibrinógeno basal – seguimiento, existe *aumento* en el valor para los pacientes con/sin Adiro, con p – valor significativo (0.013*) solo para los que no llevan tt^º Adiro.

Sabemos que el fibrinógeno es un cofactor esencial en la activación plaquetaria, siendo la agregabilidad influenciada por la cantidad de fibrinógeno plasmático. El fibrinógeno puede contribuir en plaquetas, coagulación y viscosidad sanguínea en la autopropagación de eventos que originen daño y disfunción endotelial.

- HDL colesterol basal – seguimiento, se produce *descenso* del valor significativo en los pacientes con Adiro.
- Colesterol total basal – seguimiento, para los pacientes sin/con Adiro se encuentran en *riesgo macrovascular*, según criterio control metabólico European Diabetes Policy Group, con p – valor *significativo para ambos grupos*.

Manifestándose esta diferencia evolutivamente en el tiempo, en los pacientes por grupo, sin poder aseverar que ello corresponda a llevar tratamiento Adiro ó no (relación causal), a pesar que basalmente sabemos no existía esta diferencia por grupo.

Para el resto de los valores analíticos nos encontramos con valores N.S.

* Tabla 21 siguiente tabla: valoración analítica en el periodo de estudio comparativamente entre grupo. Analizamos de los valores analíticos en el periodo basal – seguimiento, la diferencia, según grupo Adiro 200 ó no Adiro por separado, obteniendo p valor comparativamente entre ambos grupos. No obtenemos diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los valores estudiados. Exponemos en la siguiente tabla 21 los valores de referencia en los que existe mayor diferencia en el basal – seguimiento, observándose asimismo, la homogeneidad del descenso del valor HbA_{1c} y del cociente albúmina/creatinina entre ambos grupos de pacientes:

Tabla 21. Diferencia basal – seguimiento según grupo (sin Adiro /con Adiro)				
	Sin Adiro 200	Con Adiro 200	Wilcoxon = W	P – valor
Fibrinógeno*	14.180465	4.060408	1135.5	N.S.
Colesterol HDL	- 2.282340	- 3.522264	1496	N.S.(0.08)
Triglicéridos	- 23.388750	1.745818	1088.5	N.S.
HbA ₁ C	- 0.4419565	- 0.4261818	1279	N.S.
Albuminuria	3.34219512	0.05878049	916	N.S.
Creatinina orina	2.804524	- 1.985208	1185	N.S.
Cocient alb – creat	- 0.004415294	- 0.004342683	750	N.S.

4 – HDL como parte de los criterios NCEP – ATP III para el síndrome metabólico (Mets), como factor de riesgo microvascular y valoración en la evolución de la retinopatía diabética

Hemos observado en el apartado anterior, que los pacientes *con Adiro 200*, en la diferencia basal – seguimiento, disminuyen más el colesterol HDL que los pacientes *sin Adiro 200* (con valor $p = 0.08$).

4.1 – Valoración de HDL como protector frente a evolución de la Retinopatía Diabética

El cambio de HDL (basal – seguimiento) entre los pacientes que permanecen en el mismo estadio, es más alta en el grupo *Adiro* (con Adiro/sin Adiro disminuyen 5.71/1.16), y obtenemos un valor significativo ($p = 0.01^*$), mientras que en el grupo que evoluciona, no hay diferencia significativa entre los que llevan tratamiento *Adiro* y los que no. En la Regresión logística Evolución-permanencia valorando por HDL y grupo no es valorable HDL como protector, frente a evolución de la retinopatía diabética. HDL obtiene un valor $p = 0.33$, y *Adiro* un valor $p = 0.023^*$.

4.2 – Valoración riesgo micro – macrovascular según colesterol HDL

Corresponde la siguiente tabla 22, a la variación HDL basal-seguimiento-final en percentiles:

Tabla 22	P 25	P 50	P 75
HDL basal	37	42	49
HDL seg	35	41	46
HDL final	27	34	37

(rango patológico en color):

Dentro de los valores de referencia según estudio NACEP – ATP III, en valor patológico: < 40 mg/dl en hombres y < de 50 mg/dl en mujeres y nos encontramos con valores indicados por European Policy Group (88) de riesgo macrovascular, de entre 39 – 46 mg/dl, y para riesgo microvascular < 39 mg/dl.

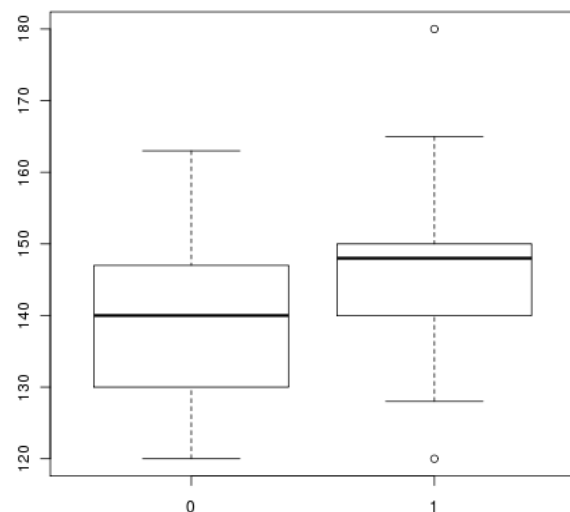
*Para HDL basal, el percentil 50 se encuentra dentro de rango de riesgo macrovascular, encontrándose además el *percentil 25 dentro de rango de riesgo microvascular*.

*HDL seguimiento realizamos la *misma valoración* para los percentiles 25, y 50 de HDL seguimiento encontrándonos con percentil 75 en rango de riesgo macrovascular.

*HDL estudio final, encontramos: *en percentil 75, todos los pacientes se encuentran en riesgo microvascular*.

Observemos el Gráfico siguiente de nuestros pacientes, (Gráfico 11):

El siguiente gráfico muestra la asociación entre TAsis y “riesgo por HDL bajo” (HDL < 39 mg/dl). La asociación es significativa (wilcox-test $p = 0.036^*$). El valor 1, en el gráfico, representa a los pacientes con HDL < 39 mg/dl.



4.3 – Valoración del tratamiento Adiro en el contexto de HDL como factor de riesgo microvascular

* Al descender HDL en seguimiento-final observamos (tabla 23):

HDL	Sin Adiro	Con Adiro	P – valor
Seguimiento	41.1 ± 10	41.3 ± 7.9	0.891
Final	29.7 ± 10.7	34.5 ± 8.2	0.132

Comparando HDL seguimiento – HDL final: el HDL ha descendido de la medida en seguimiento hasta la medida final en un promedio de 6.16 unidades (IC_{95%}: 4.30 – 8.01), este decrecimiento es estadísticamente significativo, $p = 2.83 \times 10^{-8} = 0.00000003^{***}$.

Observamos en la valoración HDL que *todos los pacientes independientemente del tratamiento con Adiro reducen el HDL, sin tener que ver ello con el Adiro*. Introduciéndose en riesgo microvascular ambos grupos de pacientes, como hemos comentado en apartado previo.

* *La diferencia en HDL seg – basal no se asocia con el grado de retinopatía inicial, ni con el ttº Adiro recibido, ($p = 0.12$ y 0.13 respectivamente), manteniéndose con la misma variación; la variación ha sido de 2 puntos para todos los grupos (dentro de la variable grado).*

4.4 – Valoración de la resistencia a insulina por sexo

La insulín resistencia es un componente del síndrome metabólico (Mets). El porcentaje Tg/HDL se ha propuesto marcador de insulín resistencia en pacientes con sobrepeso teniendo ello un 80 % de sensibilidad y 78 % de especificidad con valor > 2.75 en hombres y > 1.65 en mujeres, para nuestros pacientes obtenemos los siguientes datos (Tabla 24):

Percentil	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %	35 %	40 %	50 %
Hombres	1.351592	1.496337	1.643878	1.919014	2.275909	2.684524	2.900000	3.220501
Mujeres	1.288828	1.709745	1.904167	2.092597	2.543023	3.029247	3.121595	3.691489

“Suponiendo un sobrepeso” en nuestros pacientes, estarían en Mets los hombres desde el percentil 40 y las mujeres desde el percentil 10. Si bien sabemos que la insulín resistencia forma parte de la base del desarrollo de diabetes, uno de los puntos de importancia viene desde la constatación de los estudios de Katsumori en el que se refiere que *la retinopatía está asociada en pacientes T2MD a insulín resistencia*.

Realizamos una valoración del *riesgo de evolución de la retinopatía diabética* teniendo en cuenta los criterios NCEP – APTIII, establecidos para el síndrome metabólico, podemos aplicar en nuestro estudio de pacientes diabéticos (referenciamos pag 57):

Riesgo evolución retinopatía diabética para nuestros pacientes diabéticos; Tasis ≥ 130 y/o TAdia ≥ 85 mmHg, HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

No obtenemos asociación estadísticamente significativa. Por lo que *no podemos valorar HDL como criterio evolutivo en la retinopatía diabética*.

5 – Factores de riesgo según sexo

5.1 – Factores de riesgo clínico – analítico

Si analizamos la variable “edad al diagnóstico de diabetes > 45 años”, observamos que son las mujeres las que están diagnosticadas con mayor frecuencia por encima de esta edad, representando $\frac{3}{4}$ partes este subgrupo de mujeres y representando $\frac{1}{4}$ parte los hombres, en nuestra cohorte de pacientes (p valor 0.027*).

Las variables representadas en tabla 25 se han comparado entre hombres y mujeres. En todos los casos se ha probado una transformación de box-cox para conseguir normalidad, ello se ha conseguido para todas las variables excepto para hemoglobina y hematocrito. Los p-valores para la comparación se han obtenido mediante el test de la t – de Student para las variables que han podido ser normalizadas, y mediante el test de Wilcoxon para las dos variables que no se han podido normalizar.

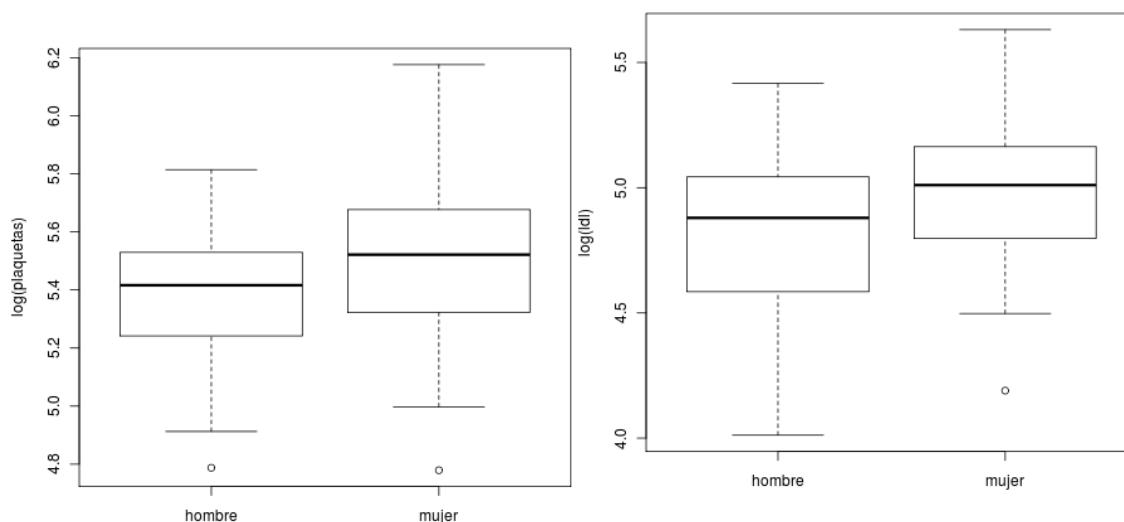
Tabla 25	Valores analíticos en el seguimiento: diferencia por sexo		
	Mujeres	Hombres	P – valor
HDL	42.345441	39.191892	0.04838**
LDL	148.437206	130.949459	0.01841**
Plq	260.279118	229.256757	0.02234**
HbA1C	8.903582	8.830556	0.71023
HT ^o	40.398060	45.437568	0.00000**
Hb	13.140882	14.902432	0.00000**
Tasis	143.703704	138.320000	0.04784**
Edad basal	62.454545	59.378378	0.05229**
Duradiab	14.530303	13.567568	0.59982
Fibrinógeno	374.19	334.02	0.008**
Triglicéridos	168.64	180.28	N.S.

Observamos la existencia de *diferencias estadísticamente significativas por sexo* (tabla 25): las mujeres parten al inicio del estudio con una edad basal mayor (62 años frente a 59 en hombres), se mantienen hipertensas a lo largo del seguimiento, según definición de la OMS. Según criterio NCEP – ATP III, tanto hombres como mujeres se encontrarían en rango de HTA. Las mujeres tienen HDL colesterol en rango de riesgo macrovascular, mientras que los hombres entran en concepto de *riesgo microvascular* según criterio de control metabólico recomendado por European Diabetes Policy Group. Dentro de este mismo concepto, ambos sexos se encuentran en criterio de riesgo macrovascular para el colesterol LDL, y para el valor de Tg. Con valores de hiperglicemia sin diferencia por sexo. Valores de fibrinógeno más elevado para las mujeres con p valor significativo en la diferencia por sexo (tabla 25 – 26).

Como sabemos, únicamente carece de significado como factor de riesgo para la retinopatía diabética, la diferencia estadísticamente significativa observada en esta tabla para HT^o y Hb (no están en rango de anemia para ninguno de los dos sexos), así como la edad basal (la mayor edad basal es factor protector), todos los demás factores son “de riesgo” para el “sexo mujer”, sin existir diferencia estadísticamente significativa por sexo para colesterol total y triglicéridos. Observemos con mayor detenimiento en tabla 26, representando en percentiles, texto contiguo, así como gráficos 12 – 16:

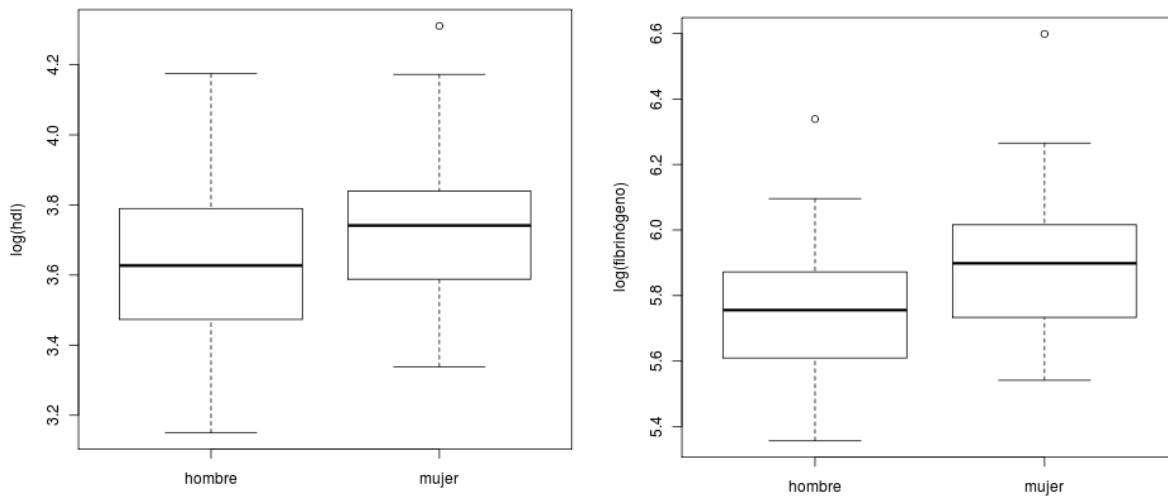
Percentiles Plaquetas Mujeres			Percentiles Plaquetas Hombres		
5 %	50 %	95 %	5 %	50 %	95 %
164.4	250.0	415.8	141.6	225.0	318.4
Percentiles LDL colesterol seguimiento Mujeres			Percentiles LDL colesterol seguimiento Hombres		
5 %	50 %	95 %	5 %	50 %	95 %
95.9760	150.0	209.6725	75.840	131.570	190.476
Percentiles HDL colesterol seguimiento Mujeres			Percentiles HDL colesterol seguimiento Hombres		
5 %	50 %	95 %	5 %	50 %	95 %
30.7365	42.1650	55.3740	25.828	37.600	53.142
Percentiles fibrinógeno Mujeres			Percentiles fibrinógeno Hombres		
5 %	50 %	95 %	5 %	50 %	95 %
267.55	364.50	499.65	240.45	316.00	431.00
Percentiles TA sistólica Mujeres			Percentiles TA sistólica Hombres		
5 %	50 %	95 %	5 %	50 %	95 %
126.25	143.50	161.70	128.4	135.0	154.6

**Plaquetas*: La diferencia es significativa (test Wilcoxon $p = 0.03^*$). Las mujeres tienen valores superiores a los hombres. **LDL en seguimiento*; la diferencia entre hombres y mujeres es significativa (test Wilcoxon $p = 0.049^*$).



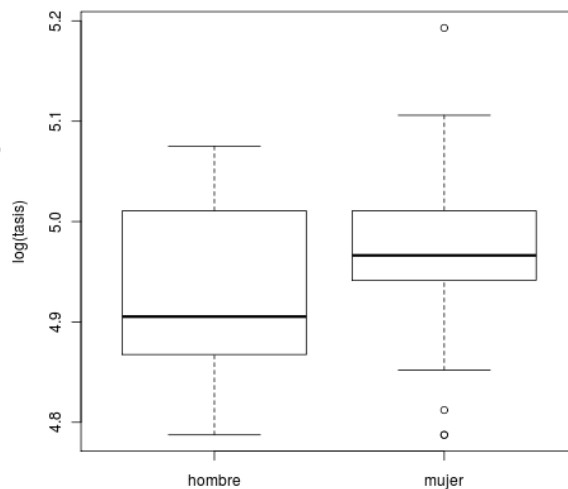
HDL en seguimiento*: La diferencia por sexos es significativa (Wilcoxon $p = 0.048^*$). *Comparación de *fibrinogenemia* entre hombres y mujeres: Las mujeres tienen un valor más alto (test de Wilcoxon $p = 0.003^{}$). *Observamos la diferencia comentada previamente sobre la *TA sistólica*. (test de Wilcoxon $p = 0.044^*$) (Gráficos 12 – 16).

Resumimos factores de riesgo para sexo mujer respecto sexo hombre: mayor concentración plaquetar, mayor valor LDL, mayor TAsis, y mayor valor de fibrinógeno referenciamos al poster del libro asociado (81), en el cual observamos al fibrinógeno como producto de una serie de eventos metabólicos, en el que podríamos esperar más complicaciones, sin embargo nuestra regresión logística en apartado 7.7.6.b de este trabajo (pag 113, 121 y 125) nos indica, las peculiaridades de nuestro estudio.



(Gráficos 12 – 15) Expresan estos gráficos diferencia por sexo para plaquetas, LDLc, HDL, fibrinógeno.

Gráfico 16 – Expresa este gráfico diferencia por sexo para TAsis.



Para colesterol total y triglicéridos en seguimiento la diferencia por sexo no es significativa.

5.2 – Sexo – cualquier tipo de afectación renal (en seguimiento)

Sabemos que la proteinuria persistente es factor de riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía en pacientes mayores de 60 años NIDDM.

Para nuestros pacientes tenemos los siguientes datos significativos, para Tabla 27 ($p = 0.01^*$), y para tabla 28 ($p = 0.009684^*$).

Tabla 27. Microalbuminuria basal		
	Hombre	Mujer
< 20	20 (29 %)	49 (71 %)
20 – 200	9 (69.2 %)	4 (30.8 %)
Tabla 28 Nefropatía seguimiento		
	Hombre	Mujer
No	20 (59 %)	51 (85 %)
Si	14 (41 %)	9 (15 %)

Se observa que proporcionalmente los hombres padecen con más frecuencia algún tipo de afectación renal (valoramos macroalbuminuria y tratamiento diálisis) que las mujeres. Para nuestro grupo de pacientes, veamos lo expuesto en apartado 8, referido a evolución de la retinopatía diabética en nuestro grupo de pacientes, pag 123 de este trabajo (evolución en función de sexo).

Si bien hemos visto que los hombres tienen mayor hipertrigliceridemia (en valor no significativo en la diferencia por sexo), referenciamos pag 152 de este trabajo, así como libro asociado (80), pag 42.

5.3 – Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa

- RDNP severa-RD proliferativa basal: en la valoración de la RDNP leve-RDNP moderada frente a RDNP severa-RD proliferativa: encontramos en nuestro estudio que a pesar de existir mayor nº de pacientes hombres con afectación renal, no obtenemos asociación RDNP severa-RD proliferativa – variable sexo. No hay diferencia por sexo para permanecer – evolucionar (variable evolución) en la valoración por sexo en conjunto, ni en la valoración por sexo sin/con Adiro ($p = 0.74$).
- Tratamiento insulina basal: no existen diferencias con respecto a este tratamiento para la variable sexo. Los pacientes se encuentran al 50 % con tratamiento ADO/Insulina.
- Grado – sexo: la relación hombre/mujer en RDNP leve; 11/21, en RDNP moderada es 10/25 y en RDNP severa-RDproliferativa es 16/22, la diferencia es N.S.

6 – Tipo de tratamiento antidiabético, asociaciones de los pacientes en tratamiento con Insulina basal identificando sus posibles factores de riesgo

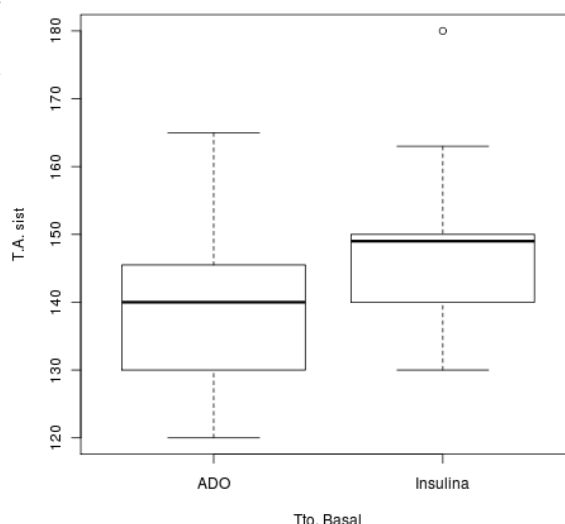
Valoramos inicialmente el tipo de tratamiento antidiabético con la variable HTA sistólica y diastólica independientemente, encontrándonos con los siguientes datos:

6.1 – Asociación del tratamiento Insulina – ADO basal con TAsis

El siguiente gráfico, muestra relación entre TAsis y tratamiento basal Insulina/ADO:

Se aprecia que entre los *pacientes tratados con insulina hay una mayor TA sistólica* (test de Wilcoxon, $p = 0.0048^{**}$)

Los pacientes con insulina se encuentran en rango ligeramente superior al valor de TAsis 145 mmHg. (Gráfico – 17).



	TA <130 mmHg	TA ≥130 mmHg	TA <140 mmHg	TA ≥140 mmHg
TTº ADO basal	6 (14.6%)	35 (85.4%)	18 (43.9%)	23 (56.1%)
TTº insulina basal	0	38 (100%)	8 (21.1%)	30 (78.9%)

Para el criterio de la TAsis de la OMS: más pacientes se encuentran con TAsis ≥ 140 mmHg en ttº con insulina basal, esta última tabla con $p = 0.035^*$.

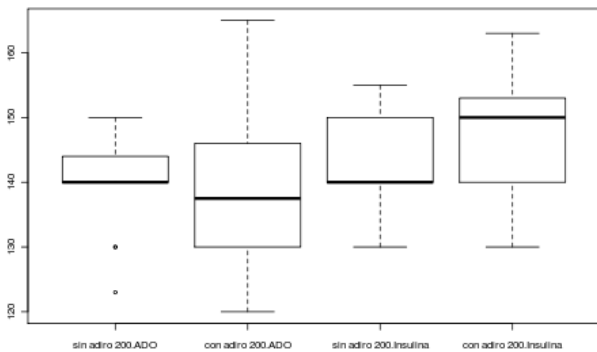
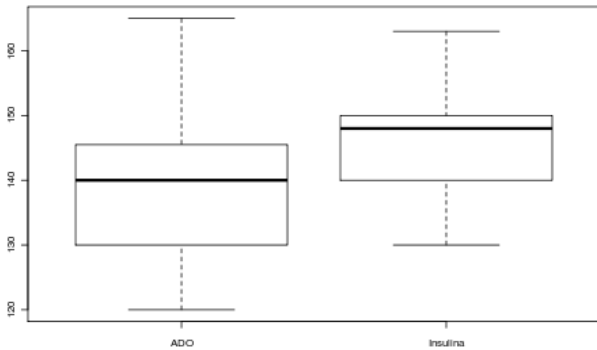
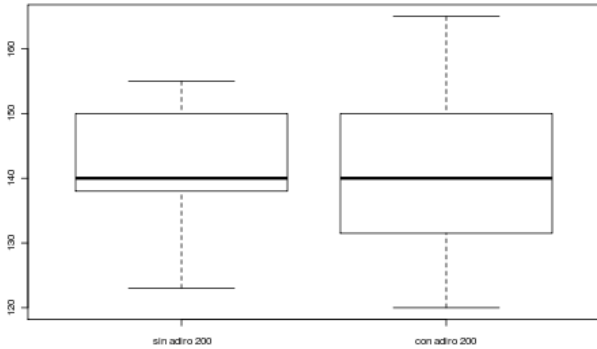
Valoramos estos datos a continuación:

Tensión Arterial sistólica en pacientes sin/con Adiro según TTº basal Insulina/ADO

Hemos transformado la TAsis a escala logarítmica para conseguir la normalidad, y hemos llevado a cabo el análisis de la varianza para evaluar si el grupo (Adiro/no Adiro) y el tratamiento basal se asocian de algún modo con la TAsis. Se obtiene como resultado que *existen diferencias significativas en el valor medio de la TA asociadas al tratamiento basal* ($p = 0.0034^{**}$).

El resultado se muestra a continuación:

Tabla 30. análisis de la varianza					
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Grupo	1	0.00092	0.000920	0.1636	0.687075
TTº basal Insulina	1	0.05155	0.051553	9.1616	0.003413*
Grupo – Insulina	1	0.00623	0.006233	1.1076	0.296077
Residuos	73	0.41078	0.005627		



Esta tabla indica que no hay interacción entre el grupo y el tratamiento basal (esto es, *la asociación del tratamiento basal con la TAsis es la misma en los dos grupos con Adiro/sin Adiro*). La asociación con el tratamiento basal se traduce en que los *individuos tratados con insulina tienden a tener la TAsis más alta*. La ausencia de asociación con el grupo quiere decir que, en promedio, *tanto los tratados con Adiro como los tratados sin Adiro tienden a tener la misma TAsis (más baja en cualquier caso en los tratados basalmente con ADO que en los tratados con insulina)*.

Los pacientes con Adiro e insulina en nuestro estudio son los más hipertensos (TAsis 150 mmHg).

El gráfico 18 representa el texto expuesto en este apartado. Sabemos por estudios internacionales que HTA asocia a evolución de la retinopatía diabética, por lo que valoramos estas variables; pacientes con insulina, HTA sistólica en el contexto evolutivo posteriormente (pag 121).

gráfico 18

1^{er} gráfico: según grupo, sin/con Adiro con TAsis p = 0.68. No hay diferencia.

2^º gráfico: los pacientes con Insulina tienen > TAsis, p = 0.034.

3^{er} gráfico: no hay interacción grupo(sin Adiro/con Adiro) con el tratamiento basal (Insulina/ADO).

6.2 – Asociación ADO – Insulina basal, con neuropatía diabética final

Tabla 31. ADO/Insulina basal – Neuropatía diabética al estudio final			
ADO/Insulina basal	No neuropat diab	Si neurop diab	P – valor
ADO basal	40 (95 %)	2 (5 %)	0.001**
Insulina basal	26 (65 %)	14 (35 %)	

El 90 % de los pacientes que no tienen insulina al estudio basal, no desarrollan neuropatía diabética al estudio final.

Tabla 32. ADO/Insulina final – Neuropatía diabética al estudio final			
ADO/Insulina final	No neuropat diab	Si neurop diab	P – valor
ADO final	28 (97 %)	1 (3 %)	0.01*
Insulina final	29 (71 %)	12 (29 %)	

En las dos tablas previas en las que valoramos el tipo de tratamiento antidiabético basal/final – neuropatía diabética final, encontramos que más del 65 % de los pacientes que se encuentran en tratamiento con insulina no desarrollan neuropatía diabética al estudio final, aunque en ambas tablas se observa que la *neuropatía diabética valorada al estudio final es más frecuente en los pacientes en tratamiento con insulina basal y/o final*.

6.3 – Asociación ADO – Insulina basal con fibrinógeno basal

Sabemos que el fibrinógeno se encuentra asociado con el control glucémico, el fibrinógeno puede contribuir a la enfermedad microvascular y se encuentra asociado con factores de riesgo vascular lipídico. Puede el fibrinógeno contribuir en plaquetas, coagulación y viscosidad sanguínea en la autopropagación de eventos que originen daño endotelial y disfunción.

* En nuestro estudio, son los pacientes en tratamiento con insulina los que tienen mayor valor de HbA_{1C}, y mayor nº de pacientes que se encuentran con valor fibrinógeno mayor de 350 mg/dl (tabla 33).

Tabla 33. ADO/insulina basal – fibrinógeno basal en mg/dl			
TTº	Fibrinógeno ≤ 350	Fibrinógeno >350	P – valor
ADO	29 (65.9 %)	15 (34.1 %)	0.042*
Insulina	19 (44.2 %)	24 (55.8 %)	

y lo contrario para pacientes en tratamiento ADO al estudio basal.

* En la asociación con fibrinógeno, si comparamos el tratamiento antidiabético basal/final en tres grupos (ADO – ADO, ADO – Insulina e Insulina – Insulina) según tratamiento inicial – final (permanezcan en tratamiento ó cambien de tratamiento), hallamos el logaritmo (fibrinógeno) entre los tres grupos según tratamiento inicial-final, observamos que la diferencia no es significativa (ANOVA $p = 0.10$). Por tanto, al estudio final, el tratamiento antidiabético que han llevado siendo el mismo ó su cambio, *no asocia con un valor de fibrinógeno significativamente diferente para los tres grupos mencionados*.

6.4 – Valoración ADO – Insulina basal con duración diabetes > 7 años

Basalmente, tienen los pacientes con una duración de diabetes > 7 años, un tratamiento con insulina, un 10 % superior, respecto de los pacientes con una duración de diabetes < 7 años, ($p = 0.032^*$). Sin embargo, si comparamos los tres grupos de tratamiento antidiabético (ADO – ADO, ADO – Insulina e Insulina – Insulina) basal/final frente a la *duración de la diabetes*, la diferencia no es significativa ($p = 0.10$).

6.5 – ADO – Insulina basal con edad al diagnóstico diabetes 50 años

De los pacientes diagnosticados a la edad < 50 años, un 18% superior lleva tratamiento insulina, mientras que los pacientes diagnosticados a la edad > 50 años, un 25% superior se encuentra en tratamiento con ADO ($p = 0.044^*$).

6.6 – Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa

- Insulina basal con: retinopatía exudativa, cambio de estadio de retinopatía, edema macular, TA diastólica, sexo, nefropatía en el seguimiento (microalbuminuria valorada frente a – macroalbuminuria, diálisis).
- Grado de retinopatía al estudio basal con tratamiento insulina: Dosis insulina /Kg peso no asocia con incremento de grado de severidad de la retinopatía diabética basal (comparamos RDNP leve – RDNP moderada, y RDNP leve a grupo RDNP severa- RD proliferativa), (tienen dosis similar de insulina/kg peso en los tres grupos), por lo que no podemos considerar valor asociativo creciente entre ambas variables. Creciente valor dosis ins/ Kg – creciente evolución grado de severidad de la retinopatía diabética, valorando riesgo evolutivo ó incremento de severidad, no podemos asociarla por el tamaño muestral.

7 – Características y asociaciones de las variables oftalmológicas

7.1 – Grado – laser previo al seguimiento

Observemos la distribución (N.S.) de los pacientes según severidad de la retinopatía por grupo:

Grupo	Leve/moderada	Severa/muy severa	Proliferativa con/sin AR
Sin Adiro	32 (69.6 %)	6 (13 %)	8 (17.4 %)
Con Adiro	35 (62.5 %)	12 (21.4 %)	9 (16.1 %)

De los 12 pacientes con RDNP severa/muy severa con Adiro, 6 tienen PFC al inicio del estudio. Observamos diferencia significativa por grupo para tratamiento laser al inicio del estudio en la tabla 35 (Fisher $p = 0.044^*$):

	Sin Adiro	Con Adiro
No TTº laser	26 (57.8 %)	19 (42.2 %)
Si TTº laser	20 (35.7 %)	36 (64.3 %)

Siendo la distribución del Ttº laser: (Tabla 36)

	Sin Adiro	Con Adiro
Focal	14 (37.8 %)	23 (42.2 %)
Progrm PFC	6 (46.2 %)	7 (53.8 %)
PFC al inicio	0	6 (100 %)

Para estos pacientes, en los que se encuentran los 6 pacientes con Adiro con PFC al inicio del estudio, (tabla 36) la asociación con la variable evolución (Tabla 37) no es significativa ($p = 0.492$):

	Permanece	Evoluciona
No TTº laser	17 (51.5 %)	16 (48.5 %)
Si TTº laser	28 (60.9 %)	18 (39.1 %)

Quedando explicada en la distribución por grado en tabla 38, (Chi cuadrado $p = 0.08$), sin ser significativa:

	Leve	Moderada	Severa-prolif	Leve	Moderada	Severa-prolif
No	10 (38.5 %)	7 (26.9 %)	9 (34.6 %)	9 (47.4 %)	7 (36.8 %)	3 (15.8 %)
Si	6 (30 %)	7 (35 %)	7 (35 %)	7 (19.4 %)	11 (30.6 %)	18 (50 %)

Distribución Tipo TT ^o laser previo seguim--grado Severa-prolif sin Adiro – Con Adiro		
Focal	1 (2.7 %)	5 (13.5 %)
Progrm PFC	6 (46.2 %)	7 (53.8 %)
PFC al inicio	0	6 (100 %)

Siendo laserterapia focal, en las RDNP leves y RDNP moderadas.

Eliminando los 6 pacientes con PFC al inicio del estudio en tt^o Adiro (tabla 37) y comprobando si el Adiro sigue siendo eficaz:

Si eliminamos los pacientes con RDNP severa que han recibido PFC al inicio del estudio obtenemos la siguiente distribución, con p valor 0.648: ***La iteracción evolución – laser elimina 4 pacientes que permanecen, quedando por tanto:

Tabla 39. TT ^o laser previo seguim-- Evolución al final del seguimiento		
	Permanece	Evoluciona
No TT ^o laser	17 (51.5 %)	16 (48.5 %)
Si TT ^o laser	24 (57.1 %)	18 (42.9 %)

Para estos pacientes, clasificándolos por grupo – variable cambio al final del seguimiento: Observemos tabla 9 de la pag 71, el objetivo principal del tratamiento Adiro, permanecer/evolucionar, de esta tabla se ha eliminado 4 pacientes con Adiro que permanecían en mismo estadío tras el seguimiento y uno que ha evolucionado quedando la siguiente distribución:

Tabla 40. Evolución – Grupo (Sin Adiro – Con Adiro)		
	Permanece	Evoluciona
Sin Adiro	15	23
Con Adiro	27	13

Para esta tabla se mantiene el tratamiento Adiro como protector ($p = 0.02416^*$).

Observemos la siguiente tabla (Tabla 41):

Laser previo	Con Adiro – Tratamiento laser previo al seguimiento		Sin Adiro – Tratamiento laser previo al seguimiento	
	Con Adiro Permanece	Con Adiro Evolucionara	Sin Adiro Permanece	Sin Adiro Evolucionara
No	9	6	8	10
Si	21	7	7	11

Con/sin laser previo con/sin Adiro, los pacientes empeoran en la misma proporción (7/6 y 11/10 pacientes respectivamente), pero según la proporción de pacientes con/sin Adiro que permanecen (21/7), observamos puede existir una interacción Adiro con Laser.

7.2 – Laser en el seguimiento: valoramos influencia en los pacientes sin/con Adiro

TABLA DE EVOLUCIÓN FRENTE A LÁSER SEGÚN LLEVEN TRATAMIENTO ADIRO 200 Ó NO .

Tabla 42. Laser seguimiento – Adiro 200		
Sin Adiro	Sin laser	Con laser
Permanece	4 (29 %)	10 (71 %)
Evoluciona	0	20 (100 %)
Con Adiro	Sin laser	Con laser
Permanece	10 (32 %)	21 (68 %)
Evoluciona	0	11 (100 %)

Lectura de la tabla previa:

Los pacientes cuando no llevan tratamiento Adiro, ni laser, los que permanecen son 28.57 %; cuando llevan tratamiento Adiro, este porcentaje es 32.25 %. Esta diferencia es irrelevante por cuanto el láser se ha aplicado con independencia de que el individuo esté o no con Adiro. Asimismo, en los individuos que han empeorado, a todos (con Adiro y sin Adiro) se les ha administrado el láser. Por tanto el láser se administra por igual tanto en los que llevan tratamiento Adiro como en los que no, dependiendo exclusivamente de su estado.

Si miramos por Adiro se comprueba que entre los individuos con Adiro, 11 empeoran y 21 se mantienen estacionarios, mientras que en los que no tienen Adiro empeoran 20 (el doble respecto pacientes con Adiro) y se mantienen estacionarios 10 (la mitad respecto pacientes con Adiro). Por tanto se aprecia la ventaja de administrar Adiro. Llevamos a cabo la regresión logística:

Tabla 43. Regresión logística Tratamiento laser en el seguimiento – Grupo				
Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	- 17.7047	1648.0949	- 0.011	0.9914
Grupo Adiro 200	- 1.3398	0.5371	- 2.494	0.0126*
Recodific laserseg	18.3978	1648.0949	0.011	0.9911

que confirma el efecto significativo del Adiro y la ausencia (no diferencia entre grupo) de asociación con el láser. Vuelve a reiterar que para dos grupos de pacientes (sin/con Adiro) con un mismo tratamiento laser, el Adiro resalta como tratamiento protector.

7.3 – Patología exudativa al estudio final

Diversos estudios han asociado niveles elevados de LDL colesterol con la existencia de retinopatía exudativa, particularmente de exudados duros. LDL colesterol es factor de riesgo independiente para retinopatía diabética contribuyendo a un aumento de riesgo en pacientes T2MD mayores de 60 años.

En nuestro estudio, valoramos la asociación entre patología exudativa y permanecer/ evolucionar:

- Al estudio basal: No existe asociación de la patología exudativa con variable C (permanecer/evolucionar) ($p = 0.21$).

- En el estudio final: *Si existe asociación con patología exudativa* y evolución como veremos a continuación en el texto ($p = 0.01309^*$).

Valoramos en este apartado la patología exudativa tanto central (macular) como periférica, no estudiando independientemente la patología exudativa central debido al pequeño tamaño muestral.

Indagamos la posible asociación entre *patología exudativa en el estudio final* y la valoración *analítica seguimiento* de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, y triglicéridos.

Se observa cierta tendencia entre los pacientes que tienen patología exudativa a tener LDL más alto. Tener exudados asocia evolución, independientemente del Adiro. Realizamos una regresión logística, para ajustar ODD ratio (OR) por otras variables que puedan influir en la patología exudativa al estudio final obteniendo que:

mediante regresión logística se ha detectado *que existe asociación significativa entre LDL*, (eliminando un valor anormalmente bajo de LDL “outlying”) *y la presencia de exudados finales en algún ojo al menos* (LDL-exudados $p = 0.026^*$), el ODD Ratio de desarrollar exudados al estudio final, asociado a un incremento de una unidad de LDL, es 1,01 (IC_{95%}: 1.003 – 1.036).

Poniendo los valores de LDL en cuartiles, cuartil 25 de LDL corresponde a valor 110 y cuartil 75 al valor 170, *observamos que con el aumento de 60 unidades el riesgo se multiplica por 3.*

Tabla 44: Realizamos la regresión logística para la presencia/ausencia de exudados al final, en función de variables clínicas y obtenemos la asociación con LDL seguimiento:

Tabla 44. Regresión logística: presencia/ausencia de exudados al estudio final				
Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-7.75989	5.38903	-1.440	0.1499
tasis	0.06358	0.03753	1.694	0.0902
tg_1	-0.00748	0.00666	-1.123	0.2614
ldl_1	0.02206	0.01082	2.039	0.0414 *
edaddco	-0.05906	0.04879	-1.210	0.2261
duradiab	-0.09852	0.07152	-1.377	0.1684
ttofinInsulina	-0.96968	0.70343	-1.379	0.1680

Tg – 1=Tg seguimiento. LDL – 1= LDL seguimiento.

En nuestra muestra no se percibe en la formación de patología exudativa significativo HDL, colesterol_T, y triglicéridos, sienta TA sistólica significativa a nivel 10 %.

7.3.1 – Relación entre C (permanecer – evolucionar) con exudados

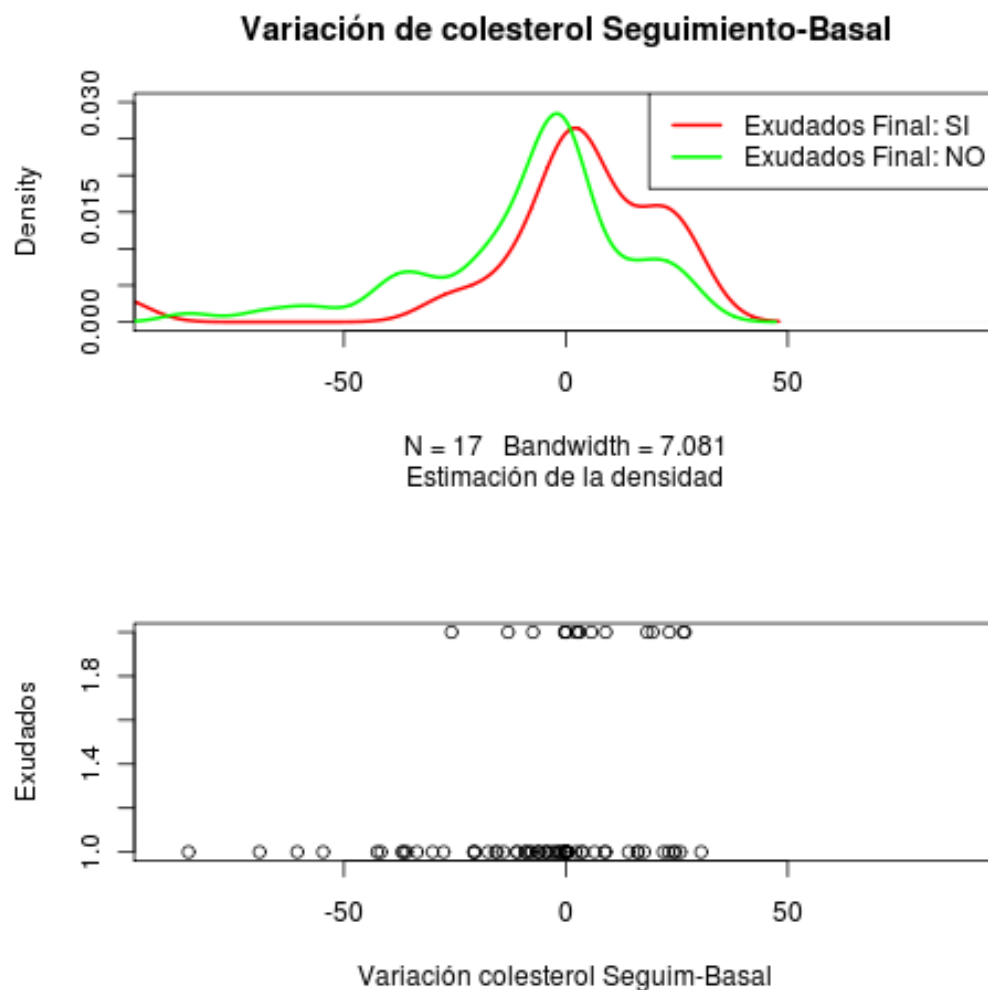
Tabla 45. Relación Patología exudativa final – evolución		
	NO	Si
Permanece	40 (88 %)	5 (11 %)
Evoluciona	22 (65 %)	12 (35 %)

Para esta tabla nos encontramos con que *se detecta asociación significativa entre la variable cambio (permanece-evolucionar) y la patología exudativa* ($p = 0.01309^*$).

El OR estimado de padecer exudados cuando el sujeto evoluciona es 4.278187 con IC_{95%}: 1.209859 – 17.624799.

7.3.2 – Variación del colesterol seguimiento – basal

En el siguiente gráfico; (Gráfico 19), en el eje horizontal se representa la *variación en colesterol* entre la medida basal y la medida en seguimiento: valores en torno al cero representan pacientes que han mantenido el mismo nivel de colesterol, valores positivos individuos a los que les ha aumentado y valores negativos individuos a los que les ha disminuido.



(Gráfico 19)

- En la figura superior: en el eje vertical se representa la *densidad* (estimación de las frecuencias relativas) de *pacientes* con exudados en algún ojo al final del periodo de seguimiento.
- En la figura inferior: se muestra la misma información con los valores de *diferencia de colesterol* registrados. *Se aprecia que la frecuencia de pacientes que experimentan un incremento en los niveles de colesterol, es mayor en el grupo con patología exudativa que en el grupo sin dicha patología* (test de Kolmogorov-Smirnov, $p = 0.04^*$).

7.4 – Edema macular en el seguimiento

Valorando la asociación entre la existencia de patología exudativa con edema macular, valorando todo ello en el seguimiento, obtenemos la siguiente tabla, (tabla 46) significativa (P = 0.005*), valoración clínicamente conocida.

Exudado seguimiento cq ojo – Edema macular seguimiento cq ojo		
Exudado	No Edema	Si edema
No Exudado	49(76.6%)	15(23.4 %)
Si exudado	7(41.2 %)	10(58.8 %)

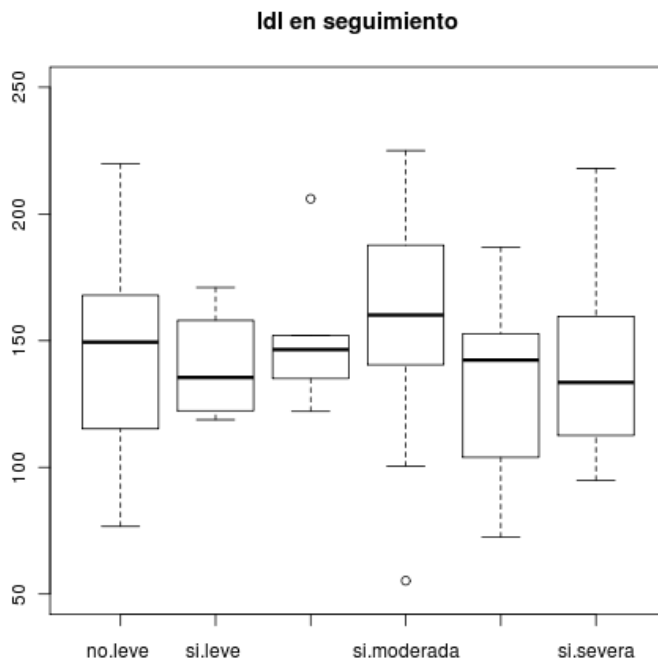
7.4.1 – Valoramos la variable grado con edema macular seguimiento

(Tabla 47)

Grado retinopatía basal – Edema macular seguimiento		
	No edema	Si edema
RDNP Leve	13(76 %)	4 (24 %)
RDNP Moderada	5 (26 %)	14 (74 %)
RDNP Severa-RD proliferativa	12 (55 %)	10 (45 %)

Obtenemos para esta tabla, (tabla 47), un valor significativo para la variable grado – con edema macular seguimiento (p = 0.01030*).

Observando una vez más que son los *pacientes con RDNP moderada los que desarrollan mayor grado de edema macular en el seguimiento.*



Valoramos a través de una regresión logística lo que puede ocurrir en este grupo de pacientes, valoramos en regresión logística: TAsis, LDL-1, Tg-1, sexo, duración diabetes, HbA₁C-1, edad dco, edad basal.

Nos encontramos con que solamente es la variable grado factor de protección (orden de protección de mayor a menor: leve, moderada, severa) y si quitamos grado, aparece LDL seguimiento como significativo pero está asociado con la variable grado, observemos de este modo el gráfico previo (gráfico 20).

Recordemos que tienen *mayor valor de LDL seguimiento los pacientes con RDNP moderada con Adiro.*

7.4.2 – Relación evolución – edema macular en el seguimiento en alguno de los ojos

Edema macular en el seguimiento sí asocia con evolución de modo significativo ($p = 0.00006^{**}$), observemos la siguiente tabla (tabla – 48):

Edema macular seguimiento cq ojo	Permanece	Evoluciona
No edema macular	40 (71 %)	16 (29 %)
Si edema macular	6 (22 %)	21 (78 %)

Edema macular seguimiento: Presenta OR de evolucionar = 22.5.

7.5. – Variables sin diferencia asociativa estadísticamente significativa

- Hemovítreo en el seguimiento – final – grupo (sin Adiro/con Adiro), observamos no está relacionado el tratamiento Adiro con el desarrollo de hemovítreo.
- Hemovítreo seguimiento – final – evolución, observamos no está asociada con variable evolución, puede ello estar relacionado con la variable vitrectomía, que tampoco ha resultado significativa.
- Desarrollo del Edema macular seguimiento cualquier ojo y la posible influencia del tratamiento Adiro: no significativo (en el desarrollo del edema macular seguimiento no influye el Adiro), desarrollándolo en ambos grupos (sin/con Adiro) el 50 %.
- Edema macular seguimiento en alguno de los ojos – *TA sistólica >140*: La TAsis no parece que haya influido en el desarrollo de edema macular seguimiento (TAsis similar pacientes sin/con edema).
- Edema macular en el seguimiento en alguno de los ojos – *TA diastólica < 90 mm Hg / ≥ 90 mmHg* seguimiento: No existe diferencia detectable.
- Edema macular en el seguimiento en alguno de los ojos – *HTº* en el seguimiento: no parece que exista asociación con *HTº*, ni con la diferencia de *Htº* basal – seguimiento, (cambio con la situación basal).
- No encontramos asociación para pacientes en tratamiento basal (ADO/Insulina) con el edema macular en el seguimiento ni con edema macular final respectivamente.
- ADO cambia a insulina en el seguimiento, no es significativo para una distinta incidencia de edema macular en el seguimiento con los que mantienen tratamiento ADO.

7.6 – Edema macular clínicamente significativo final

7.6.1 – Edema macular clínicamente significativo final OD – Evolución

Cuando valoramos con la variable C (permanecer/evolucionar), observamos han permanecido en mismo estadio más pacientes que en el estudio final no manifiestan EMCS, y han evolucionado más pacientes que sí lo presentan ($p = 0.001^*$).

Tabla 49 EMCS final OD – EVOLUCIONAR		Permanecer	Evolucionar	Total
EMCS FINAL OD Nº (% EMCS/% total)	No	43 (69 % / 61 %)	19 (31 % / 27 %)	62 (100 % / 88%)
	Si	1 (11 % / 1 %)	8 (89 % / 11 %)	9 (100 % / 13 %)
	Total	44 (62 %)	27 (38 %)	71 (100 %)

- ▶ RR estimado evoluciona, si EMCS final OD = 14.5
- ▶ OR = 18.18 si EMCS, evolucionar
- ▶ RR con EMCS para evolución = 2.93

Podemos decir, que en los casos en los que *permanece* la retinopatía en el mismo estadio, la *proporción de casos que no presentan EMCS es 6 – 7 veces superior* a la proporción de pacientes que sí presentan EMCS.

Observamos en la siguiente tabla la proporción de casos:

Tabla 50. En %	Sin EMCS	Con EMCS
% Evolucionar	0.30 (30 %)	0.88 (88 %)
% Permanecer	0.69 (69 %)	0.1 (10 %)

Para EMCS OI obtenemos datos superponibles a los presentados para OD.

7.7 – Isquemia periférica seguimiento – Evolución

7.7.1 – Relación Isquemia periférica en seguimiento – Evolución, según grupo

Veamos la siguiente tabla (Tabla 51):

Isquemia periférica seguimiento cualquier ojo – Evolución		
Sin Adiro	No Isquemia	Si Isquemia
Permanece	10 (83 %)	2 (17 %)
Evoluciona	1 (5 %)	21 (95 %)
Con Adiro	No	Si
Permanece	18 (72 %)	7 (28 %)
Evoluciona	2 (14 %)	12 (86 %)

(N= 73 pacientes)

Del total de nuestros pacientes, obtenemos la siguiente tabla en la que se observa no hay diferencia evolutiva valorando cada ojo independientemente :

Tabla 52	No desarrollo Isquemia periférica seguimiento OD	Si desarrollo Isquemia periférica seguimiento OD
Permanece	0.75 (75%)	0.24 (24%)
Evoluciona	0.11 (11%)	0.88 (88%)
	No desarrollo Isquemia periférica seguimiento OI	Si desarrollo Isquemia periférica seguimiento OI
Permanece	0.76(76%)	0.24(24%)
Evoluciona	0.08(8%)	0.92(92%)

Para nuestro grupo de estudio, comparando pacientes sin Adiro – con Adiro, el RR evolucionar/permanecer si isquemia, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 53	Sin Adiro	Con Adiro
RR Evolucionar/Permanecer si Isquemia perif. seg. OD	5.59	0.06
RR Evolucionar/Permanecer no Isquemia perif. seg OD	2.78	0.29

Nuestra cohorte de pacientes presenta *diferencia de riesgo evolutivo para desarrollo de isquemia periférica según se encuentren en tratamiento con Adiro.*

* Para la asociación evolución – Isquemia en el seguimiento – según grupo obtenemos $p = 0.06401$ Esto significa que la evolución se asocia con la isquemia en el seguimiento tanto como con la administración o no de Adiro.

* Relación grupo Adiro- Isquemia en el seguimiento:

Veamos la siguiente tabla sin eliminar los pacientes que dejaron tratamiento Adiro, ni incorporar los que así lo hicieron en el seguimiento:

Tabla 54. Grupo – Isquemia periférica seguimiento cualquier ojo		
	No Isquemia	Si Isquemia
Sin Adiro 200	11 (30 %)	26 (70 %)
Con Adiro 200	20 (47 %)	23 (53 %)

(N= 80 pacientes)

En la lectura de la tabla: *Sin Adiro los pacientes con isquemia son el doble que sin isquemia. Con Adiro los pacientes con isquemia son del mismo orden que no isquemia.* Obtenemos que no hay asociación significativa (Fisher $p = 0.1681$).

El tomar Adiro ó no, no se asocia con el desarrollo de isquemias periféricas durante el seguimiento.

Aquí parece concluirse que no se detecta el efecto protector del Adiro con respecto a la isquemia periférica en el seguimiento.

7.7.2 – Isquemia periférica seguimiento – Grado

La siguiente tabla (Tabla – 55), nos indica que el grado inicial sí se asocia claramente con el desarrollo de isquemia ($p = 0.00007272^{**}$).

Tabla 55 Grado – Isquemia periférica seguimiento		
	No Isquemia	Si Isquemia
RDNP Leve	18	6
RDNP Moderada	7	21
RDNP Severa-RD prolif	6	22

Entonces nos preguntamos ¿ es el grado de partida un factor de confusión, que pudiese de algún modo estar ocultando algún posible efecto del Adiro? Para contestar esta pregunta realizamos las siguientes asociaciones:

7.7.3 – Asociación Isquemia periférica seguimiento y Adiro frente a Evolución

Veamos la siguiente regresión logística (Tabla 56) donde valoramos el efecto del Adiro sobre la evolución ajustado por la isquemia:

Tabla 56. Coeficientes paramétricos				
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	-1.5692	0.6752	-2.324	0.0201*
Isquemia perif seg	3.5069	0.7459	4.702	2.58e-06 ***
Grupo con Adiro 200	-1.2705	0.6770	-1.877	0.0606

	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.04500036	0.692250
Isquemia perif seg	8.83770601	176.234138
Grupo con Adiro 200	0.06731469	1.016144

*Isquemia periférica seguimiento (valorando cualquier ojo), es factor de riesgo para la evolución siendo OR= 33.34 y valor $p = 0.0000025^{***}$*

En esta regresión, el Adiro se encuentra en límite de significación estadística como protector: OR = 0.28 y p valor = 0.06.*

7.7.4 – Isquemia periférica seguimiento, regresión logística para ajustar la asociación entre tratamiento Adiro (grupo) y grado inicial de retinopatía – sexo, sin tener en cuenta la TAsis

En este apartado se valora grado inicial de retinopatía “sin ajustar” (incluir/excluir pacientes) para pacientes que incorporaron Adiro en el seguimiento, ó que lo dejaron”, según criterio expuesto en material y métodos, (sección descripción de la muestra pag 53). (Tabla 57).

	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	-1.1039	0.8467	-1.304	0.192304
Sexo mujer	-1.0902	0.7320	-1.489	0.136425
Grupo Adiro 200	-1.3725	0.6649	-2.064	0.039007*
Grado moderada	3.7338	0.9877	3.780	0.000157***
Grado severaprolif	3.9670	0.9981	3.974	7.06e-05***

	(Intercept)	Sex mujer	Grupo con Adiro 200	Grado moderada	Grado severaprolif
(1)	0.331588	0.3361651	0.2534797	41.83623	52.82408

	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	0.04637870	1.5206666
sexmujer	0.06738810	1.2926119
grupo adiro 200	0.06123109	0.8754965
Grado moderada	7.51028862	400.2362158
Grado severa	9.31923828	515.1931632

Para ayudar a interpretar estos resultados veamos la siguiente tabla:

Sin Adiro	No Isquemia	Si Isquemia
RDNP Leve	7 (70 %)	3 (30 %)
RDNP Moderada	2 (13 %)	13 (87 %)
RDNP Severa-RD prolif	2 (17 %)	10 (83 %)
Con Adiro	No Isquemia	Si Isquemia
RDNP Leve	11 (79 %)	3 (21 %)
RDNP Moderada	5 (38 %)	8 (62 %)
RDNP Severa-RD prolif	4 (25 %)	12 (75 %)

Se observa que para los *pacientes con retinopatía moderada y severa-proliferativa, siempre son los que más desarrollan isquemia periférica en el seguimiento. Esto ocurre tanto con Adiro como sin Adiro.*

En términos relativos:

Cuando no se lleva tratamiento Adiro; los que desarrollan isquemia periférica son el 30 % de los pacientes con retinopatía leve, el 87 % de los pacientes con retinopatía moderada y el 83 % de los pacientes con retinopatía severa.

Teniendo tratamiento Adiro; estos porcentajes se reducen a un 21 %, 62 % y 75 % respectivamente, que es lo que se detecta en la regresión logística cuando el *Adiro resulta significativo una vez que se ajusta por el grado inicial.*

7.7.5 – Asociación Isquemia periférica seguimiento con grado inicial, grupo y TAsis

En este apartado se valora grado inicial de retinopatía “sin ajustar” (incluir/excluir) para pacientes que incorporaron Adiro en el seguimiento, ó que lo dejaron”, según criterio expuesto en material y métodos, (sección descripción de la muestra pag 53). (Tabla 59) Para TAsis binaria valor: (>140 mmHg, ≤ 140 mmHg):

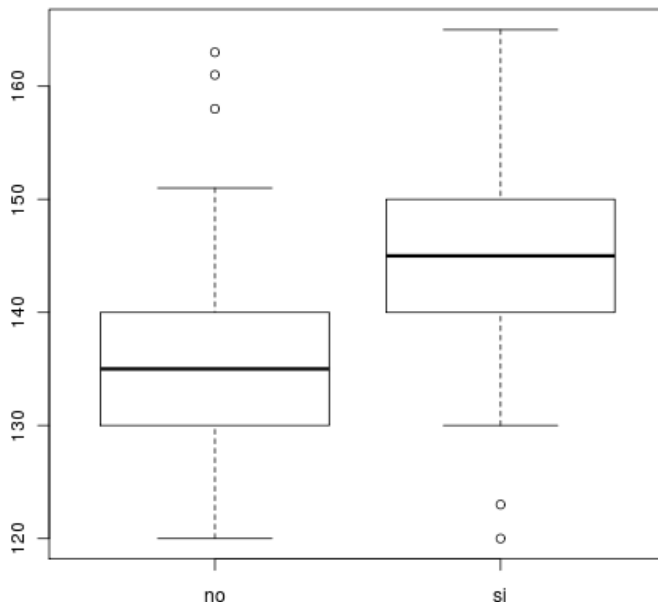
Tabla 59 Coeficientes paramétricos				
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	-13.29198	5.70597	-2.329	0.019833
Grupo con Adiro 200	-0.92371	0.73180	-1.262	0.206863
Grado – moderada	3.38244	0.97647	3.464	0.000532***
Grado – severa--prolif	3.90600	1.05560	3.700	0.000215***
TAsis	0.08121	0.03918	2.073	0.038177*

Sabemos que el *grado de retinopatía al estudio basal es significativo para el desarrollo de isquemia periférica en el seguimiento* (grado RDNP moderado $p = 0.0005^{***}$, grado RDNP sev-RD prolif $p = 0.0002^{***}$), obteniendo como *variable significativa e importante por la implicación clínica la TA sistólica* ($p = 0.038^*$), *perdiendo el factor protector del Adiro* ($p = 0.206$) por el efecto de la HTA.

El Adiro protege cuando no existe HTA.

Nuestra cohorte de pacientes presenta diferencia de riesgo evolutivo con el desarrollo de isquemia periférica según se encuentre en tratamiento con Adiro. Analizamos a continuación el efecto de la TAsis.

7.7.5. a – Relación TAsis – Isquemia periférica seguimiento



(Gráfico – 21)

Los pacientes que no presentan isquemia periférica seguimiento tienen valor medio de TAsis 135 mmHg.

Los pacientes que si la presentan tienen valor medio TAsis 145 mmHg.

Isquemia periférica seguimiento – TA sistólica seguimiento		
	N	TAsis
Isquemia seg No	27	137.6296
Isquemia seg Si	37	143.4865
Datos perdidos	15	146.2000
Total	79	142.0000

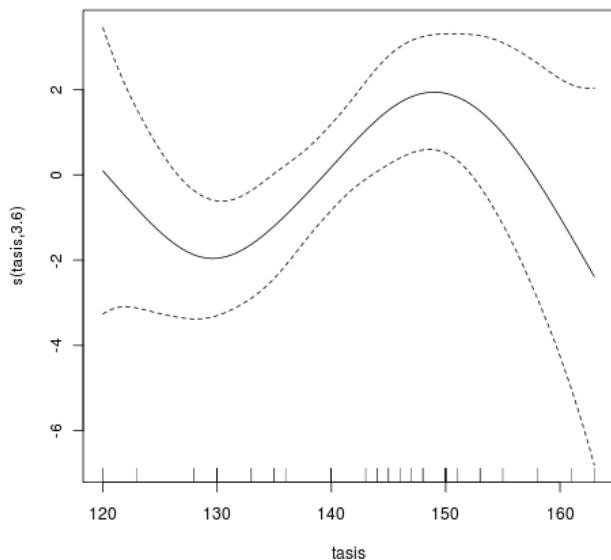
Para la tabla anterior, (Tabla 60) observamos *asociación significativa entre isquemia periférica seguimiento y TA sistólica en el seguimiento* ($p = 0.007058$.**).

7.7.5.b – Estudiando el efecto de la TAsis sobre la Isquemia periférica en el seguimiento

Este gráfico muestra una asociación no lineal de la TAsis sobre el riesgo de isquemia periférica; se interpreta como que *hasta una TAsis de 130 mmHg no se detecta asociación.*

Desde 130 mmHg a 150 mmHg el riesgo de isquemia se incrementa a medida que se incrementa la TAsis.

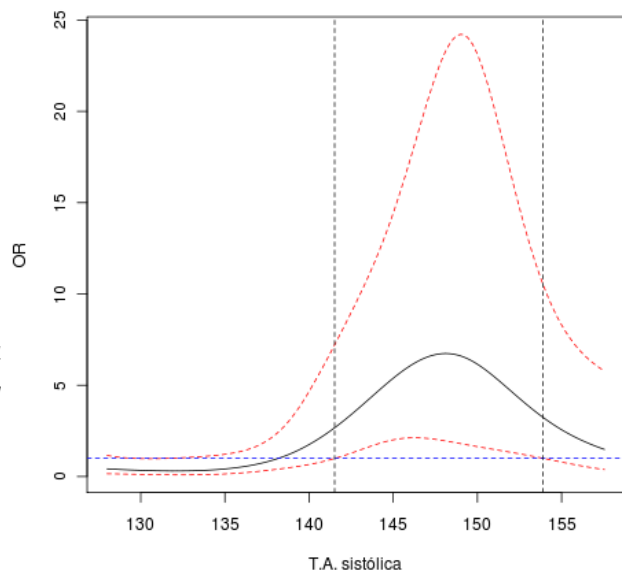
A partir de 150 mmHg no se detecta variación del riesgo de isquemia (el riesgo permanece estable), ó disminuye, en todo caso no valorable de un modo significativo dado el pequeño tamaño de la muestra a este nivel (Gráfico – 22).



7.7.5.c – OR para el desarrollo de Isquemia periférica seguimiento en función de la TAsis

El siguiente gráfico representa la OR para el desarrollo de isquemia periférica en seguimiento en función de la TAsis (sin tener en cuenta: grupo Adiro, grado inicial, sexo).

Puede apreciarse que TAsis entre 142 mmHg y 154 mmHg constituyen factores de riesgo para la isquemia periférica ($p = 0.015^*$, mediante regresión logística con ajuste no lineal para la TAsis). (Gráfico – 23)



7.7.6 – Análisis Isquemia periférica seguimiento con ajuste (incluir/excluir) nº pacientes

7.7.6.a – Análisis de la Isquemia periférica cuando no se tiene en cuenta la TAsis

En este apartado se valora grado inicial de retinopatía “*tras ajustar*” (incluir/excluir) para pacientes que incorporaron Adiro en el seguimiento , ó que lo dejaron, según criterio expuesto en material y métodos, (sección descripción de la muestra pag 53).

- Observemos la (tabla 61) grupo Adiro- Isquemia en seguimiento:

Grupo	No Isquemia	Si Isquemia
Sin Adiro 200	9	24
Con Adiro 200	21	15

Nº = 69 pacientes

Para la cual se obtiene un $p = 0.01469^*$ con OR = 0.2733555

- Incluimos además el posible efecto del sexo y del grado de retinopatía inicial:
- Para este análisis se han eliminado aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con Adiro durante el seguimiento. Asimismo se han contado como grupo Adiro aquellos que, habiendo empezado sin Adiro, llevan al menos cuatro años tomándolo. También se han eliminado 6 pacientes de los que no se sabe si suspendieron o modificaron el tratamiento con Adiro durante el seguimiento. En total, se utilizan 69 pacientes, de los que se tiene información completa en estas variables. Aplicamos el modelo de regresión logística obteniendo:

Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-0.09757	0.6778	-0.14	0.8855
Grupo conAdiro200	-1.25092	0.5892	-2.12	0.0337*
Sex=mujer	-0.81906	0.6385	-1.28	0.1996
Grado=moderada	2.43238	0.7423	3.28	0.0011**
Grado=severa-prolif	2.13987	0.7580	2.82	0.0048**

Se detecta por tanto el efecto del Adiro (protector) y del grado inicial de retinopatía (riesgo mayor para los pacientes con RDNP moderada que para los pacientes con RDNP severa-RD proliferativa) (Tabla 62).

Este efecto se interpreta mejor en la siguiente tabla (Adiro – grado) en las que hemos ajustado para las condiciones expuestas en párrafo superior:

Sin Adiro 200	No	Si
RDNP Leve	5 (62.5 %)	3 (37.5 %)
RDNP Moderada	2 (13 %)	13 (87 %)
RDNP Severa-RD prolif	2 (20 %)	8 (80 %)
Con Adiro 200	No	Si
RDNP Leve	12 (86 %)	2 (14 %)
RDNP Moderada	5 (42 %)	7 (58 %)
RDNP Severa-RD prolif	4 (40 %)	6 (60 %)

Veamos lo que ocurre cuando analizamos conjuntamente con la TAsis (variable que añadimos) (Tabla 64), las variables grupo, grado de retinopatía inicial, y sexo.

Para esta nueva tabla, al calcular la regresión logística multivariante:

Tabla 64 Regresión logística:				
Coefficients:	Estimate	Std. Error	Wald	Pr(> z)
(Intercept)	63.85677	34.5930	1.85	0.0649
Grupo conAdiro200	0.07924	0.8924	0.09	0.9292
Grado=moderada	3.86859	1.3384	2.89	0.0038**
Grado= severa	3.78175	1.4185	2.67	0.0077**
sex=mujer	-3.53474	1.4887	-2.37	0.0176*
tasis	7.48259	3.1197	2.40	0.0165*

Ha desaparecido la asociación con el Adiro (p valor 0.92) al introducir en el modelo la variable TAsis que si aparece como significativa. De este modo podemos pensar que *la asociación del Adiro (observada cuando el modelo no incorpora la TAsis) como protector a isquemia, se encuentra asociado a la protección de ser mujer.*

Pero esta regresión no es comparable con la anterior (calculada sólo para Adiro, sexo y grado), ya que ahora hay 13 valores perdidos correspondientes a pacientes para los que no se ha medido la TA seguimiento. Estos 13 valores además corresponden a pacientes de los que 8, no tenían Adiro y 5 si tenían este tratamiento. Así pues, nos encontramos con dos explicaciones alternativas:

1. El Adiro realmente tiene efecto protector, pero no llega a detectarse por haberse perdido una parte importante de los datos correspondientes a pacientes sin/con Adiro.
2. El Adiro realmente no tiene efecto protector, y el que se detectaba en la regresión preliminar se debía a la confusión con la TA sistólica.

Los datos perdidos en nuestra base de datos no permiten elegir adecuadamente entre las dos posibilidades anteriores.

Vemos a continuación, un desglose de los datos, considerando el grupo Adiro/no Adiro y la TAsis:

- En la primera tabla se aprecia el efecto protector del Adiro. (Tabla 61).
- En las tres tablas siguientes (según valor de TAsis, tabla 65) dicho efecto no se detecta. Pero en esas tres tablas faltan 13 observaciones que sí están en la primera tabla. Dependiendo de como se ubicaran esas 13 observaciones faltantes en esas tres tablas, podría aparecer o no asociación con el Adiro corrigiendo por el posible efecto de confusión de la TAsis.

(Intentamos resolver esta cuestión desarrollando el apartado 7.7.6.b, en pag 112 – 113)

Segunda tabla (tabla 65), referenciada desglosando los datos para TAsis (valor TAsis en paréntesis):

Tabla 65. Valor TAsis – Isquemia – Grupo			
(119,143 mmHg)			
Isq perif seg	Sin Adiro 200	Con Adiro 200	Total
No	8	12	20
Si	7	7	14
(143,153 mmHg)			
Isq perif seg	Sin Adiro 200	Con Adiro 200	Total
No	1	2	3
Si	8	6	14
(153,180 mmHg)			
Isq perif seg	Sin Adiro 200	Con Adiro 200	Total
No	0	3	3
Si	1	1	2

(Total: N= 53)

7.7.6.b– Modelo para Isquemia en el seguimiento en función de TAsis, sexo, grado inicial de retinopatía

En este apartado se valora grado inicial de retinopatía *tras ajustar* (incluir/excluir) para pacientes que incorporaron Adiro en el seguimiento, ó que lo dejaron, según criterio expuesto en material y métodos, (sección descripción de la muestra pag 38).

Construimos inicialmente un modelo para la isquemia periférica en seguimiento en función de la TAsis en el cual obtenemos un valor de TAsis significativa ($p = 0.018^*$).

Sabemos que el grado de retinopatía inicial se asocia con la TAsis, por lo que incluimos dicha variable para ajustar la regresión logística. Obtenemos el siguiente modelo, donde además hemos incluido el sexo y el grupo (Tabla 66):

Tabla 66. Regresión logística:				
Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.1590	1.0941	-1.059	0.28945
sex=mujer	-3.3556	1.4411	-2.329	0.01988 *
Grado=moderada	4.4356	1.4743	3.009	0.00262 **
Grado=severa-prolfi	5.5417	1.8930	2.928	0.00342 **
Grupo conAdiro200	0.3499	0.9667	0.362	0.71734
	edf	Ref.df	Chi.sq	P – valor
tasis	8.304	8.858	11.95	0.207

Nº pacientes = 64.

En esta regresión logística el porcentaje de variación explicado ha aumentado de un 19 % (en el modelo con solo TAsis) a un 61.1 %.

Para nuestro modelo se observa que la retinopatía moderada representa mayor riesgo que la retinopatía severa.

Vemos ahora que *aparecen como significativos: sexo (ser mujer aparece como protector frente a ser hombre, podemos decir que para mismo valor de TA, ser mujer es mejor), y haber partido de una RDNP severa-RD proliferativa o RDNP moderada (en ambos casos, como retinopatía inicial es factor de riesgo para el desarrollo de isquemia).*

La variable TAsis aparece como no significativo ($p = 0.207$), lo que quiere decir que la asociación de la TAsis que habíamos detectado anteriormente se explica por el grado inicial, ya que los que parten de RDNP moderada o RDNP severa- RD proliferativa tienden a tener mayor TAsis, y son además los que tienen mayor incidencia de isquemia periférica en el seguimiento, tal como se ve en la siguiente tabla (Tabla 68):

Tabla 67. Isquemia periférica seguimiento						
TAsis mmHg	Grado leve		Grado moderada		Grado severa-proliferativa	
	No	Si	No	Si	No	Si
(130–140)	6	1	1	6	2	5
(140–150)	1	2	1	7	0	8
(150–170)	3	1	1	2	0	1

Por encima de 150mmHg nos encontramos con que, 11 pacientes tienen TA >150 mmHg, 10 están en tratamiento Adiro 200, y de los cuales 8 pacientes son mujeres con Adiro. Representa la zona final del gráfico en que las bandas de confianza son muy amplias, no pudiendo obtenerse una significación estadística por el tamaño muestral.

Hemos observado previamente: que el porcentaje de pacientes con TAsis – isquemia sin Adiro (0.72) / con Adiro (0.65), desciende, pero la diferencia no es significativa. Así como que la variable TAsis no es significativa con sexo (en análisis univariado), obteniendo un valor $p = 0.09$ para mujeres con TAsis.

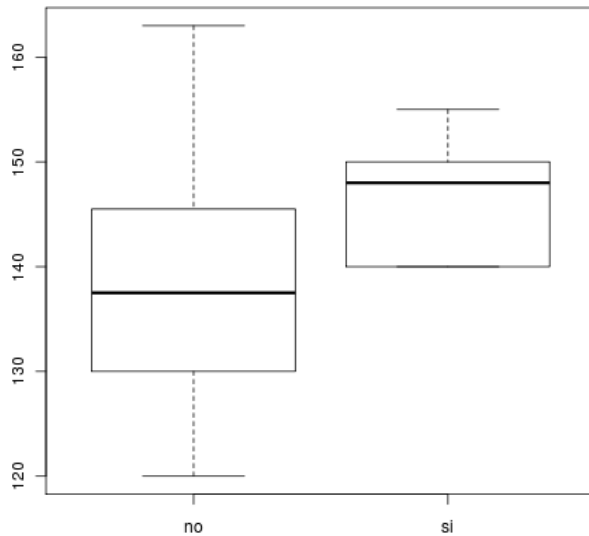
Desde que se introduce grado, al ser los pacientes con retinopatía moderada más hipertensos, se observa que son estos los que desarrollan más isquemia (tablas 64 y 66).

Encontrándonos con la aseveración previa, *de que las “mujeres tienen cierta protección para el desarrollo de isquemia”*, analizando los hechos observados, adelantémonos a ver la tabla 76 (pag 124) en la que valoramos sexo – grupo – evolución.

La variable Adiro, aún sin ser significativo estadísticamente (sin ser significativo ó estar solapado por variable sexo y/o grado), de la misma forma que para TAsis asociamos al grado inicial de retinopatía, podemos pensar que el Adiro (que aparece como no significativo), se encuentra *asociado al efecto de “protección de ser mujer”*, que habíamos detectado y descrito previamente.

7.8 – Isquemia periférica final

7.8.1 – Isquemia periférica final asociación con TAsis



Observamos asociación significativa entre isquemia periférica final y TA sistólica en el seguimiento, con P valor 0.01945.* (Gráfico – 24)

Tabla 68 Isquemia periférica final – TA sistólica seguimiento

	N	TAsis mmHg
No	44	138.3864
Si	9	146.4444

7.8.2 – Isquemia periférica final asociación con Evolución

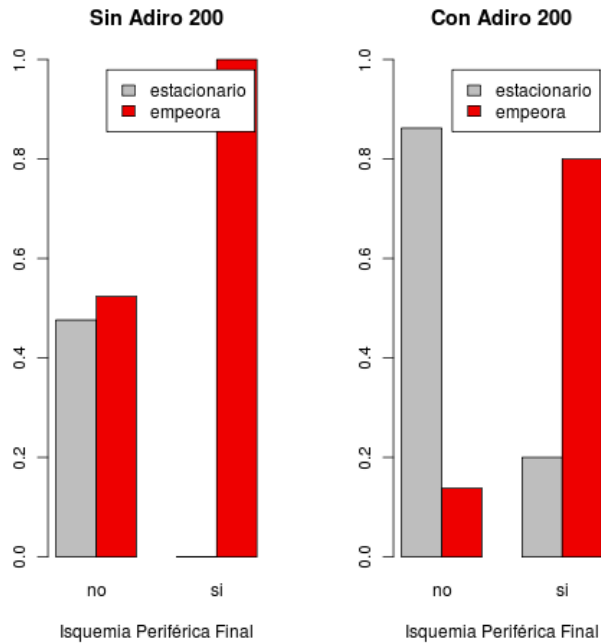
Observamos existe asociación entre la evolución y la isquemia periférica al final del tratamiento ($p = 0.0004803^{**}$) con OR =21 (IC_{95%}).

Realizamos la regresión logística donde se evalúa el efecto de la isquemia en la evolución, investigando si esta asociación se ve influenciada o no por la administración ó no del Adiro (variable respuesta evolución, igual que en apartado 7.7.3):

Tabla 69	Coeficientes paramétricos			
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	-0.2107	0.4129	-0.510	0.60985
Isqpsi	3.1798	1.1375	2.795	0.00518**
Grupo con Adiro 200	-1.4305	0.6303	-2.269	0.02324*

Observamos en la siguiente tabla que existe diferencia significativa entre ambos grupos. Por tanto la administración o no de Adiro modifica la asociación entre la evolución y el desarrollo de isquemia periférica al final del tratamiento. Tener isquemia en el estudio final es decisivo para la evolución, y dentro de ello el

Adiro resulta protector. El Adiro se asocia como protector en la evolución, cuando se ajusta por la isquemia en el estadio final.



(Gráfico – 25)

Isquemia Periférica Final – Grupo Adiro – evolución:

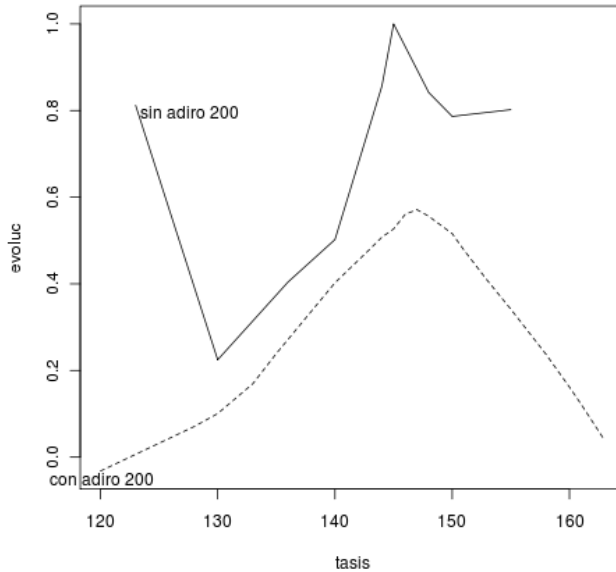
En este gráfico se representan proporciones de evolución – isquemia periférica según grupo Adiro.

La isquemia se considera en cualquiera de los dos ojos.

8 – Evolución

8.1 – Valoración de la TA sistólica con la Evolución en pacientes sin/con Adiro

El siguiente gráfico representa el porcentaje de los individuos que evolucionan en función de la TA sistólica y el grupo Adiro/no Adiro. Se observa que entre los que se encuentran en tratamiento con Adiro el porcentaje de los que evolucionan es menor sea cual sea la TA sistólica (independientemente del valor de la TAsis). (Gráfico – 26)

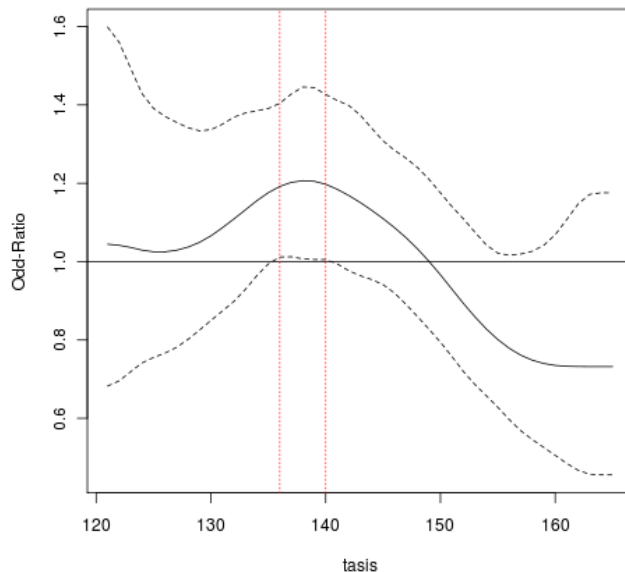


Línea continua superior: pacientes sin Adiro. Línea discontinua inferior: pacientes con Adiro.

Consideramos que TA tiene efecto no lineal:

Las líneas discontinuas representan límites de confianza al 95 %. Sin considerar Adiro. (Gráfico – 27)

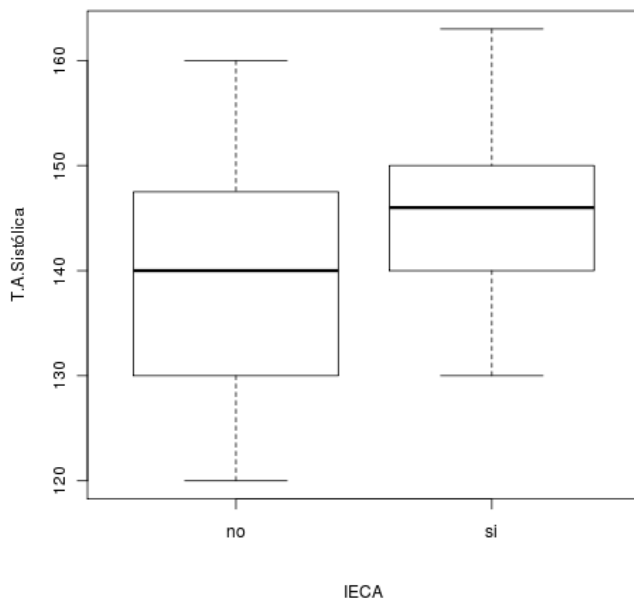
En el gráfico 27 se representa el valor de la ODD-ratio asociada al incremento en una unidad de TA sistólica. La zona comprendida entre las líneas rojas representa los valores de TAsis que constituyen factor de riesgo (*OR significativamente superior a 1*, con un nivel de significación del 5%) para la evolución de la enfermedad; quiere ello decir que los pacientes que tienen la TA sistólica durante el seguimiento en ese rango, tienen mayor riesgo



de empeorar (pudiera ser que hubiese algún factor de confusión por determinar *si bien en realidad engloba todos los factores de riesgo evolutivo asociados a un aumento de la TAsis, así como los factores asociados al mayor riesgo evolutivo de la retinopatía moderada, tal como hemos observado desde el inicio de nuestro estudio.*

De 130 – 140 mmHg, el valor ODD ratio sube en ambos casos (con /sin Adiro), pero para los pacientes con tratamiento Adiro, el riesgo es menor. Dos gráficos significativos, en el primero se manifiesta en proporciones estándar, a mayor TA más riesgo, en el segundo en ODD ratio.

*** Relación Tratamiento HTA con fármacos IECA – Evolución de la retinopatía diabética, factor de confusión:**



Quando se introduce tratamiento con IECA aisladamente en el estudio estadístico, aparece como asociado (factor de riesgo) a la evolución, los “pacientes en tratamiento con IECA tienen más riesgo de evolucionar”. Sin embargo, si en el modelo se ajusta por TAsis, dicha asociación desaparece (el tratamiento IECA como “factor riesgo” es un factor de confusión). Ello se debe a que la asociación real es con la TAsis (mayor TAsis implica mayor riesgo), al ser el tratamiento IECA un tratamiento para la HTA, la administración de IECA aparece asociada a la evolución. (Gráfico – 28).

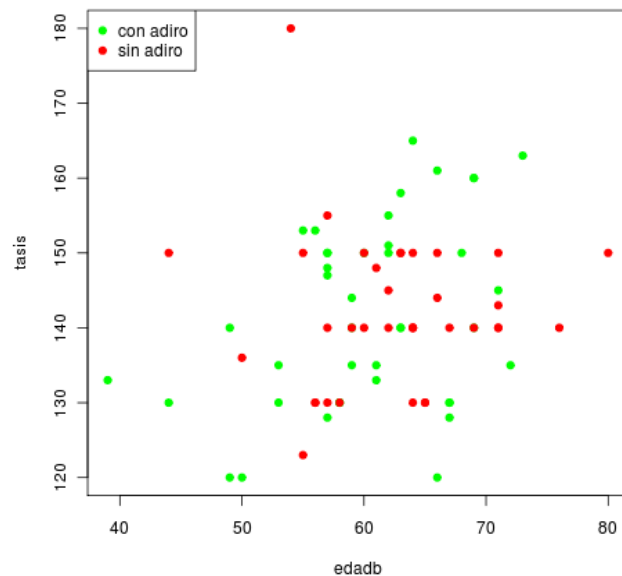
8.1.1 – Asociación TAsis con la edad basal

En la siguiente tabla se muestran los *porcentajes de pacientes que evolucionan según grupos de TAsis y edad basal.*

(Tabla 70)		Nº evoluciona
Grupo(N, %)	Sin Adiro 200	38 (0.605)
	Con Adiro 200	45 (0.311)
Tasis (intervalo / Nº, %)	(120 – 133)	19 (0.157)
	(133 – 143)	23 (0.391)
	(143 – 151)	19 (0.684)
	(151 – 163)	9 (0.333)
	Missing data	13 (0.692)
Edad basal	(39 – 58)	25 (0.520)
	(58 – 63)	18 (0.388)
	(63 – 67)	18 (0.444)
	(67 – 77)	20 (0.400)
	Missing data	2 (0.500)
Total		83 (0.445)

N=83,

El siguiente gráfico (Gráfico – 29), ilustra la relación entre la edad basal (edad basal tiene efecto lineal) y la TA en el seguimiento. *A mayor edad basal, mayor TA seguimiento*, al principio del estudio observamos que la edad basal media, era la misma en ambos grupos de pacientes (con/sin Adiro).

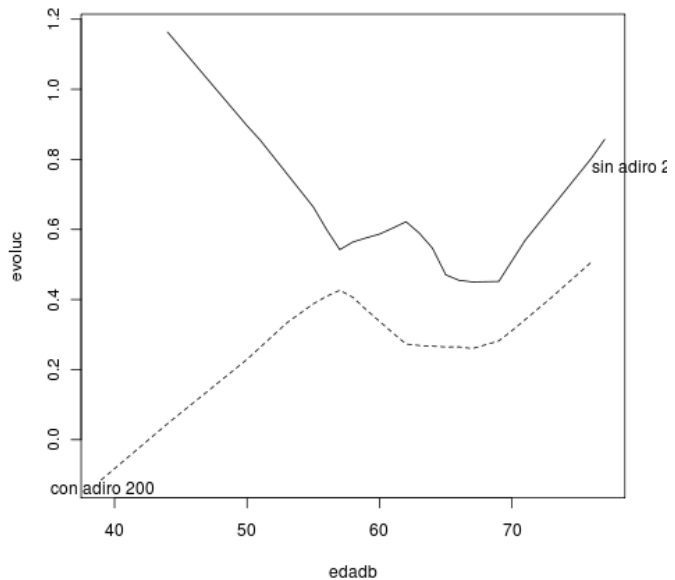


8.1.2 – Valoración de la edad basal con Evolución sin/con Adiro

En el siguiente gráfico (Gráfico 30)

Se observa la relación entre la proporción de pacientes que evolucionan y la edad de los mismos.

La curva de los pacientes que están sin Adiro, está sistemáticamente por encima de la curva de los pacientes que si llevan tratamiento Adiro, lo que quiere decir que *cualquiera que sea la edad, el Adiro siempre se asocia con menor riesgo de evolución*.



Cuando se controlan a los individuos por la edad basal e HTA, es cuando más comienza a interpretarse el efecto del Adiro. *A igual TA, el efecto es de a mayor edad menor riesgo evolutivo*.

8.1.3 – ¿Evolución – TAsis = Isquemia – TAsis? . TAsis – Evolución

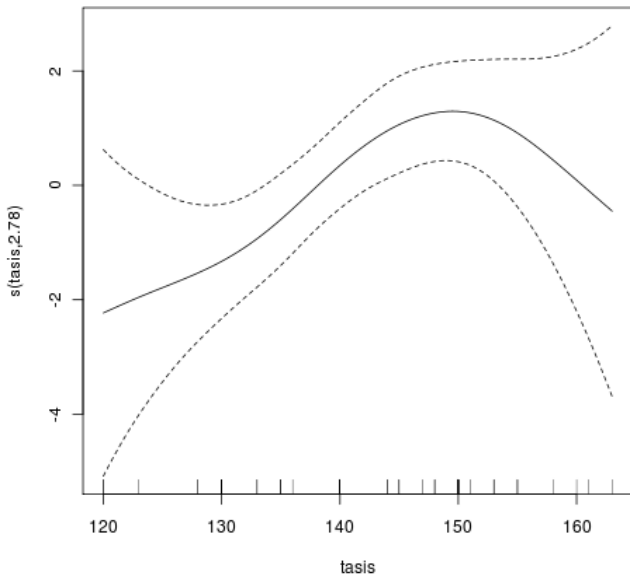


Gráfico 31:

Muestra como cambia el riesgo de evolución de la enfermedad en función de la TAsis. El gráfico sugiere un incremento del riesgo de evolución a medida que aumenta la TA sistólica hasta el valor de 150 mmHg. A partir de 150 mmHg, a medida que sube la TAsis, el riesgo se mantiene estable (estacionario, ya que las bandas de confianza por encima de 150 mmHg son tan amplias que podemos considerar que el efecto de TAsis es horizontal, dentro de los márgenes de confianza cabría una línea horizontal), o disminuye.

Podemos preguntarnos a qué se debe esta situación del riesgo a partir de una tensión de 150 mmHg: si analizamos a estos pacientes observamos que son 11 de los cuales hay 9 que están con Adiro.

Observemos el gráfico nº 21, de la página 109 en el que no hay diferencia prácticamente con el gráfico

30 (evolución – TAsis), refiriéndose el anterior a isquemia – TAsis.

Para estos 11 pacientes, debido al pequeño tamaño muestral no podemos obtener significación estadística. Sin embargo investigamos las características de estos pacientes por si hubiera algún factor a destacar:

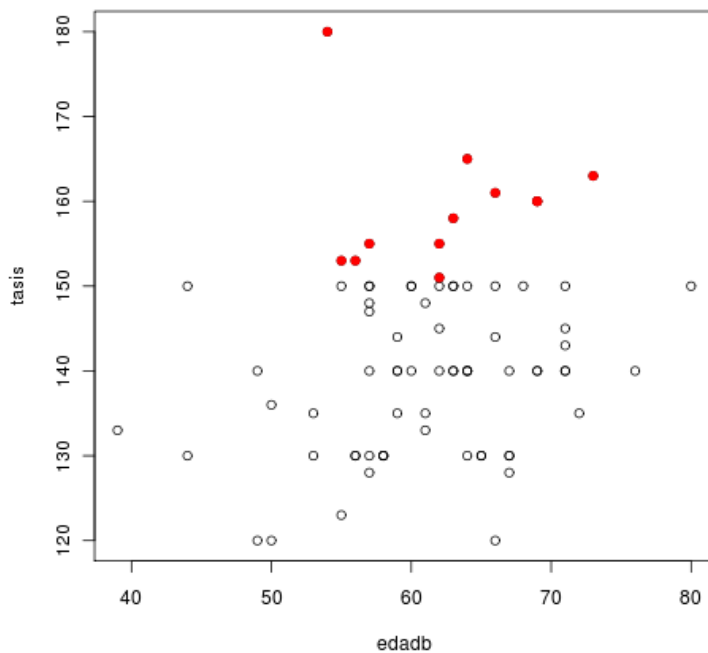


Gráfico 32:

Muestra las edades de los pacientes que tienen tensión arterial por encima de 150 mmHg por si pudiera suceder que fueran los de mayor edad, se comprueba que no, que sus edades están en promedio con el resto.

Una posible causa podría ser alguna interacción con la edad (ya que se sabe que la TAsis tiende a incrementarse con la edad). El gráfico muestra que efectivamente la TAsis tiende a incrementarse con la edad, pero muestra también que los pacientes con la TAsis por encima de 150 son sólo 11 (color rojo en el gráfico) y sus edades están entre los 54 y los 73 años, edades comprendidas completamente dentro del rango de edades que ocurren también para pacientes que tienen tensiones inferiores. Por tanto, la

estabilización ó aparente descenso del riesgo detectado en el gráfico anterior no tiene que ver con que los pacientes sean mayores, y por razón de su edad estén más protegidos, de alguna forma, contra el avance de la enfermedad.

Cuando indagamos las características de estos 11 pacientes, descubrimos que 9 están con Adiro y 2 no lo están. Exponemos, para estos 11 pacientes la tabla de grupo frente a evolución:

	Permanece	Evoluciona
Sin Adiro 200	0	1
Con Adiro 200	6	2

Para estos 11 pacientes, observamos que la relación de tratamiento antidiabético Insulina/ADO, es la siguiente: 7 pacientes llevan tratamiento insulina, 4 llevan tratamiento ADO. El valor de HbA_{1C} en el seguimiento (quitando valores extremos) para este grupo es de 8.64. No hay diferencia para estos pacientes respecto tratamiento IECA, fibratos, betabloqueantes, ni otras variables estudiadas. No existen características distintivas entre estos pacientes, tras analizarlos detenidamente, 9 de ellos tienen en común el tratamiento Adiro, siendo de estos, la proporción hombre/mujer, 3/6.

* Estudiando la TAsis ≤ 150 mmHg:

Realizando una regresión logística para cuantificar el efecto del Adiro sobre la evolución, corrigiendo por el efecto de la TA sistólica, el grado inicial, el tratamiento basal, nefropatía seguimiento, sexo y edad basal. Seleccionamos solo los pacientes con TAsis ≤ 150 mmHg, ya que para éstos es para los que la TAsis tiene un efecto lineal y por tanto queda bien modelado mediante la regresión logística, y obtenemos:

	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	- 17.55173	11.09261	- 1.582	0.1136
Tasis	0.17780	0.09118	1.950	0.0512
Grupo con Adiro 200	- 2.68153	1.22469	- 2.190	0.0286 *
Grado moderada	3.47219	1.48255	2.342	0.0192 *
Grado severaprolif	- 0.04198	1.39994	- 0.030	0.9761
TTº basal Insulina	- 2.45770	1.36463	- 1.801	0.0717
Edad basal	- 0.10495	0.08316	- 1.262	0.2069
Sexo mujer	- 0.02261	1.18412	- 0.019	0.9848
Nefropatía seguim	- 0.61855	1.52760	- 0.405	0.6855

El efecto de cada variable se interpreta considerando constante el resto. De esta forma vemos que Adiro es factor protector. Los pacientes que están en tratamiento con insulina asocian la TAsis más alta, si la tensión actúa como factor de riesgo, y los pacientes tratados con insulina en tratamiento basal están de alguna manera protegidos ($p = 0.07$), no sería la insulina la causa directa de la protección (ver pag 93 – 95), (este sería un factor de confusión) sino algún factor relacionado con ella, el tratamiento Adiro. Los pacientes con Adiro e insulina son los más hipertensos (TAsis 150 mmHg) (gráfico 17), sabemos HTA asocia a evolución, y sin embargo son los que menos evolucionan, cabe suponer por el efecto protector del Adiro.

Valoramos los pacientes en tratamiento con insulina como factor de riesgo angiogénico, referido por diversos autores, analizando su riesgo evolutivo (ADO basal – insulina basal) obtenemos: La permanencia/evolución es independiente del tipo de tratamiento antidiabético valorando insulina versus ADO, al no ser significativo. Permanecen, evolucionan, en porcentaje similar con ambos tipos de tratamiento antidiabético.

Los pacientes que de ADO cambian a insulina en seguimiento: no asocia con permanencia/evolución, al no ser significativo.

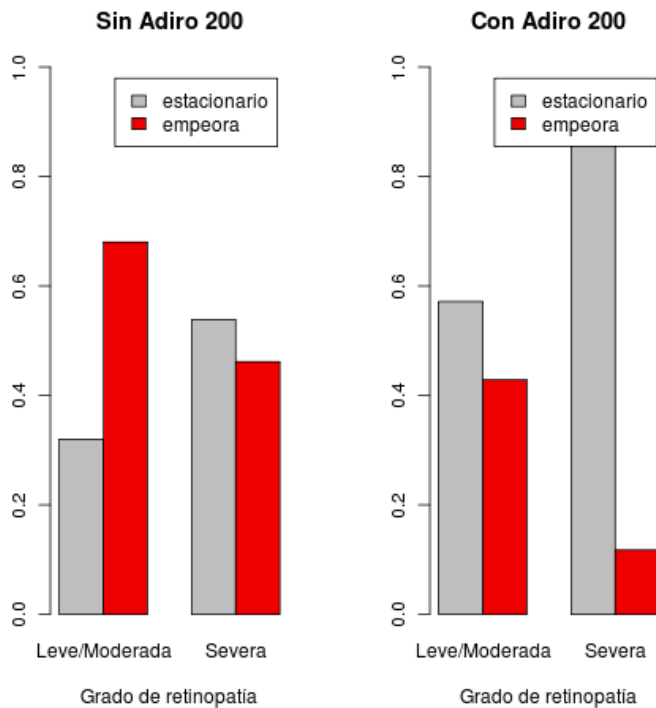
La variable vitrectomía – evolución: no obtenemos significación estadística para permanecer – evolucionar.

Valorando la Evolución de la Retinopatía – Grado de Retinopatía – Grupo Adiro

Si estudiamos el grado de retinopatía al inicio, valorándolo en dos grupos según severidad, RDNP leve/RDNP moderada – RDNP severa/RD proliferativa. En la regresión logística para *predecir la evolución* en función de estos dos factores (grado y grupo), observamos que la severidad inicial no resulta significativa ($p = 0,11$), y sí lo es el tratamiento con Adiro 200 mg/d ($p = 0.0016^*$).

Esto es, el Adiro a la dosis de nuestro estudio, resulta protector cualquiera que sea el grado de severidad al inicio.

Observamos esta aseveración en el gráfico 33.



(Gráfico – 33)

8.2 – EURODIAB – Evolución

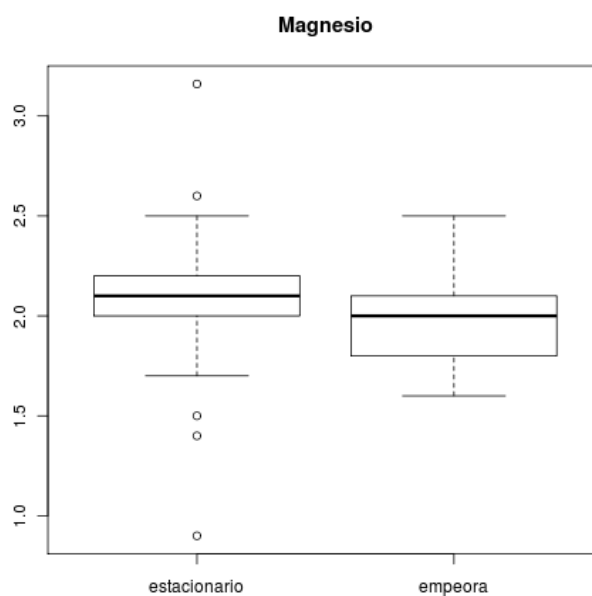
Valoramos el criterio Eurodiab como valoración de pérdida visual asociada a la evolución obteniendo valor $p = 0.0000^{**}$, observándose el criterio evolutivo en los pacientes que presentan *doubling of the visual angle*, *reducción de AV al 50 %*, tal como se expresa en la siguiente tabla:

Tabla 73. EURODIAB – Evolución		
	Permanece	Evoluciona
No deterioro visual	36 (81.8 %)	8 (18.2 %)
Descenso de AV 1 a 0.6	7 (43.8 %)	9 (56.3 %)
Descenso de AV al 50 % ó menor	2 (18.2 %)	19 (81.8 %)
Total	45 (55.6 %)	36 (44.4 %)

Sin tener relación con la variable grupo (sin Adiro/con Adiro), al no ser significativo.

8.3 – Magnesio Basal – Evolución

El test de Wilcoxon nos aporta un valor $p = 0.00768^{**}$ (indica que las medianas son distintas), el test de Kolmogorov-Smirnov $p = 0.02231^*$, lo cual nos indica que la distribución global de frecuencias del magnesio basal en los dos grupos es diferente, aunque en ambos grupos permanece en rango dentro de la normalidad. (Gráfico – 34)



8.4 – Evolución en función del sexo

Observando la siguiente tabla:

Tabla 74	Evolución – Sexo	
	Hombre	Mujer
Permanece	16 (57 %)	30 (54.5 %)
Evoluciona	12 (42.8 %)	25 (45.4 %)

Valoramos si en el carácter evolutivo está influenciada la variable sexo (sexo asocia con evolución), y observamos no se aprecian diferencias entre sexos al no ser significativo, pero si consideramos sexo y evolución en función de la variable grupo obtenemos:

Tabla 75	Evolución – Sexo HOMBRE	
	Sin Adiro 200	Con Adiro 200
Permanece	5	11
Evoluciona	6	6
Evolución – Sexo MUJER		
	Sin Adiro 200	Con Adiro 200
Permanece	10	20
Evoluciona	17	8

Esta tabla indica nuevamente que el Adiro es protector. Asimismo, aunque esta tabla parece indicar que las mujeres llevan alguna desventaja respecto a los hombres cuando no toman Adiro, y ventaja cuando sí lo

toman, el análisis mediante regresión logística binaria indica que no hay interacción sexo – Adiro ($p = 0.33$), sí que hay efecto significativo del Adiro ($p = 0.0016^{**}$) y no del sexo ($p = 0.92$).

Tabla 76	Coeficientes paramétricos			
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	0.43659	0.48211	0.906	0.36516
Grupo con Adiro 200	-1.22352	0.46453	-2.634	0.00844**
Sexo mujer	-0.01287	0.49178	-0.026	0.97912

Conclusión: contemplado el efecto del Adiro, la variable sexo no es significativa. Independientemente del sexo, los pacientes que permanecen en mismo estadio con mayor frecuencia están en tratamiento con Adiro, los que evolucionan con más frecuencia no llevan este tt°.

8.5 – Efecto de distintas variables sobre la Evolución de la Retinopatía Diabética

8.5.1 – Regresión logística aditiva

Considerando un modelo de regresión logístico aditivo: La edad tiene efecto lineal, a mayor edad, menor riesgo de evolucionar, nos preguntamos; ¿es la edad per sé ó es el Adiro que actúa como protector? ya que son los pacientes con Adiro los de mayor edad a igual TA, el efecto es de a mayor edad menor riesgo evolutivo.

consideramos: evolución en función de grupo, edad basal y TAsis. Observamos:

Tabla 77	Coeficientes paramétricos			
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	4.98370	3.44087	1.448	0.14751
Grupo con Adiro 200	-1.23769	0.71002	-1.743	0.08130
Grado moderada	2.27525	0.87384	2.604	0.00922**
Grado severaprolif	-0.25128	0.75501	-0.333	0.73927
Edadb	-0.09072	0.05498	-1.650	0.09893
	edf	Ref. df	Chi.sq	P – value
S (tasis)	2.985	3.739	11.66	0.0164*

Nº pacientes = 68. Desviación explicada = 36.4 %.

Obtenemos como resultado factor evolutivo de riesgo RDNP *grado moderada*.

El tratamiento Adiro con p valor = 0.08 y la edad basal con p valor = 0.09 no nos aclara la cuestión previa, por tanto, continuamos nuestro estudio con el apartado siguiente:

8.5.2 – Regresión logística lineal

Veamos la siguiente tabla (tabla 78):

Tabla 78	Coeficientes paramétricos			
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	-5.24534	4.59923	-1.140	0.25409
Tasis	0.07472	0.03407	2.193	0.02829*
Grupo con Adiro 200	-1.63262	0.66141	-2.468	0.01357*
Grado moderada	2.12285	0.81097	2.618	0.00885**
Grado severaprolif	-0.01589	0.71358	-0.022	0.98223
Edad basal	-0.09091	0.04917	-1.849	0.06447

Nº pacientes = 68. Desviación explicada = 25.3 %

Una vez más observamos que *cuando se controlan los pacientes por la edad basal e HTA es cuando más comienza a interpretarse el efecto Adiro.*

Ahora sale significativo en orden decreciente como factor riesgo grado RDNP moderada y TAsis, como factor protector tratamiento Adiro, pero la variabilidad explicada disminuye mucho (en la primera 36.4 %, en la segunda 25.3 %), lo que indica que el modelo anterior es mejor. Nos cuestionamos si ello es debido por:

- Posible efecto de confusión de otras variables.
- Posible efecto de confusión de valores perdidos al comparar con otros modelos.
Por ello usamos los modelos Harrel y;

Realizamos la siguiente regresión logística introduciendo nuevas variables correspondiente al apartado 8.5.3

8.5.3 – Regresión logística para la Evolución de la Retinopatía Diabética

Observando la siguiente regresión logística (Tabla 79) para la evolución de la retinopatía diabética

Tabla 79		Coeficientes paramétricos		
	Estimate	Std. Error	Z value	Pr (</z/)
(Intercept)	8.63636	4.08406	2.115	0.0345 *
sexmujer	0.56765	0.95271	0.596	0.5513
grado_1moderada	2.47909	0.99428	2.493	0.0127 *
grado_1severa	- 0.25880	0.95933	- 0.270	0.7873
grupo adiro 200	- 1.95279	0.89427	- 2.184	0.0290 *
ttobas2Insulina	- 1.27337	0.89361	- 1.425	0.1542
edaddb	- 0.14490	0.06626	- 2.187	0.0288 *
Nefropatía seg	0.74184	1.03014	0.720	0.4714
	edf	Ref.df	Chi.sq	P – valor
TAsis	2.552	3.217	9.625	0.0264*

N= 64. Desviación explicada ("deviance explained") = 40.1 %

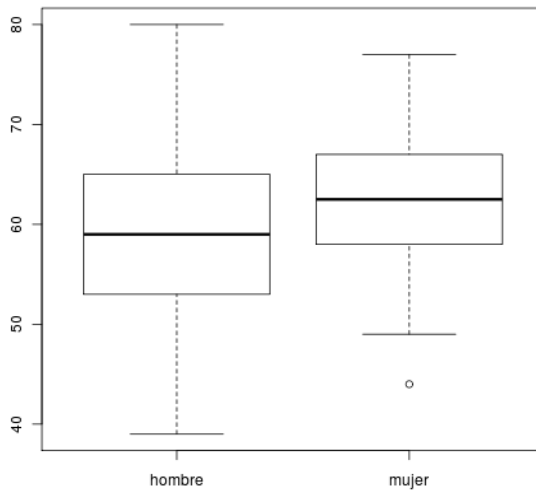
Podemos destacar:

- El *partir de una RDNP moderada constituye un factor de riesgo para la evolución de la retinopatía diabética*, con respecto a partir de una RDNP leve. El partir de RDNP severa-RD proliferativa no se diferencia de partir de RDNP leve.
- Aún a pesar de que la *RDNP moderada se asocia a valores más altos de TAsis, la TAsis continúa resultando significativa después de ajustar por el grado de retinopatía inicial*. Dicho en otros términos, si el resto de las variables se mantienen constantes, un incremento en TAsis se asocia a una evolución desfavorable de la retinopatía, al menos hasta una TAsis de 150 mmHg. (remitimos a la regresión logística y observaciones en apartado 7).
- El *tratamiento Adiro aparece como protector para evolución, acorde al objetivo principal de este trabajo*. Remitimos al apartado 8.4, tabla 75 pag 123.
- *La edad basal resulta también significativa como factor de protección* (a mayor edad, manteniendo constante el resto de los factores se desarrolla menos retinopatía).
- *Ni la nefropatía ni el tratamiento basal (tratamiento ADO/tratamiento Insulina) asocian con la*

evolución.

- *No se detecta efecto del sexo en la evolución, que queda enmascarado con la edad (las mujeres son mayores que los hombres, como se ve en el siguiente gráfico):*

(Gráfico – 35)



9 – Pérdida visual

Nuestro siguiente objetivo, identificar factores asociados con el riesgo de pérdida visual en AO valorándolo a través del criterio EURODIAB. Aplicamos el criterio EURODIAB, creado para valorar el descenso de AV.

9.1 – Criterio EURODIAB – Evolución en pacientes sin /con Adiro

Observamos para el criterio evolutivo de la agudeza visual, un paralelismo con la evolución de la Retinopatía Diabética.

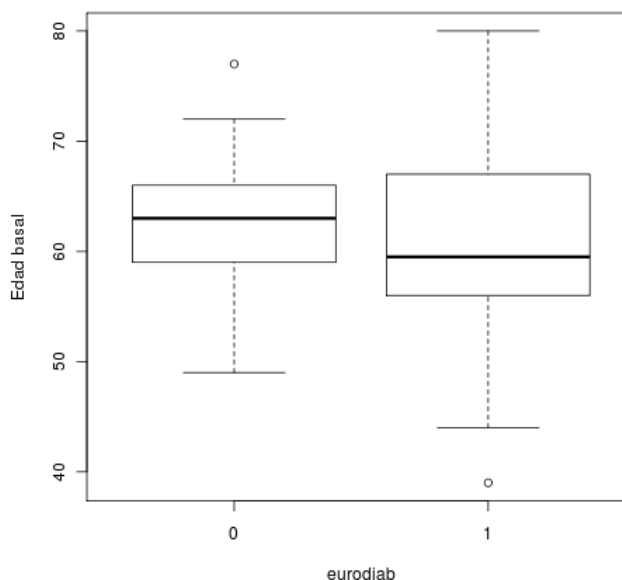
Obtenemos para esta variable, recodificada en 3 categorías para las cuales, la primera representa los pacientes que no presentan deterioro visual, la segunda pacientes con descenso de AV de 1 a 0.6, la tercera categoría representa los pacientes con descenso de AV al 50 % ó menor, al ser valoración conjunta de AO, representamos para el mejor ojo.

Observamos la mayor permanencia en mismo estadio de Retinopatía Diabética, para aquellos pacientes que no presentan cambios respecto de su AV basal, observándose que esta proporción es mayor en los pacientes en tratamiento con Adiro. Para los pacientes con Adiro, el deterioro de AV al 50 % ó menor, es el 50 % menos respecto de los pacientes que no están con Adiro.

9.2 – Criterio EURODIAB – edad basal

En el estudio EURODIAB, la pérdida de visión se encuentra relacionada con duración de la diabetes, HbA_{1c}, proteinuria, edema macular y retinopatía pero no con la edad. En el estudio de Moss y colaboradores si asocia la pérdida de visión con edad, severidad de la retinopatía y HbA_{1c}.

En este gráfico (Gráfico-36), observamos que en nuestro estudio se percibe cierta asociación entre la pérdida visual y la edad basal (p -valor test Wilcoxon 0.058*), en el sentido de que a *mayor edad basal, existe cierta tendencia a que la pérdida visual sea menor*.



9.3 – Pérdida visual – HbA_{1c} basal

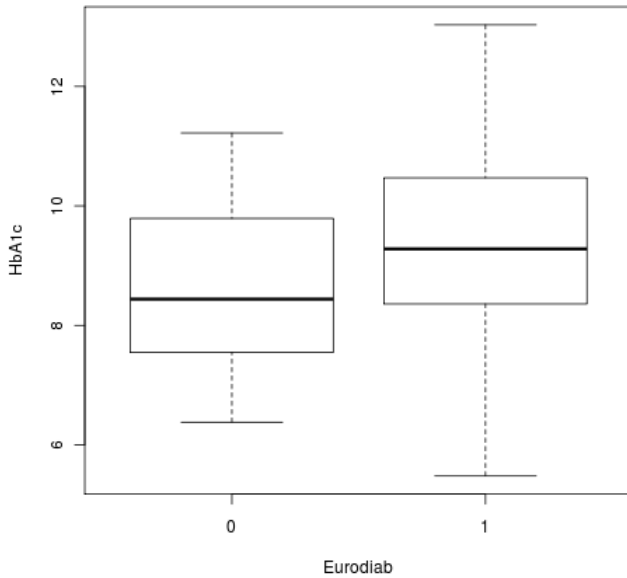


Gráfico 37:

Se muestra HbA_{1c} en función de BIEURODIAB (Primera categoría = no pérdida visual, segunda categoría = cualquier grado de pérdida visual).

Se aprecia que a mayor nivel de HbA_{1c} basal se produce mayor deterioro visual (Wilcoxon test, $p = 0.039^*$).

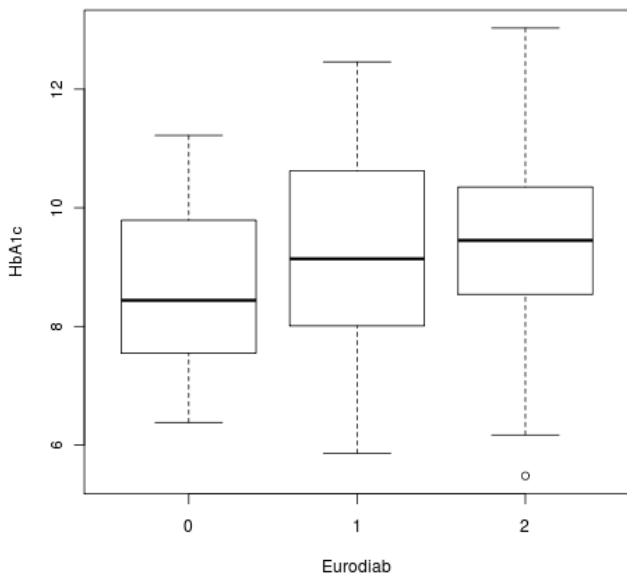


Gráfico 38:

Si las categorías de EURODIAB se amplían a tres (Primera categoría = no pérdida visual, Segunda categoría = pérdida visual hasta 0.6, Tercera categoría = pérdida visual mayor ó igual del 50 %, implica el concepto de doubling of the visual angle), se observa:

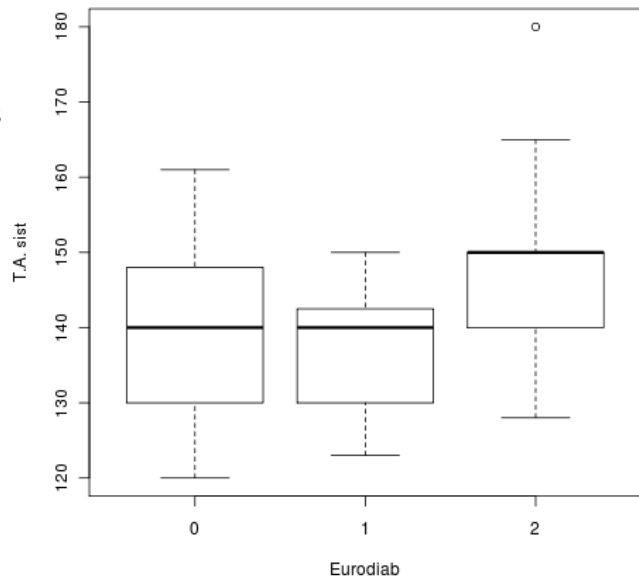
se mantiene la tendencia anterior, si bien ahora las diferencias no resultan significativas (Kruskal – Wallis test 0.092). Puede estar ocurriendo que al aumentar el número de grupos, se dispersen los valores y no haya suficientes datos para que la diferencia sea significativa.

9.4 – Asociación TAsis con criterio EURODIAB

En el estudio de Taylor encuentran que los pacientes diabéticos con HTA tienen el doble de pérdida de visión que los paciente sin HTA .

El siguiente gráfico (Gráfico – 39),
Muestra la asociación de la TAsis con el criterio Eurodiab codificada en tres niveles.

Puede apreciarse que en el tercer tramo la mediana está en 150 mmHg, lo que indica que la hipertensión se asocia con peores pérdidas visuales. (Test de Kruskal-Wallis, $p = 0.0058^*$).
Interesante porque incluye pacientes con doubling of the visual angle.



DISCUSIÓN

Estudio PTARD

Características de la muestra

El estudio PTARD, se diseñó con el objetivo inicial de establecer la eficacia del tratamiento antiagregante para una indicación terapéutica distinta de la habitual, estudiar en evaluación experimental, la eficacia del tratamiento antiagregante en la Retinopatía Diabética a dosis de 200 mg/d, lo describimos por tanto como ensayo clínico en fase IV, momento en el que se decide si un fármaco comercializado para otros fines, puede tener una nueva indicación, en nuestro estudio, el tratamiento de la Retinopatía Diabética, con el objetivo de enlentecer su evolución.

Es un ensayo clínico controlado aleatorizado, con asignación de tratamiento al azar, de forma que ni el sujeto ni el médico responsable han influido en la selección de control ni de tratamiento. Este es en la gran mayoría de los casos, la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Es en definitiva, un ensayo clínico con grupos paralelos en la que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo al que ha sido asignado (ensayo clínico abierto ó no ciego). Estudio prospectivo, randomizado, abarcando un área poblacional de todo el área sur de la isla de Gran Canaria, centralizado en el Hospital Universitario Insular (estudio unicéntrico), realizado y controlado por un único médico investigador.

Considerado desde el inicio, como ensayo clínico piloto, conceptualmente como paso previo a un estudio más amplio, con un tamaño muestral adecuado a nuestras necesidades investigadoras.

Una de las principales desventajas de todo estudio piloto es identificar el tamaño muestral adecuado con los objetivos a cumplir. En nuestro estudio PTARD, inicialmente identificamos como tamaño muestral adecuado a una significación estadística, un tamaño muestral de 105 pacientes, con aproximadamente una selección de más de 400 variables, entre originarias y recodificadas, nos encontramos por ello con el primer gran inconveniente de nuestro proyecto una vez realizado el mismo: un número de variables no acorde con el tamaño muestral inicial, por lo que en nuestro análisis estadístico nos hemos visto limitados, ya que nos ha indicado nuestro programa estadístico que queríamos saber “demasiadas cosas” para el tamaño muestral originario.

Otra evidente limitación de nuestro estudio es la ausencia de candidatos alternativos a los inicialmente seleccionados, lo que motivó una importantísima pérdida de pacientes en la recopilación del estudio final, tal que en determinadas variables no es posible obtener datos comparativos con el estado basal – seguimiento de los pacientes, obteniendo un factor “down”, que no nos permite discriminar entre pérdida de datos versus no eficacia.

Hemos intentado utilizar los modelos de Harrell para imputar los valores perdidos.

Atribuimos a la pérdida de pacientes en el estudio final causa multifactorial: tener que solicitar cita previa para la realización de las analíticas, duración del seguimiento (inicialmente programado para 3 años, cumplimentándose los mismos con analíticas inclusive, prolongado posteriormente por 2 años más), desplazamiento de los pacientes, y por la edad de los mismos necesidad de acompañantes.

Sin embargo cabe destacar la solidez de la relación interpersonal médico – paciente, que acudían a sus revisiones por contacto telefónico a través únicamente del médico investigador, mostrando en todo momento un máximo interés en el desarrollo del mismo.

La colaboración con los departamentos de Hematología, Bioquímica y Unidad de Lípidos fué fundamental.

Estudiamos la interacción a través del estudio estadístico, de todas las variables expuestas en la introducción, con cada una de las valoraciones expuestas como enunciado en los sucesivos apartados, así como recodificaciones de las mismas según estudios previos y notoriedad de datos que fuera surgiendo a través de nuestro estudio. Valoramos con nuestros datos hacer un recorrido por el poster fisiopatológico asociativo, expuesto en el libro asociado a este trabajo (81).

Cuando se realiza comparación entre grupos, solo se mencionan aquellas en las que existe diferencia estadísticamente significativas, obviando mencionar la no diferencia, ya expuesta la realización de toda interacción estadística posible.

Por tanto, *todos los datos referidos al estudio PTARD expuestos a continuación han resultado estadísticamente significativos en nuestro análisis estadístico*. Cuando describimos tendencias, se expresan como porcentajes cuando estas aparecen en el texto .

Concordancia del estudio PTARD con estudios internacionales

Exponemos en el apartado de estadística descriptiva las variables con las que realizamos el análisis estadístico, atendiendo a la teoría patogénica expuesta en el libro adjunto a la presentación de este trabajo, y a los resultados de los estudios internacionales que estudian los factores de riesgo de la retinopatía diabética. Obtenemos resultados muestrales en los que no hay diferencia estadísticamente significativa entre grupo Adiro/no Adiro (con leve diferencia entre grupo para laser previo al diagnóstico como veremos posteriormente), reflejándonos una idoneidad de la aletereorización de nuestra muestra.

Los resultados son concordantes con los estudios internacionales en numerosos aspectos, presentando asimismo la propia idiosincrasia según nuestros factores de riesgo, de los pacientes con síndrome metabólico.

Estudios Internacionales – nacionales que valoran el tratamiento antiagregante en la Retinopatía Diabética: Objetivo principal

El estudio internacionalmente aceptado de mayor renombre: el estudio ETDRS, en el cual se seleccionan pacientes en edades comprendidas entre 18 a 69 años de edad, sin encontrarnos con resultados selectivos con las características muestrales del estudio PTARD; pacientes que se mantienen en hiperglucemia en un seguimiento de 5 años, hipertensos, e hiperlipidémicos, con las características inherentes del síndrome metabólico, y sus consecuencias clínicas ampliamente conocidas.

En nuestro estudio los niveles generados a partir del grado de retinopatía basal presentan una asociación con el empleo o no de Adiro para la evolución de la retinopatía diabética, encontramos una clara relación entre el tratamiento Adiro y evolución de los pacientes; *los pacientes que no llevan el tratamiento tienen tres veces más riesgo de evolución negativa que los pacientes que si lo llevan*, con independencia del grado basal de retinopatía, siendo por tanto el tratamiento Adiro protector, y la evolución dependiente del tratamiento. El odds ratio de evolucionar es 3.42 (IC_{95%}=1,37-8,4).

En el grupo con Adiro, independientemente del grado de retinopatía de inicio, el porcentaje de empeoramiento de la retinopatía es menor que en el grupo que no lleva este tratamiento.

No encontramos estudios internacionales – nacionales clínicos que aporten resultados estadísticamente significativos en la prevención de la evolución de la retinopatía diabética con AAS.

Valorando el tratamiento Adiro con fármacos que pueden ejercer efecto protector frente a la Evolución de la Retinopatía Diabética mediante aumento de la producción de PG I2 u otro mecanismo

Los *Betabloqueantes*, pueden influenciar en la agregación plaquetaria por mecanismo independiente de antagonizar los betaadrenorreceptores (ejercen efecto inhibitorio en la agregación de las plaquetas inducida por ADP y colágena).

IECA, (su efecto en la expresión retinal de VEGF es independiente de su acción antihipertensiva), el efecto protector de los fármacos IECA en la retinopatía diabética está asociado a una disminución del porcentaje VEGF a PEDF (factor derivado del epitelio pigmentario), que implica la vía mitocondrial ROS (especies reactivas de oxígeno).

Pueden tener potencial terapéutico en la ruptura de la barrera hematorretiniana en la retinopatía diabética. *Diuréticos, Calcioantagonistas, y Gliclacida* que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y *Glibenclamida*, así como *fibratos*.

*En nuestro estudio, la administración de estos fármacos o no, no influye en la evolución ó permanencia de los pacientes, no modifica el efecto del *Adiro que se muestra como fármaco protector independiente*.

Evolución en función de grado de retinopatía inicial (sin/con distinción de grupo de tratamiento)

La variable grado asocia a evolución, con la particularidad en nuestro grupo de pacientes, de existir mayor porcentaje de empeoramiento en los pacientes que parten inicialmente de una RDNP moderada.

Tanto con, como sin Adiro, observamos al ser valoradas por grupo, en estos pacientes con RDNP moderada, que con Adiro tienen menor riesgo evolutivo que sin tratamiento Adiro, confirmando la aseveración previa de que independientemente del grado de retinopatía inicial, el grupo con Adiro tiene menor riesgo evolutivo.

En las características basales de los pacientes con RDNP moderada no existe ningún factor estadísticamente significativo como causante de este riesgo. El tratamiento Adiro es protector frente a la evolución y partir de una RDNP moderada para nuestro grupo de pacientes constituye un factor de riesgo evolutivo.

Análisis comparativo de las variables clínico – retinianas en el estudio PTARD con otros estudios. El estudio PTARD frente a otros estudios internacionales

Factores de progresión en la Retinopatía Diabética

1 – Factores de riesgo según grado de Retinopatía Diabética

Es conocidamente asociada la progresión de la retinopatía diabética, con la severidad de la retinopatía de base (94)(50).

*En nuestro estudio, la variable *grado asocia a evolución*, reiteramos, hemos observado tienen más riesgo de evolucionar los pacientes con RDNP moderada (son los pacientes que más evolucionan), se convierte de esta forma en uno de los objetivos de este trabajo, averiguar los factores de riesgo evolutivo, en especial en este grupo de pacientes.

**Edad al diagnóstico*: La incidencia de T2MD aumenta con la edad (95) El estudio de Wisconsin asocia la presencia de retinopatía en relación a la edad en que se diagnostica (94) asociándose la menor edad de diagnóstico a mayor riesgo evolutivo (96)(97). No encuentran relación con este factor el estudio de Atsushi y colaboradores (seguimiento de 110 pacientes > 60 años NIDDM en 5 años) (98). Esta variable se encuentra relacionada con duración diabetes, en relación al tiempo en que se estudia una determinada cohorte de pacientes.

**Edad al estudio basal*: en nuestro estudio, los pacientes con RDNP moderada son los que tienen mayor valor de medias por edad al comienzo del estudio (edad basal > 60 años es mayor en los pacientes con RDNP moderada), y son los que más evolucionan.

En los estudios internacionales la mayor edad basal, se traduce en mayor protección al desarrollo de la retinopatía diabética, sabiendo que la incidencia de esta, disminuye en pacientes mayores de 60 años (99)(98), refiere los estudios ETDRS, menor riesgo de progresión para personas > ó igual de 50 años (100).

* *Duración de la diabetes*: en nuestro estudio encontramos un porcentaje creciente con el grado de severidad de la retinopatía diabética.

Numerosos estudios internacionales la asocian a mayor riesgo de severidad: (94)(101)(96)(102)(103)(98)(104)(105)(106)(107)(108)(109)(110)(111)(100)(112)(113)(114)(115)(116)(117)(118)(119)(120).

El estudio de Manaviat, en pacientes T2MD (estudio en 4 años de incidencia acumulativa de algún nivel de retinopatía diabética), muestra que los mayores factores de riesgo asociados para el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética son, duración de diabetes, hiperglicemia, y TA sistólica (121).

*Se observa en el estudio PTARD mayor protección en relación con la edad de los pacientes con RDNP moderada, pero se pierde en este grado, por los factores de riesgo evolutivo como veremos posteriormente. La edad basal en nuestro estudio es protectora para evolución (pag 125).

**Magnesio basal – grado*: En nuestro estudio existe diferencia significativa por grado, siendo los pacientes con RDNP moderada los que presentan menor valor aunque en rango normal.

En el seguimiento el Mg, presenta significativo descenso en pacientes sin/con Adiro (en valoración por grupo).

El magnesio se encuentra significativamente, e inversamente asociado, con alta sensibilidad, a la proteína C reactiva (hs – CRP, IL – 6, fibrinógeno, y HOMA – IR (valoración del modelo de homeóstasis de insulínresistencia). El magnesio se encuentra inversamente, longitudinalmente, asociado con incidencia de diabetes en pacientes adultos Americanos jóvenes (estudio realizado en pacientes 18 – 30 años, seguimiento 20 años 4.497 individuos). Esta asociación inversa puede ser explicada, al menos en parte por la inversa correlación de magnesio con inflamación sistémica e insulín resistencia (122).

Estudios experimentales han asociado hipomagnesemia con el desarrollo de disfunción vascular, HTA y aterosclerosis, no observado en el Frammingham Heart Study (123).

**Tratamiento con Fibratos – grado*: entre nuestros pacientes en el estudio basal nos encontramos con tratamiento fibratos en mayor nº pacientes con RDNP moderada; 10/24 representando, si tratamiento/no tratamiento, y con RDNP severa-RD proliferativa; si tratamiento/no tratamiento 3/31 pacientes.

El porcentaje de nuestros pacientes con este fármaco, en el estudio basal, con tratamiento antilipémico fibrato se encuentran 13 % de los pacientes siendo similar a las casuísticas presentadas en otros estudios (124).

Los inhibidores de la 3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl coenzima A reductasa, genéricamente llamados estatinas, adicionalmente a la propiedad de descender los lípidos, tienen efectos pleiotrópicos incluyendo: *antiinflamatorio, antiapoptótico, antiproliferativo y efecto neuroprotector (125).*

En animales de experimentación se ha demostrado que el tratamiento con Lovastatin, normaliza los cambios que se producen en la retina diabética tales como; el aumento de escape de flujo vascular, disminución del nivel de proteínas de la unión de cierre, la expresión de factores proinflamatorios (ICAM, TNF – alfa), atenuando la expresión de TNF – alfa sobre las proteínas *de unión de cierre y proteínas de unión adherente*, y sobre las células endoteliales de los capilares retinianos. Lovastatin mejora la expresión de ICAM – 1 inducido por hipoxia y TNF – alfa, en parte, a través de la inhibición de la activación de NF – kappaB, en conjunto, estos hallazgos indican que Lovastatin *protege la barrera hematorretiniana en la retinopatía diabética (126).*

Los fibratos, han demostrado ser efectivos en el manejo de dislipemia mixta caracterizada por elevados triglicéridos y bajo HDL colesterol, típicamente asociado con pacientes T2MD. En el estudio FIELD, el beneficio clínico del tratamiento con fenofibrato era mayor en pacientes con marcada dislipemia mixta (elevados triglicéridos ≥ 200 mg/dl y bajos niveles plasmáticos de HDL colesterol). Estos datos son consistentes con la evidencia mostrada en otros estudios con fibratos en los que se muestran aumento de *beneficio con este tratamiento en pacientes con síndrome metabólico ó T2MD y dislipemia mixta*. De este modo, la incorporación de fibrato como primera estatina en la terapia puede ser una estrategia útil para dirigir el riesgo residual micro y macrovascular en pacientes T2MD (127). La terapia con estatinas puede *prevenir complicaciones micro y macrovasculares en ambos tipos de diabetes (128)*, siendo asociado con reducción del riesgo de disfunción renal en pacientes T2MD (129).

*En nuestro estudio la existencia de mayor número de pacientes con RDNP moderada con tratamiento fibrato, no asocia a menor riesgo evolutivo de retinopatía en este grupo de pacientes.

Gráfico – 1 mecanismo de acción de los fibratos con la retinopatía diabética:



© M^º del Rosario Pérez Martell

*HTA–grado: en nuestro grupo de pacientes, existe asociaci6n HTA basal y microalbuminuria (microalbuminuria para los pacientes si hipertensos), comparativamente entre los pacientes con grado RDNP leve – frente a RDNP severa-RD proliferativa.

Los pacientes con RDNP moderada tienen en porcentaje el mayor valor medio para TAsis seguimiento, son los pacientes m6s hipertensos por grado.

Los mecanismos patogénicos por los que la HTA actúa en la retina diabética:

① *Inflamaci6n*: experimentalmente se ha asociado con el desarrollo de inflamaci6n en la retina diabética, siendo una agravaci6n de proceso inflamatorio, el mecanismo por el que una HTA esencial exacerba la retinopatía diabética (130). HTA como el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de inflamaci6n en la retina diabética (131).

② *TA sist6lica*: CRAE (central retinal arteriola equivalent) valor promedio del diámetro de arterias retinianas, se correlaciona inversamente con TA sist6lica. El menor diámetro arteriolar puede representar el daño de la corriente sanguínea por mayor TA, o bien autorregulaci6n para disminuir la presi6n y flujo sanguíneo en la red capilar. CRVE, promedio de medida del diámetro venular retiniano, unos altos valores representan inflamaci6n vascular y disfunci6n endotelial. TA sist6lica es importante en la evoluci6n y progresi6n de la retinopatía diabética. Las arteriolas tienen la funci6n de controlar la presi6n y flujo en la red capilar (132).

La presi6n arterial sist6lica como factor de riesgo para la incidencia de retinopatía tiene un resultado similar que la presi6n de perfusi6n (presi6n arterial sist6lica es un gran componente de la presi6n de perfusi6n con

una correlación entre ellos de 0.75), teniendo la *presión de perfusión un valor estadístico más fuerte como factor de riesgo para la incidencia de retinopatía* que la presión arterial sistólica, razonable ya que es la manifestación de la presión arterial a nivel ocular (133). De este modo la hipertensión sistólica por un aumento del flujo sanguíneo afecta de modo importante la determinación de la retinopatía (134).

Determinados hallazgos pueden ayudar a explicar la evidencia clínica y epidemiológica de que la HTA exacerba la retinopatía diabética; los niveles de monocito quimiotáctico proteína 1 e IL – 8 se encuentran elevados en el vítreo de pacientes que tienen concomitantemente retinopatía diabética e HTA (135).

**Microalbuminuria – grado:* en nuestro estudio observamos un aumento en porcentaje de la microalbuminuria con grado creciente de severidad de la retinopatía al estudio basal.

Por los estudios internacionales sabemos que la microalbuminuria en pacientes T2MD puede ocurrir en ausencia ó presencia de disfunción endotelial generalizada, teniendo ello implicaciones pronósticas (136) siendo la *proteinuria persistente un factor de riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía diabética en pacientes mayores de 60 años NIDDM* (98). Pacientes T2MD de mayor edad, tienen con mayor frecuencia insuficiencia renal (inicialmente con descenso de porcentaje de filtrado glomerular), que los pacientes más jóvenes, siendo TA sistólica el principal factor de riesgo en ambos grupos de pacientes T2MD (137).

En diabetes mellitus la microalbuminuria (como reflejo de la amplitud de daño vascular), asocia nefropatía con enfermedad macrovascular (138), asocia microangiopatía y PDR (139), observándose correlación entre severidad de ambas patologías (140), estando el síndrome metabólico (Mets) independientemente asociado con microalbuminuria en pacientes T2MD (141). Ante la cuestión de cuál es el primer hecho patológico: microalbuminuria como marcador de riesgo microvascular retiniano ó viceversa, la literatura sugiere que la presencia de preexistentes complicaciones microvasculares (retinopatía ó nefropatía) puede contribuir al desarrollo de la otra, especialmente en T1MD (142).

Dentro del apartado de *asociación retinopatía diabética y enfermedad renal*, se observa que existe una relación entre glicemia, presión sanguínea, y colesterol sérico total, como marcadores sistémicos de inflamación y disfunción endotelial en pacientes T1MD.

Un limitado número de *marcadores se encuentra asociados con aumento del porcentaje de prevalencia de enfermedad retiniana en pacientes T1MD y enfermedad renal: Molécula de adhesión celular vascular soluble* (soluble vascular cell adhesión molecule), *TNF*, y *niveles de homocisteína*. Similar porcentaje se encuentra para retinopatía proliferativa. Solamente el nivel total de homocisteína se encuentra asociado con aumento de porcentaje de edema macular, independientemente de enfermedad renal.

Existen estudios que asocian factores analíticos inflamatorios y de lesión endotelial con microalbuminuria; así hablamos de la existencia de relación entre *fibrinógeno, factor von Willebrand y porcentaje de excreción urinaria de albúmina* en pacientes con retinopatía pero no sin ella (143), acorde a ello:

**en nuestro estudio basalmente se presenta albuminuria y fibrinógeno con porcentaje creciente por severidad de grado de retinopatía diabética.*

Existen estudios que asocian en pacientes T2MD: *AER, microalbuminuria – macroalbuminuria – TGF beta – LDL oxidizado;* sugiriendo que la significativa relación con macroalbuminuria es altamente mediada a través de TGF – beta y LDL – oxidizado (144).

**Cirugía de cataratas:* *En nuestro estudio, encontramos no hay diferencia entre la RDNP leve, RDNP moderada y RDNP severa-RD proliferativa.

Acorde con los estudios que sugieren que es el estado preoperatorio de la retinopatía la que puede influenciar la susceptibilidad de la misma a la cirugía (145).

**HbA_{1c} en función de grado al estudio basal,* *en nuestro estudio, observamos porcentaje creciente con mayor severidad de la retinopatía diabética.

Acorde ello, a estudios internacionales, por los que sabemos que la severidad de la diabetes se encuentra asociado al nivel de hiperglicemia (146)(134)(108)(109)(100)(112)(116)(117)(119), estando reflejado en la HbA_{1c} (146), y asociado a la severidad de a retinopatía (94).

2 – HbA_{1c} – severidad de la Retinopatía Diabética

Numerosos estudios internacionales han explicado a través del aumento de HbA_{1c} como principal factor de riesgo para la incidencia y progresión de la retinopatía diabética (entre los que se encuentran; (147)(103)(148)(104)(149).

El estudio UKPDS destaca que el mantenimiento de cifras de HbA_{1c} ≤ al 7 % consigue la reducción del 25 % de las complicaciones microvasculares y el 16 % de IAM (150), un óptimo manejo de los niveles de glucosa e HTA, reducen la incidencia y progresión de la retinopatía diabética (151)(152).

*No obstante, nos encontramos con publicaciones más recientes, *acorde en síntesis a nuestros resultados*, y que expresamos a continuación:

La diferencia en los principales niveles de HbA_{1c}, explicando la variación en el riesgo de retinopatía representa solamente el 6.6 %.

HbA_{1c} y duración de diabetes explican solamente el 11 % de la variación del riesgo de retinopatía para la población entera estudiada, sugiriendo que el restante 89 % del riesgo de variación es presumiblemente explicado por otros factores independientemente de HbA_{1c}, siendo estos posiblemente factores no relacionados con niveles de glucosa, de origen genético, toxinas ambientales y consecuencias metabólicas de una anormal insulinización, como el aumento de niveles de ácidos grasos libres.

El potencial determinante de estas complicaciones microvasculares no captadas por HbA_{1c}, pueden ser mayores en magnitud y frecuencia tal que, *transitorios episodios de hiperglicemia* hagan de gatillo para un persistente aumento de expresión de genes proinflamatorios durante subsecuentes periodos de normoglicemia, mediante la inducción de cambios epigenéticos en el promotor NF – (Kappa)B p65, el cual aumenta la expresión de p65. Esto a su vez, ocasiona persistente aumento de la expresión de proteínas proinflamatorias, monocito quimiotáctico protein – 1, molécula de adhesión vascular celular – 1, molécula de adhesión intercelular – 1, interleukina – 6, e inducible óxido nítrico sintetasa.

Estos cambios persistentes en los genes de expresión, son *inducidos por picos de hiperglicemia que tienen duración excesivamente corta* (6 – 16 horas seguidos por 6 días de normal glicemia) *para influenciar en HbA_{1c}.*

En el curso de DCCT, con medición de glucosa sanguínea cada 3 meses, revela que ninguna de estas medidas de variabilidad de glucosa estaba asociado con aumento de riesgo de complicaciones microvasculares. La magnitud absoluta de los picos de hiperglicemia pueden ser más relevantes para la inducción de cambios en los genes de expresión. *Avances en la comprensión de las bases moleculares de la variación de los riesgos de las complicaciones de la diabetes no explicados por HbA_{1c}*, combinado con desarrollo de nuevas medidas que expliquen la variabilidad glicémica, *permite nuevos estudios prospectivos* designados para determinar la relación entre la variabilidad glicémica y clínica (153).

Adecuándonos al concepto, por el que refieren numerosos estudios a HbA_{1c} como predictora del riesgo de progresión de retinopatía diabética (154)(99)(147)(108)(117), predictor de incidencia de retinopatía, de progresión de esta, ó progresión a retinopatía proliferativa (155), realizamos la siguiente valoración:

**En nuestro estudio, valoramos HbA_{1c}, basal y seguimiento como predictor de evolución de la retinopatía diabética:*

En el estudio PTARD comparamos percentiles 1º y último de HbA_{1c} basal, valorando la posibilidad de ser predictor de evolución de la retinopatía diabética a grado RDNP severo-RD proliferativo; *en nuestra cohorte de pacientes en tratamiento Adiro el 50 % de los pacientes, obtenemos aparenta no ser predictor de la evolución de la retinopatía diabética.*

Realizamos la misma comparación con HbA_{1c} seguimiento: esta valoración tampoco resulta significativa como predictora de evolución de la retinopatía diabética.

En todos los grupos la HbA_{1c} tiende a permanecer estacionaria, con leve tendencia a disminución, menos de una unidad de HbA_{1c}, a lo largo del seguimiento.

La diferencia basal – seguimiento de HbA_{1c} no se asocia con evolución ni con la capacidad predictiva evolutiva.

La no predicción del valor de HbA_{1c} en la progresión de la retinopatía diabética, viene razonada en los numerosos factores de riesgo asociadas a la misma, acorde a los conceptos expuestos previamente.

**Exponemos a continuación, la expresión de HbA_{1c} en nuestros pacientes (comparativamente con el “clásico concepto evolutivo” y “predictor de evolución”), confirmándose que no se cumple el criterio evolutivo exclusivamente con este valor.*

Encontramos en nuestro estudio diferencia en HbA_{1c} entre el seguimiento y el estado basal:

**HbA_{1c} en el seguimiento; obtenemos leve mayor control en porcentaje para la RDNP moderada, siendo significativo la diferencia basal – seguimiento de HbA_{1c}, controlándose peor por grado, de menor a mayor severidad de retinopatía diabética (RDNP leve peor que RDNP moderada, y estos peor que RDNP severa-RD proliferativa).*

Observando el control de la diabetes según la diferencia basal – seguimiento de HbA_{1c}, según grupo (Adiro/no Adiro), observamos: pacientes con RDNP leve peor control con Adiro, pacientes con RDNP moderada se controlan por igual sin/con Adiro, pacientes con RDNP severa-RD proliferativa se controlan mejor los pacientes con Adiro.

Valoramos la asociación con otros conocidos como supuestos factores de riesgo de retinopatía diabética y progresión de la misma:

① Valorando el tratamiento basal (Insulina – ADO) con HbA₁C: HbA₁C – Insulina: En el estudio basal se aprecia que los *pacientes que inicialmente tenían la HbA₁C más alta, seguían teniéndola más alta en el seguimiento* (aunque con disminución respecto estado basal), correspondiendo ello a los pacientes que de ADO cambiaron a insulina y a aquellos que tanto al inicio como al final se encontraban en tratamiento con insulina (son estos dos grupos de pacientes los que presentan mayor valor de HbA₁C basal y seguimiento).

Por tanto en nuestro estudio; *los pacientes con HbA₁C más alta, son los que llevan tratamiento insulina, bien porque la lleven desde el principio, ó porque pasen a este tratamiento en el seguimiento, partiendo basalmente de tratamiento con ADO.*

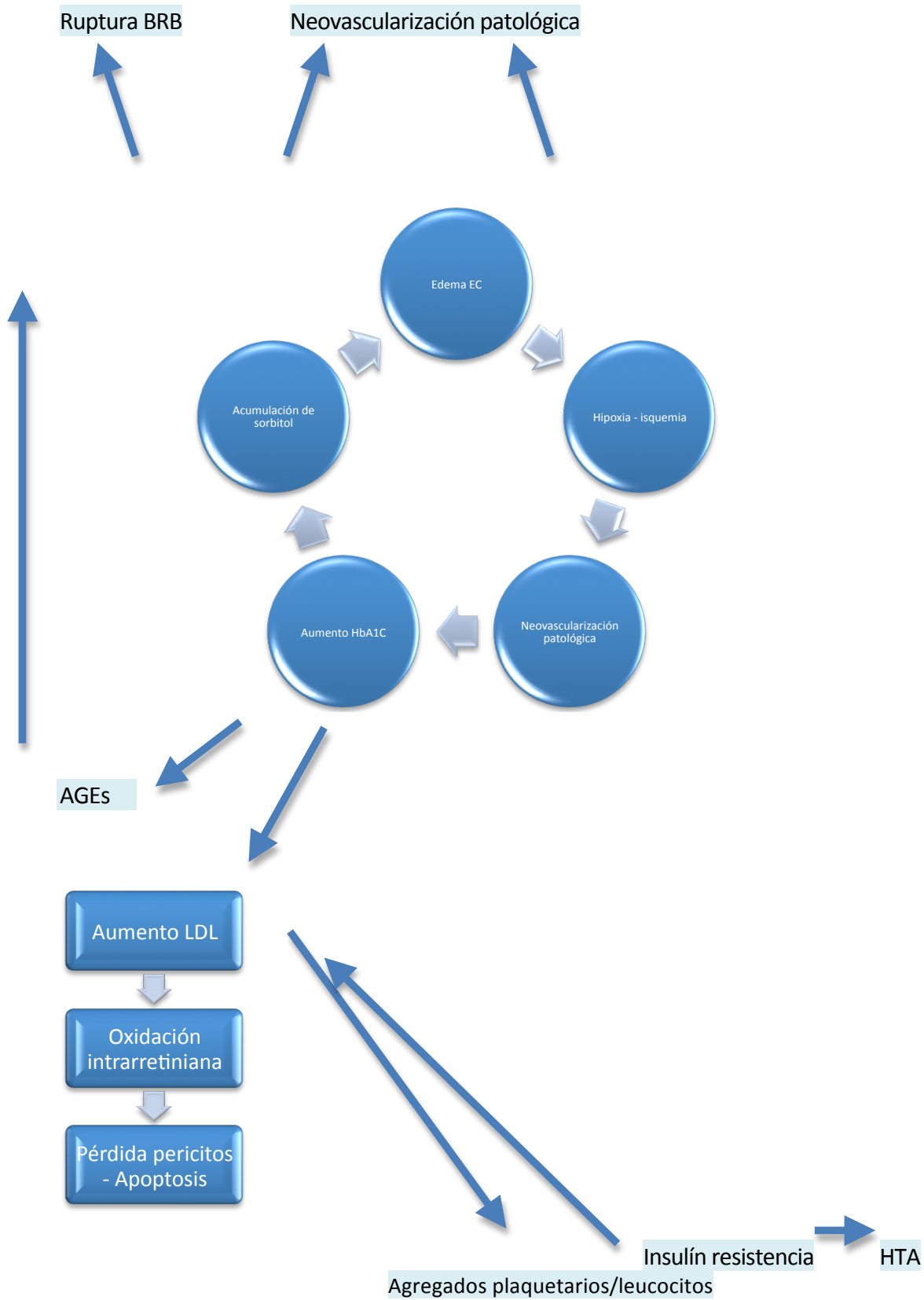
② Valoramos lípidos plasmáticos-TAsis – HbA₁C: exponemos el gráfico fisiopatológico (gráfico – 2) en el que observamos que la “expresión” de HbA₁C puede ser “mediada” a través de HTA y del valor de LDL. La asociación de TA sistólica y aumento HbA₁C: tal que la *hiperglicemia e HTA* contribuyan al desarrollo de retinopatía diabética, y ello puede implicar alteraciones en el ciclo celular retiniano normal. La concomitancia de diabetes e HTA actúa en la proliferación de células retinianas, y su asociación, con un aumento en la expresión de p27 (kip1), acumulación de fibronectin, y ruptura de la barrera hematorretiniana (156).

Está descrita la asociación entre aumento HbA₁C – aumento LDL, VLDL y reducción de los niveles de HDL (157)(158), y acorde a nuestro estudio exponemos a continuación el grafico referido (gráfico – 2):

El gráfico expresa la asociación entre los valores aumentados de HbA₁C, LDL e HTA, acorde también a los estudios que refieren mayor desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con HTA sistólica y mayor nivel de HbA₁C (159).

Gráfico – 2 aumento HbA1C – Aumento lípidos plasmáticos.

© Mª del Rosario Pérez Martell



3 – Factores de riesgo según analítica

*Descenso HT^º - grado:

*Nos basamos en los estudios internacionales que refieren la existencia de una asociación entre retinopatía diabética humana relacionada con, la hiperpermeabilidad macular y la alteración de los componentes sanguíneos (anemia). Factores relacionados con *hiperpermeabilidad macular* con microvasculopatía diabética, como hipertensión sistémica, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, uremia ó *anemia* (160).

Descenso HT^º: la identificación y tratamiento de la anemia puede tener gran impacto en el manejo de las complicaciones microvasculares como retinopatía diabética (161).

El mecanismo fisiopatológico de la corrección del HT^º sería a través de un aumento de la presión oncótica, reduciendo el escape capilar y por otro lado, reducción de la hipoxia relacionada con la hiperpermeabilidad capilar, reducción del flujo sanguíneo retiniano y de la elaboración de factores de hiperpermeabilidad (160).

Eritropoyetina: experimentalmente en animales de laboratorio, la inyección intravítrea de eritropoyetina (EPO), produce un efecto terapéutico en la función de la barrera hematorretiniana y de la supervivencia neuronal en diferentes etapas de la retinopatía. La vía HIF – 1 es activada en la retina en fases tempranas de la diabetes, pero es negativamente regulada como feedback siguiendo a la administración exógena de EPO.

Esta administración exógena a niveles farmacológicos, conducen a la supresión de VEGF, restaurando la normal función de la BRB. En la retina diabética el mismo nivel de EPO exógeno que inhibe VEGF, también ejerce protección neuronal (162).

En animales de experimentación, se observa un aumento variable del estrés oxidativo y radicales nitrato tipo AGEs en retina, riñón y corazón, reduciendo *epoyetin delta* el estrés oxidativo y nitrato en todos los tejidos y AGEs en retina. También *reduce el aumento de la expresión retiniana de Angiotensina – 2 y la pérdida de pericitos*, así como mejoría de proteín kinasa B y proteína HSP – 27 “heat shock protein”(ambos pasos subsecuentes del estrés oxidativo y formación de AGEs). Epoyetin delta tiene propiedades antioxidativas en órganos afectados por la diabetes y puede prevenir el daño microvascular incipiente en la retina diabética (6).

En la carbonilación de la membrana proteica de los glóbulos rojos: existe una correlación entre modificación química de la membrana proteica de los eritrocitos y la severidad clínica de la retinopatía diabética, sugiriendo una utilidad clínica potencial de la *carbonilación de la membrana proteica de los eritrocitos como marcador y factor de riesgo en el desarrollo de la retinopatía*. El subgrupo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa exhibe una tendencia hacia un significativo aumento en la carbonilación de las proteínas, comparativamente con pacientes sin retinopatía diabética y retinopatía diabética no proliferativa (163).

*En nuestro estudio: Grado – Hematocrito (HT^º);

El HT^º tiene asociación con el grado de retinopatía diabética, siendo los pacientes con RDNP severa-RD proliferativa los que tienen mayor descenso del HT^º, (también el mayor descenso de Hb).

La RDNP leve y RDNP moderada presentan un gráfico de pendiente de unión de descenso de HT^º casi paralelo.

No existe asociación entre tratamiento Adiro – HT^º.

**Sexo – HTº; en nuestro estudio, la disminución del HTº es menor en mujeres que en hombres, incluso corrigiendo por sexo, es el grado de RD (RDNP leve, RDNP moderado, RDNP severo-RD proliferativo) inicial, lo que determina la pendiente de descenso del HTº basal – seguimiento.*

Es el grado de retinopatía la evolución de un proceso sistémico, lo que asocia con grado de anemia. Podemos postular que este descenso del HTº sea consecuencia de una evolución común, autopropagando el sugerido factor de riesgo.

**Hb – HTº; En nuestro estudio, si bien no podemos establecer valor de severidad de retinopatía en grado de anemia, si podemos asociar con mayor severidad de la retinopatía diabética con menor valor de Htº y Hb. Decimos mejor, la mayor pendiente de descenso en el seguimiento (basal – seguimiento), para los más severos.*

Ello es acorde a los estudios que asocian mayor prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con descenso de Hb <12 g/dl (100).

**Valorando la analítica seguimiento – basal:*

En nuestro estudio, *el fibrinógeno* si bien los pacientes con Adiro parten basalmente de un valor fibrinógeno más elevado, existe en el seguimiento un aumento del valor significativo solo para los pacientes sin Adiro, *menor incremento porcentual para los pacientes con Adiro.*

Ello lo explicamos mediante la acción del AAS, que inhibe la liberación de fibrinógeno, PF4, beta TG (164). Recordemos los artículos que asocian fibrinógeno con las complicaciones vasculares (143)(165)(166).

4 – Valoramos a continuación HDL como parte de los criterios NCEP – ATP III para el Mets como factor de riesgo microvascular y valoración en la evolución de la Retinopatía Diabética.

Síndrome metabólico (Mets)

En estudios internacionales se observa en pacientes con DM tipo 2, con *aumento BMI* (índice de masa corporal) existe un *significativo deterioro de HbA_{1c}* y un *significativo aumento de LDL-colesterol, presión sanguínea sistólica y diastólica*.

Se considera en estos estudios determinantes para retinopatía en la población en general, la existencia de hiperglicemia, hipertensión y obesidad (167), aumentando la prevalencia de retinopatía con estos factores. De este modo, debido a su significativa correlación con estos dos factores, la obesidad debe ser considerada como factor de riesgo para la RD en pacientes DM tipo 2 (168).

Un aumento de la inflamación subclínica (proteína C reactiva) y deterioro en la coagulación se ha asociado con aumento de obesidad e insulín resistencia (169).

Para la federación internacional de diabetes (IDF) el *síndrome metabólico* asocia independientemente *aumento de rigidez arterial* en pacientes diabéticos hombres, adicionalmente asociado con la *obesidad abdominal, hipertensión y edad mayor (170)*.

Se sugiere que la retinopatía diabética se encuentra asociada con depresión de la función autonómica cardiovascular e insulín resistencia y que la presencia de retinopatía diabética se encuentra independientemente precedida por el índice HOMA (171).

La disfunción endotelial ejerce un importante papel en la patogénesis de la microangiopatía diabética.

Se han encontrado *niveles elevados circulantes de ET – 1 (endotelina – 1) en pacientes con diabetes*, demostrándose una correlación positiva entre los niveles plasmáticos y microangiopatía en pacientes T2MD. Adicionalmente a su efecto directo vasoconstrictor, el aumento de ET – 1 puede contribuir a la disfunción endotelial a través del efecto inhibitorio sobre la producción de óxido nítrico (NO).

La disfunción vascular endotelial puede preceder la insulín resistencia, y el síndrome insulín resistencia incluye factores que tienen efecto negativo sobre la función endotelial. Además, ET – 1 induce una reducción en la sensibilidad a la insulina y *puede tomar parte en el desarrollo del síndrome metabólico (172)*.

Se observa en diversos estudios, que ET – 1 puede estar envuelto en la patogénesis de la RD (referenciamos pag 84 y 94 del libro asociado presentado con este trabajo) (80).

Gráfico – 3: acción endotelina en la patogénesis del síndrome metabólico y de la retinopatía diabética.

© Mª del Rosario Pérez Martell

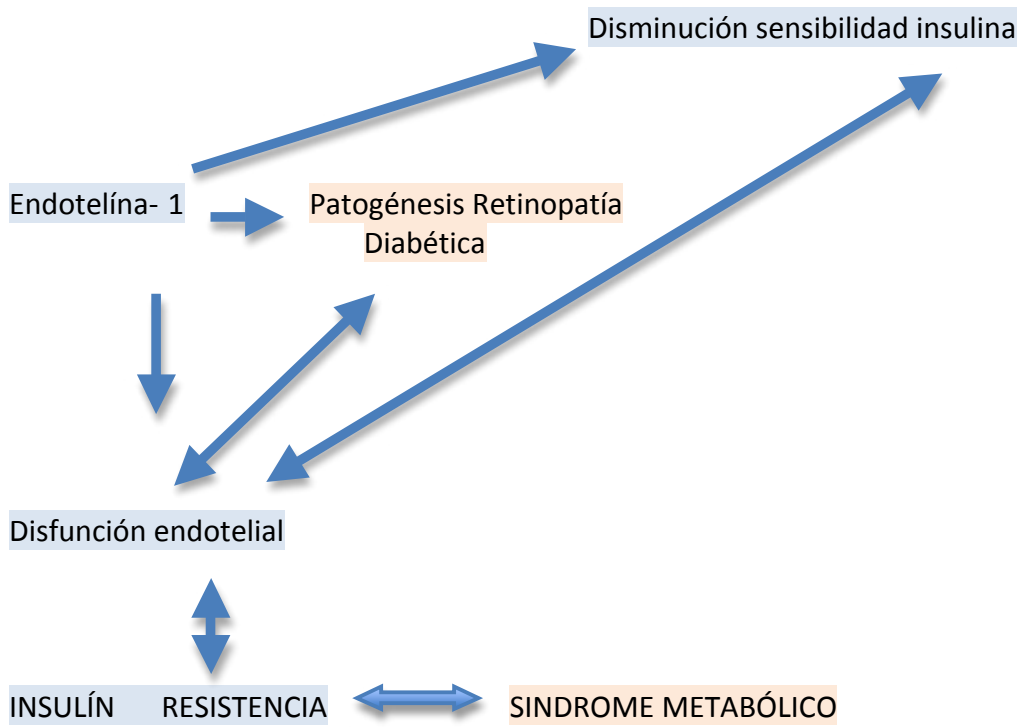
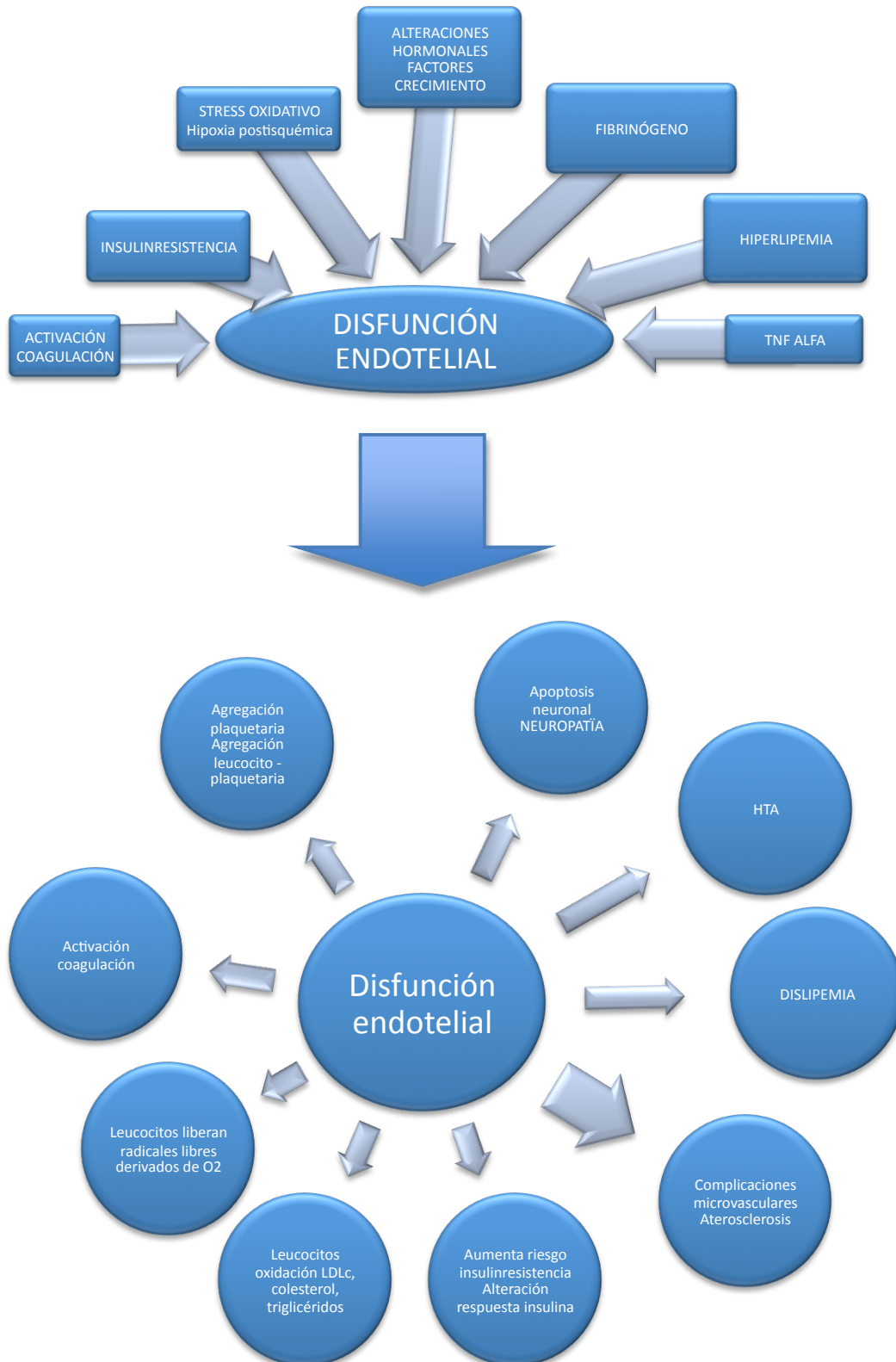


Gráfico – 4: Asociación del estado de Insulín resistencia con micro – macroangiopatía.

© Mª del Rosario Pérez Martell



*La acción de la insulina es inhibir la interacción de la plaqueta con el colágeno bajo condiciones que mimitizan la formación de trombo, y reduce la agregación a diversos agonistas. Esta acción inhibitoria plaquetaria de la insulina se encuentra bloqueada ó ausente en individuos obesos, y puede proveer un *mecanismo de unión de insulínresistencia* con enfermedad aterotrombótica (173).

En pacientes T2MD, *insulinresistencia es un marcador específico independiente de retinopatía proliferativa, que puede caracterizar pacientes con aumento de riesgo de ceguera, que se pueden beneficiar de un screening temprano e intervención terapéutica* (174).

La asociación de HTA y tabaquismo influyen en la evolución de la microangiopatía (175). Siendo el nexo común, *la proliferación endotelial (6), e insulínresistencia* en pacientes T1MD , T2MD, e HTA.

Diversos autores encuentran *correlación entre insulín resistencia y edema macular cistoide* en pacientes T2MD, no existiendo asociación entre insulín resistencia y otros patrones morfológicos de edema macular. No se encuentra asociación entre tratamiento con insulina y la presencia de edema macular cistoide (176).

Se ha observado una mayor aspirínresistencia en pacientes diabéticos, lo cual puede ser obvio para precisar una mayor dosis terapéutica en estos pacientes (47). En pacientes con Mets la prevalencia de aspirín resistencia es del orden de 46.9 %, siendo en grupo control 20 %, mostrando estos pacientes una proporción significativa que teóricamente no se beneficiarían del uso de la aspirina (177).

*En nuestro estudio, la insulínresistencia en seguimiento, según marcador de insulín resistencia Tg/HDL obtenemos valor adaptado a dicho criterio en el 40 % de los hombres, y 10 % de las mujeres.

Realizamos en nuestro estudio una valoración de los factores de riesgo microvascular, observemos el comportamiento de HDLc:

1 – En la *diferencia basal – seguimiento*: los *pacientes con Adiro, disminuyen más el colesterol HDL, que los pacientes sin Adiro. En el grupo de pacientes que permanece*; el cambio HDLc es más alto en grupo Adiro (grupo Adiro que permanece en mismo estadio presenta mayor disminución de HDL). En el grupo de pacientes que evoluciona; en el cambio HDLc, no hay diferencia significativa entre los que llevan tratamiento Adiro y los que no.

No asocia grado ni grupo (no es significativa), manteniendo la misma variación.

2 – Para el HDLc al estudio basal y en el seguimiento, los pacientes en el percentil 25 se encuentran en riesgo microvascular. Los pacientes al estudio final, en el percentil 75 los pacientes se encuentran significativamente en rango riesgo microvascular, tanto sin Adiro como con Adiro. (riesgo microvascular igual por grupo).

3 – Comparando HDL seguimiento – HDL final: el HDL desciende significativamente un promedio de 6 unidades, independientemente del tratamiento Adiro.

Observamos la asociación de HDL < 39 mg/dl con TAsis (TA > 140 mmHg) (gráfico 11, pag 87).

Valorando la posible incorporación de la retinopatía diabética dentro de la base de criterios NCEP – APTIII establecidos para el Mets. Observemos el siguiente razonamiento:

Si tres de los criterios NCEP se cumplen, los pacientes son considerados pertenecientes al grupo de pacientes con Mets, si encontramos que tres de estos criterios se cumplen para que exista un riesgo evolutivo de la retinopatía diabética, *podríamos considerar al riesgo evolutivo de la retinopatía diabética como criterio unico del síndrome metabólico*, tal que los criterios NCEPT se quedarán en: síndrome metabólico = evolución de la retinopatía diabética ó cumplirse tres de los criterios ya conocidos establecidos según: Tasis \geq 130 y/o TAdia \geq 85 mmHg, HDL $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres.

*En nuestro estudio, obtenemos datos concordantes con otros autores en que no podemos establecer valor para el HDL, como factor de riesgo para la evolución de la retinopatía diabética. No podemos decir por tanto que la retinopatía diabética se pueda introducir en criterio base del síndrome metabólico.

En nuestro estudio, en la Regresión logística, no es valorable HDL como protector, frente a evolución de la retinopatía.

Acorde a nuestros resultados, en nuestro estudio, el cuadro de diálogo expuesto previamente en el que los pacientes que permanecen en mismo estadio, con Adiro, tienen mayor descenso de los niveles de HDLc (según criterio riesgo microvascular tendrían mayor riesgo). Estando la mayoría de los pacientes en riesgo microvascular (independientemente del tratamiento Adiro) al final del seguimiento.

Podríamos postular; independientemente del riesgo microvascular establecido por los valores de HDLc, el tratamiento Adiro ejerce el valor protector, si bien, altos valores de HDLc no tienen efectividad en la protección del desarrollo de la retinopatía diabética, ello no difícilmente imaginable, dado el entramado patogénico de la enfermedad que nos ocupa.

*Acorde a otros autores: en la valoración de la severidad de la retinopatía diabética y desarrollo de la misma, no se pueden tomar conclusiones definitivas sobre el papel de la *tasa sérica de colesterol HDL* (HDLc) (118). Diversos autores refieren que en pacientes T2MD los niveles de HDL colesterol se encuentran a menudo bajos y no necesariamente aumentan con mejoría del control glicémico (157), bajos niveles de HDLc se encuentran a menudo asociados con un aumento del estado de base inflamatoria, siendo físicamente modificado en estados agudos, y por enfermedades crónicas proinflamatorias (178). Se admite en general que el descenso del HDLc que se asocia a resistencia a insulina es una consecuencia del aumento de la secreción hepática de VLDL. HDLc se aclaran de la circulación con más rapidez, lo que resulta en un descenso de la concentración de HDLc y de la Apoproteína A – 1. Esta teoría no permite explicar la situación no infrecuentemente encontrada en individuos con resistencia a insulina, en la que HDL se encuentra en concentraciones bajas, a pesar de los niveles séricos de Triglicéridos normales, lo cual ha dado origen a distintas líneas de investigación (124).

*Cabe destacar entre nuestro grupo de pacientes, un beneficio en el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética en un grupo de pacientes con un % de aspirín resistencia mayor que la población general.

5 – Factores de riesgo según sexo

*En la RD existen estudios con distintos resultados de factores de riesgo según sexo: *referenciando en los hombres lesiones más severas: (94)(179)(116)(117)* explicando estos estudios que podría ser debido a los efectos deletéreos de las hormonas sexuales masculinas sobre la pared capilar (21), otros estudios que expresan *más riesgo en mujeres: en los estudios ETDRS (100), ó no diferencia entre los distintos sexos: (103)(113).*

Acción del AAS según sexo: estudiando por sexo la *acción del AAS en un modelo experimental de diabetes con retina isquémica se observa menor efectividad en prevenir la retina isquémica en sexo femenino (180)*, igualmente en clínica se habla de una diferencia potencial de la *actuación preventiva del AAS por sexo en la enfermedad coronaria: protección en hombres pero no en mujeres, no observándose esta diferencia por sexo en estudios de prevención secundaria (47).*

*En el estudio PTARD: nuestro estudio no encuentra diferencia estadísticamente significativa por sexo para: el grado de severidad de la retinopatía, ni para la evolución de nuestros pacientes a los 5 años de seguimiento, acorde a los estudios de Marshall et al, Taylor et al (103)(113), a diferencia como hemos mencionado previamente, en el estudio ETDRS nº 18, refiere mayor riesgo en la mujer (100).

No diferencia por sexo para HbA_{1c}, duración diabetes, ni en la hipertrigliceridemia encontrada en ambos. Recordemos que en nuestro estudio, ambos grupos (con Adiro y sin Adiro) son comparables entre sí, al no existir diferencia en todas las variables estudiadas, referidas en el apartado de resultados.

Los valores analíticos en el seguimiento, en el estudio PTARD presentan diferencia significativa distintas en las variables de riesgo por sexo:

– Las mujeres, presentan HTA sistólica según criterio OMS, mayor contaje total plaquetario, mayor concentración de fibrinógeno, mayor porcentaje en la concentración de LDLc, mayor valor de HDL, estando HDL en rango riesgo macrovascular según European Diabetes Policy Group.

Ambos sexos se encuentran en criterio de riesgo macrovascular para el colesterol LDL.

– Para los hombres, HTA sistólica según criterio NCEP – ATP III y valor HDL en rango de riesgo microvascular.

Coinciden nuestros valores significativos con los del estudio de Pittsburg (181).

En nuestro estudio, proporcionalmente los hombres padecen con más frecuencia *algún tipo de afectación renal* (valoramos macroalbuminuria y tratamiento diálisis) que las mujeres, *sin que ello represente un riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía diabética*, (RD proliferativa ó RDNP severa) realizamos esta valoración comparando RDNP leve y RDNP moderada frente a RDNP severa-RD proliferativa, no existiendo asociación para la variable sexo. *No existe mayor porcentaje de retinopatía severa en hombres a pesar de existir en estos mayor porcentaje de nefropatía.* Hemos realizado esta valoración, difiriendo de los resultados de los estudios que refieren una nefropatía diabética fuertemente asociada con la presencia de retinopatía proliferativa (102), con la salvedad de que nuestra valoración compara RDNP severa-RD proliferativa como grupo y no el subgrupo de retinopatía proliferativa.

Nuestros pacientes hombres tienen mayor valor de triglicéridos en el seguimiento, aún valor N.S. la diferencia por sexo, pudiéndose explicar ello fisiopatológicamente a través de: la hipertrigliceridemia puede contribuir al daño de la estructura de la membrana basal glomerular (referenciamos al texto del libro asociado, pag 42) (80). Ambos sexos están en riesgo macrovascular para TG y LDLc (pag 89).

Coincidimos con la recomendación de los estudios que indican una evaluación de posible presencia de nefropatía diabética en pacientes con retinopatía proliferativa, independientemente de la variable sexo, al entender la patogenia de la misma, así como a los estudios que así lo refieren (102).

6 – Tipo de tratamiento antidiabético (Insulina/ADO):

**Nuestros pacientes evolucionan por igual independientemente de llevar tratamiento ADO ó insulina, ello difiere de las observaciones de los estudios internacionales que refieren:*

*Estudios internacionales refieren que los pacientes en *tratamiento con insulina* representan grupo de alto riesgo de asociación con *severidad de la retinopatía*, basándose en que el uso de insulina podría asociarse a mayor incidencia y progresión de la retinopatía e inducir el riesgo de PDR (146)(96)(97)(102)(108)(111)(112)(118) sugieren diversos artículos que su mecanismo potencial podría ser relacionado con IGF – 1 (139). La severidad de la retinopatía, asocia a *dosis de insulina* (99), asocia a *cambio de tratamiento antidiabético oral a insulina y es posible que la progresión de la retinopatía sea debido en este grupo al pobre control glicémico ó al rápido descenso de los valores de glucosa sanguínea* (108), si bien otros estudios refieren *protección de la retinopatía diabética* en grupos con estrecho control glicémico con terapia intensiva insulínica (182), ó *no asociación con tratamiento insulínico* (120).

**El pobre control glicémico como refieren estos estudios, como posible causa evolutiva asociada a pacientes con insulina no se observa en nuestro estudio.*

En el estudio PTARD: la diferencia HbA_{1c} basal – seguimiento no se asocia con evolución, e independientemente, valorando HbA_{1c} seguimiento, son los pacientes con RDNP moderada los que aparentemente más se controlan, siendo sin embargo los que más evolucionan, una explicación ya expuesta, (artículo (153), pag 141 – 142 de este texto).

En nuestro estudio los pacientes con HbA_{1c} más alta, son los que llevan tratamiento insulina, y como hemos mencionado previamente, evolucionan por igual que los pacientes con ADO.

* Patogénicamente: la neovascularización retiniana es el síntoma típico de PDR, representando un importante factor de riesgo para pérdida severa de visión en pacientes con diabetes mellitus. La hiperglucemia diabética ejerce un papel principal en la destrucción de las paredes capilares retinianas, resultando en isquemia retiniana y regulación de VEGF, conduciendo a neovascularización. La regulación transcripcional de VEGF se encuentra mediada por transcripción del factor inducible por hipoxia – 1 (HIF – 1).

La insulina, algunos estudios han demostrado tiene la *habilidad de estimular la expresión de VEGF y HIF – 1* (factor inducible hipoxia -1) en células epitelio pigmentario retiniano, células epitelio retiniano, y células músculo liso vascular. Adicionalmente al *efecto mitogénico* de la insulina, otros estudios confirman que la insulina aumenta la leucostasis en la microcirculación retiniana, basándose en resultados experimentales, se hipotetiza que la terapia a largo plazo con insulina puede mejorar la expresión de VEGF y aumentar el riesgo de neovascularización retiniana (RNV), eventualmente deterioro PDR en pacientes con DM (Diabetes Mellitus) (183).

La insulina se encuentra implicada en el metabolismo, y regulación de los *factores de crecimiento*. Una deficiencia crónica de insulina y de IGF – 1 en la retina, se piensa es causa de degeneración capilar, con la isquemia subsecuente. Por otro lado, un aumento agudo de (administración exógena) insulina e IGF – 1, aumenta la isquemia inducida por la expresión de VEGF.

Análogos de insulina: Lispro, Glulisina, Aspartica, Glargina, y Detemir, son derivados artificiales de insulina con respuesta biológica alterada comparado con insulina natural, sugiriendo que Lispro y Glargine pueden empeorar la retinopatía diabética (184).

Gráfico – 5: potencial asociación de la insulina en condiciones insulínresistencia:

© Mª del Rosario Pérez Martell

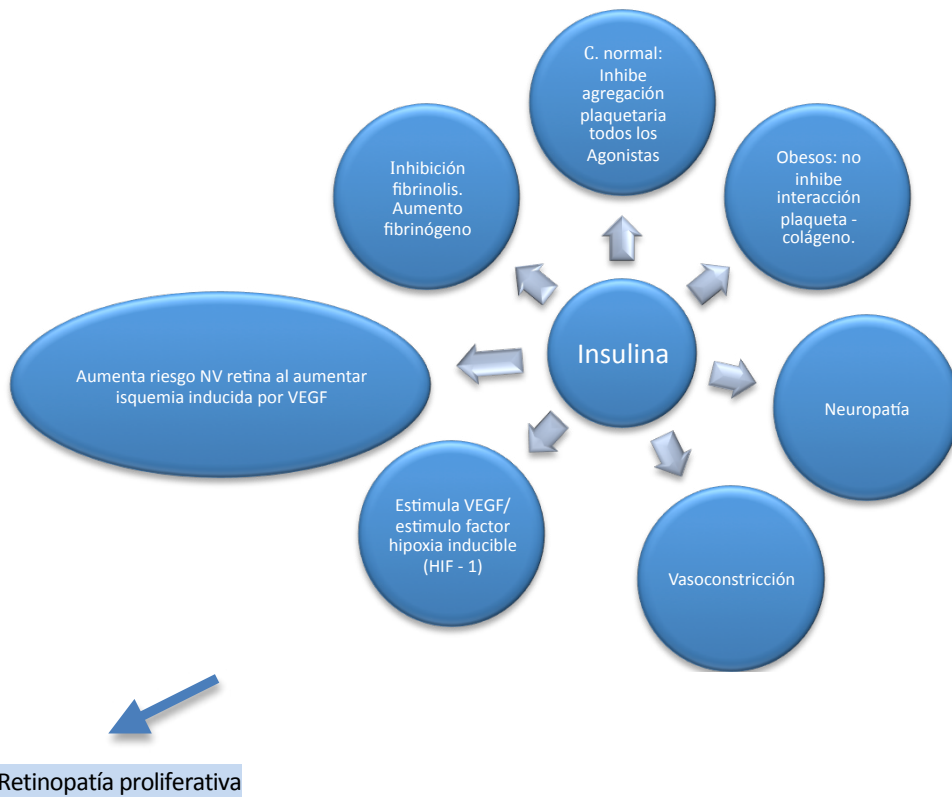
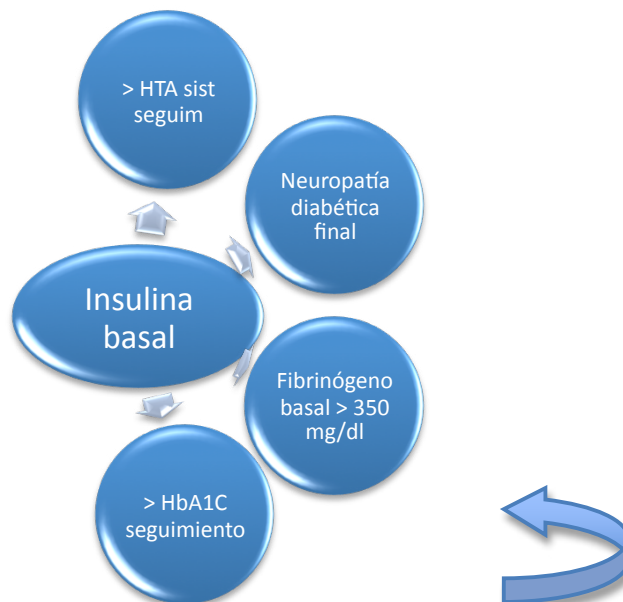


Gráfico – 6: tratamiento insulina con nuestros datos estadísticos:



© Mª del Rosario Pérez Martell

**Siguiendo el gráfico previo, analicemos cada uno de estos componentes en nuestros pacientes:*

Siendo los pacientes con ADO cambian a insulina los que presentan *mayor valor HbA_{1C}* en el *seguimiento*, seguidos de los que tienen en el inicio – *seguimiento* tratamiento insulina. Observamos que son estos pacientes los *más hipertensos*.

De este modo, se observa que los *pacientes tratados con insulina basal tienen mayor TA sistólica seguimiento (mayor valor medio de la TA asociadas al tratamiento basal insulina)*, presentan rango de TA sistólica mayor de 145 mm Hg, no existiendo asociación con el grupo, (tanto los tratados con Adiro como sin Adiro la misma TAsis) en cualquiera de los dos grupos, más baja en los tratados con ADO.

Los pacientes con insulina presentan mayor valor de HbA_{1C} , mayor valor de HTA, siendo el tratamiento *Adiro el valor protector frente a evolución, tras comprobar todos los otros posibles factores de protección y de riesgo evolutivo, según nuestros datos de estudio.*

Resumimos el complejo entramado patogénico, en el cual encuentra amplia asociación en pacientes con una diabetes descompensada, con aumento de HbA_{1C}, mayor necesidad de tratamiento con insulina, en pacientes que además presentan HTA. (Gráfico – 7, pag 156).

En la explicación fisiopatológica sabemos que la *hiperlipidemia es factor de riesgo de HTA*, la TAsis más alta en los pacientes en tratamiento con Insulina podría deberse a un factor hiperlipémico común, por lo que puede ser la *hiperlipidemia, lo que asocie ambas variables: Insulina y TAsis.*

Otra posible vía fisiopatológica consiste en la observación de la acción de la insulina, al realizar *Vd dependiente del endotelio*, estimularía la síntesis del óxido nítrico, en estado de insulin resistencia, disminuye la producción de NO, así como producir aumento del tono simpático, lo cual estimularía al *sistema renina – angiotensina.*

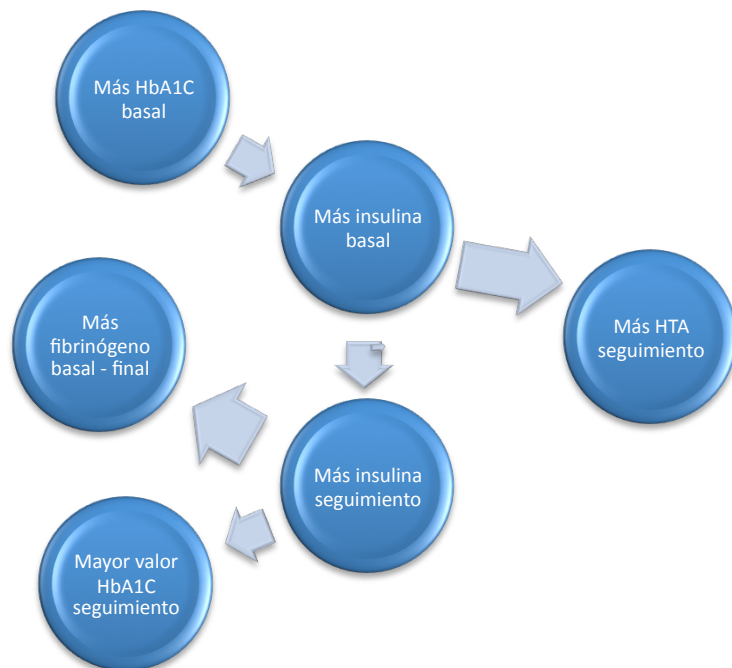
La explicación fisiopatológica se completa en pag 157 (Gráfico 8).

*Observemos la siguiente *secuencia referida a nuestros pacientes*: básicamente en porcentaje por grado, con *peor control HbA_{1c} basal* más tratamiento con *insulina basal*; *más pacientes con tratamiento insulina seguimiento*, *mayor valor fibrinógeno basal – final*. Siendo significativo el *tratamiento con insulina* partiendo de este ó por cambio en el seguimiento, los que lleven *mayor valor de HbA_{1c}*.

Significativamente, con edad al diagnóstico < 50 años, un porcentaje superior del 18 % de pacientes están en tratamiento insulina.

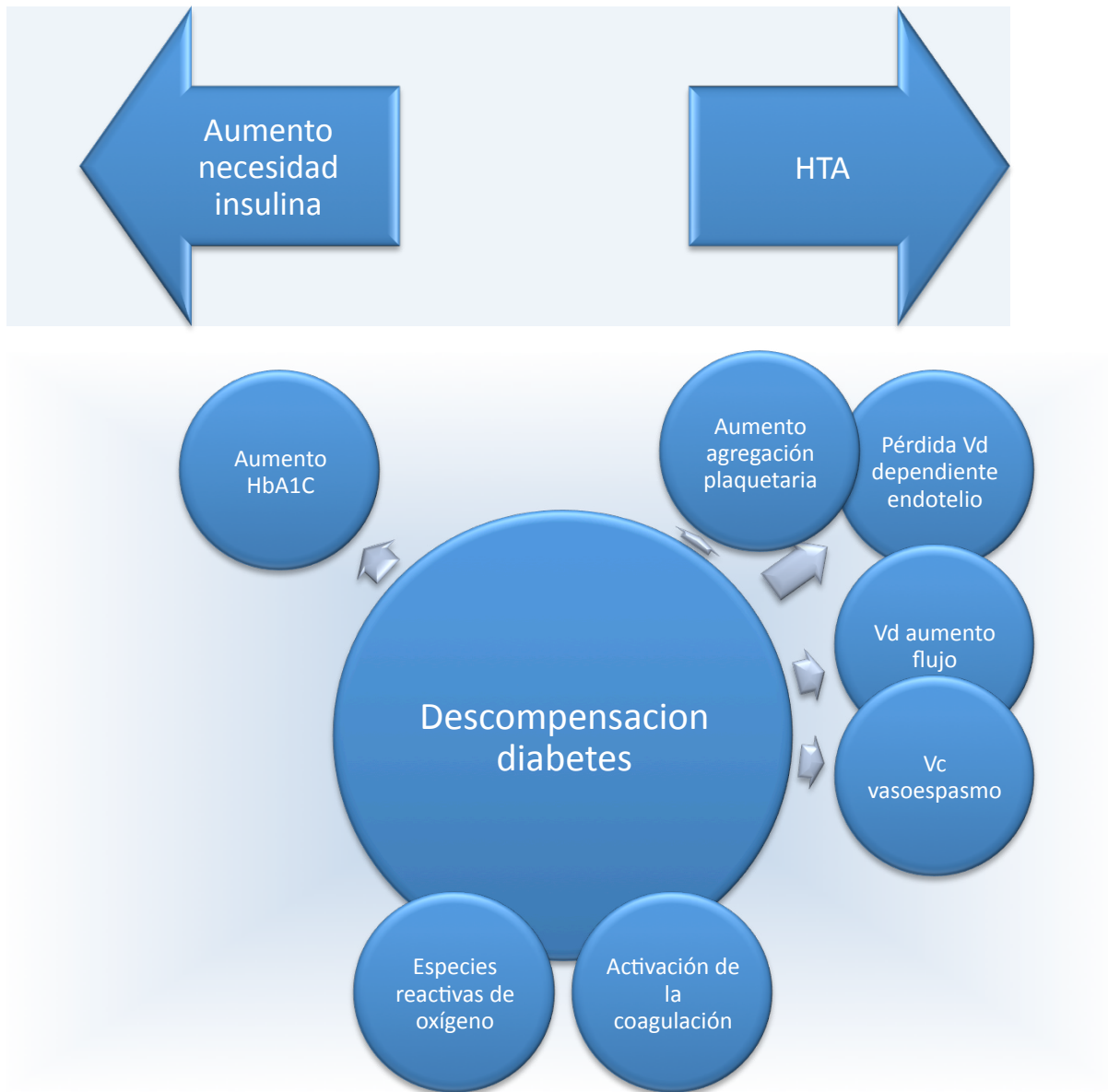
Gráfico – 7: aumento de la necesidad de insulina exógena – HTA

© Mª del Rosario Pérez Martell



Referenciamos los gráficos estadísticos 5 – 8 y 17 (pags 79, 81 y 93).

Gráfico – 8: mecanismo por el que se produce un aumento de la necesidad de insulina exógena e HTA.



© M^a del Rosario Pérez Martell

*En nuestro estudio obtenemos basalmente para la valoración Grado – fibrinógeno: porcentaje creciente con aumento de grado de retinopatía diabética, como hemos mencionado previamente.

*Comparamos todo ello con las afirmaciones de estudios internacionales que atribuyen al *valor de fibrinógeno potencial papel en la patogénesis de la enfermedad microvascular* (143)(185) y que su valor se encuentra aumentado con la severidad de la retinopatía diabética (186)(166)(82).

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno aumentados está asociado: con más frecuencia a progresión de retinopatía (estudio DCCT) (100), con las complicaciones vasculares (143),(165),(166), tal que un seguimiento prospectivo puede tener valor predictivo en las complicaciones vasculares de la diabetes (143).

a) con/sin retinopatía diabética; pacientes con retinopatía y/o nefropatía, que en pacientes sin estas complicaciones, pero sin asociarlo en pacientes sin/con neuropatía (187).

b) siempre con microalbuminuria y retinopatía diabética; aumento de fibrinógeno en pacientes con microalbuminuria y retinopatía diabética, pero no sin ella, estableciendo de este modo un nexo entre ambas patologías (179).

*En nuestro estudio, encontramos valores *más elevados de fibrinógeno en pacientes con mayor valor de HbA_{1c} y que en el estudio basal y/o seguimiento llevan tratamiento con insulina* (porque de tratamiento basal pasen a insulina, ó porque desde el inicio tengan tratamiento insulina). Corresponde al gráficos nº 8 (pág 81).

Ello acorde con los estudios publicados por los que los valores de fibrinógeno se encuentran asociados al control glicémico (143) y complicaciones diabéticas. Diferimos de los estudios publicados que mencionan asociación significativa de fibrinógeno solamente con retinopatía proliferativa, como el estudio EURODIAB (107).

**El valor de la variable fibrinógeno viene del concepto que surge de las aportaciones de diversos estudios fisiopatológicos en los que se observa que:* las alteraciones que se producen en los factores de coagulación, fibrinógeno y factor von Willebrand, son *indicadores de disfunción endotelial* y contribuyen al cierre capilar, hipoxia de los tejidos, y la alteración de los vasos sanguíneos retinianos como ocurre en la retinopatía diabética (107). Cofactor esencial de la *activación plaquetaria*, la agregabilidad es influenciada por la cantidad de fibrinógeno plasmático. El *fibrinógeno plasmático* y el factor von Willebrand, ajustados con la edad, se encuentra fuertemente *asociado con el control glicémico* (142).

Con el avance de las complicaciones vasculares, el aumento de los niveles de fibrinógeno persiste y agrava esta enfermedad, a pesar de corregirse los lípidos en sangre. Parece posible que la corrección de los altos niveles plasmáticos de fibrinógeno puede prevenir el avance de las complicaciones vasculares. Algunas veces es posible la corrección del fibrinógeno plasmático elevado por agentes que reducen los lípidos en sangre como clofibrato (185).

*Realizamos nuestra aportación fisiopatológica a la explicación del aumento de fibrinógeno, como puede observarse en el poster adjunto al libro asociado (81), en el cual como final de numerosas vías, nos podemos encontrar con valores de fibrinógeno aumentado como vía final de estimulación por la trombina, unión AGE – fibrinógeno, los agregados leucocitos – plaquetarios, ello como consecuencia de una diabetes descompensada, tal como se encuentran nuestros pacientes. A su vez esta hiperglicemia e hipoinsulinemia endógena, daría lugar a un aumento de HbA_{1c}, con la consecuente necesidad, por descompensación de la diabetes, de un aumento de tratamiento con insulina en nuestros pacientes.

La vía de la HTA la encontramos en esta misma línea por la cual:

1 – La hiperfibrinogenemia, daría lugar a un aumento de los agregados plaquetarios, provocando un agravamiento de la patología vascular y aumento de PDGF, mediando en la patogenia de la HTA.

2 – La descompensación de la diabetes vía óxido nítrico actuar en la *activación de macrófagos*, provocando: 2.1 – pérdida de la Vd dependiente de endotelio, 2.2 – liberación de hemoglobina por los macrófagos, 2.3 – fenómenos vasoclusivos – vasoespásticos.

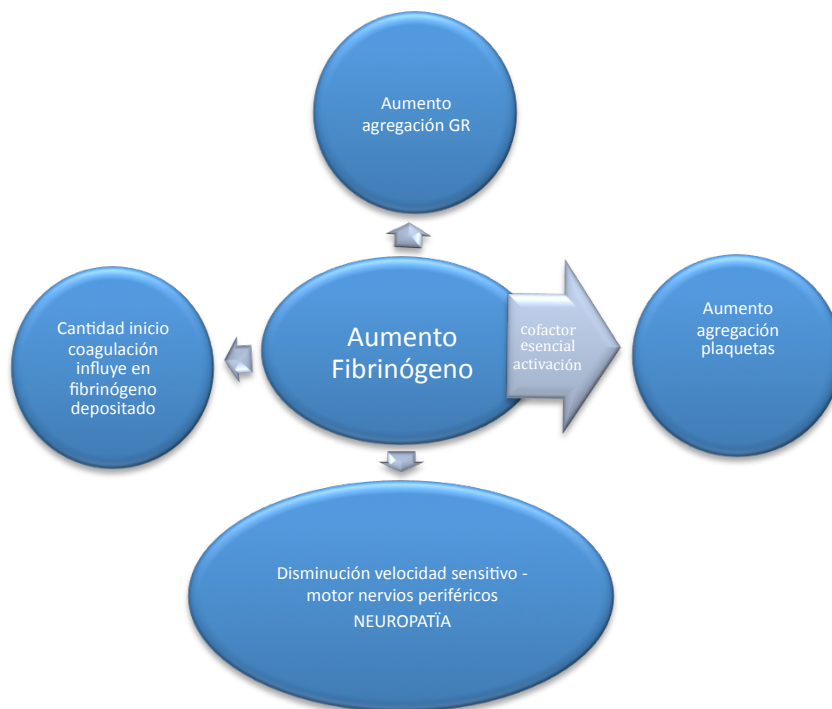
3 – La descompensación de la diabetes vía activación ET – 1 (endotelina – 1), actuar sobre el *endotelio*, Vd, provocando aumento de flujo sanguíneo, y sobre *músculo liso vascular*, Vc, con fenómenos vasoespásticos.

A su vez, el aumento de la agregación de las plaquetas provocaría vía sobreactivación de CD4, fenómenos de trombosis e inflamación.

Gráfico – 9: complicaciones microvasculares a través del aumento de fibrinógeno.

Con el avance de las complicaciones vasculares, el aumento de los niveles de fibrinógeno persiste y agrava esta enfermedad a pesar de corregirse los lípidos en sangre (185).

© M^a del Rosario Pérez Martell



*Es un nexo fisiopatológico la asociación de retinopatía diabética – biomarcadores hemostáticos e inflamatorios, tal como refieren determinados artículos:

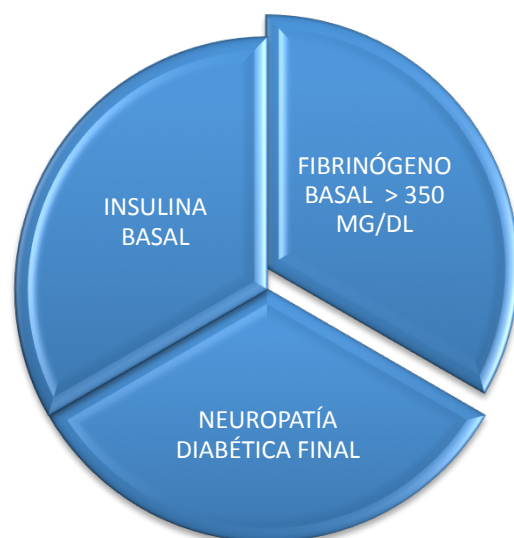
Analizando marcadores sistémicos; proteína C reactiva, Homocisteína, Fibrinógeno, complejo plasmina – antiplasmina, interleukina – 6, d – dímero, factor VIII, creatinina sérica, y porcentaje albúmina/creatinina en orina. Después de ajustar para establecidos factores de riesgo: duración de diabetes, HbA_{1c}, TA sistólica, medida de la proporción cintura – cadera, y uso de medicación diabética. *El fibrinógeno* se encuentra asociado con algún tipo de retinopatía diabética, mientras que el complejo plasmina – antiplasmina y homocisteína se encuentra asociado con amenaza visual en la retinopatía diabética. Solamente el complejo plasmina – antiplasmina permanece significativo después de ajustar adicionalmente para creatinina sérica y porcentaje UAC.

Nuevos marcadores, fibrinógeno, complejo plasmina – antiplasmina, homocisteína, creatinina sérica, y porcentaje UAC (excreción urinaria albúmina/creatinina) explican solo adicionalmente un 2.2 % bajo la curva característica receptor – operador para la retinopatía diabética. Existe por tanto poca *asociación de nuevos marcadores de inflamación, hemostasis, y homocisteína con retinopatía diabética* después de controlar para establecidos factores de riesgo. Estos datos sugieren que se encuentra limitado el uso clínico de estos biomarcadores para la predicción de la retinopatía diabética (188).

*En nuestro estudio observamos como clínica asociada al tratamiento Insulina, que existe mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina al estudio basal y ó final que desarrollan *neuropatía diabética al estudio final*.

Así como observamos que, más pacientes *con fibrinógeno basal > 350 mg/dl* llevan al estudio basal tratamiento insulina, esta apreciación no se observa si comparamos el tipo de tratamiento basal – seguimiento (apreciación lógica al introducirse el tratamiento Adiro).

Gráfico 10 – patogenia neuropatía diabética final con nuestra estadística:



*En nuestro estudio observamos asociación en análisis univariado: *Insulina basal – Fibrinógeno basal* > 350 mg/dl, *Insulina basal – neuropatía diabética final*. *Fibrinógeno basal* > 350 mg/dl mayor porcentaje – *neuropatía diabética final*, sin ser este significativo, limitado por el tamaño muestral.

En estudios de otros autores, no se encuentra asociación de fibrinógeno – neuropatía (187).

Para nuestros pacientes, el resumen asociativo de los pacientes con tratamiento insulina al estudio basal:

Insulina



Neuropatía al estudio final con insulina basal y/o final
Fibrinógeno basal > 350 mg/dl sin existir diferencia por grado
HTAsis seg >145 mmHg.
Mayor valor HbA_{1c} seg.

No asocia a un grado más severo de retinopatía, ni predice evolución.

7 – Variables oftalmológicas

*Laser previo al seguimiento – laser en el seguimiento:

Sabemos por los estudios internacionales que el tratamiento con fotocoagulación laser descende el porcentaje de pérdida visual en más del 50 % de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa (PDR), no todos los pacientes responden a esta terapia y algunos progresan a severa pérdida visual (189). Mantener bajos los niveles de HbA_{1c} (HbA_{1c} < 8 %), durante pretratamiento, tratamiento y postratamiento con PRP (panfotocoagulación), son asociados con regresión de retinopatía diabética proliferativa después de PRP (190).

*En nuestro estudio: *Laser previo al seguimiento*: presenta una diferencia estadísticamente significativa al estudio basal entre grupo Adiro/no Adiro, y estudiamos encarecidamente si esta diferencia influye en la evolución clínica de la retinopatía diabética. Procedemos a valorar la posible causa de esta significación estadística, encontrándonos con que en el grupo con Adiro para el grupo RDNP severa – RD proliferativa, 6 pacientes ha recibido PFC al inicio del estudio, y ninguno para el grupo sin Adiro. Quitando estos 6 pacientes del análisis estadístico, se elimina la diferencia entre grupo observada en la muestra basal, y obtenemos que:

con/sin laser previo, con/sin Adiro, los pacientes empeoran en la misma proporción, pero según la proporción de pacientes con/sin Adiro que permanecen, *observamos se mantiene el tratamiento Adiro como protector, si bien puede existir una interacción Adiro con Laser.*

Laser seguimiento: confirma el efecto significativo del Adiro y la ausencia (no diferencia entre grupo) de asociación con el láser. Vuelve a reiterar que para dos grupos de pacientes (sin/con Adiro) con un mismo tratamiento laser, el Adiro asocia como tratamiento protector.

*Hiperlipidemia – Retinopatía exudativa:

La asociación dislipidemia con progresión de la retinopatía y pérdida visual (152), sugiere que el uso de terapia lipídica sistémica en pacientes T2MD beneficia a los pacientes con cambios retinianos, con el objetivo de prevenir pérdida visual (191).

Se sugiere que los *triglicéridos incluso a concentraciones séricas normales pueden contribuir a la microangiopatía*, quizá por cambio de fluido de la membrana endotelial (106).

*Nuestro estudio no encuentra asociación retinopatía exudativa – elevación de triglicéridos.

*Difiere de estudios que asocia retinopatía más severa a valores aumentados de Tg (100) (118). En estudios internacionales, en pacientes T2MD > 60 años *LDL* asocia a retinopatía diabética como factor de riesgo independiente, aportando así, una evidencia significativa como factor de riesgo lipídico para el desarrollo de la misma (192). Diversos autores hablan de una retinopatía más severa en hombres con aumento LDL (134), siendo posibles explicaciones de esta asociación:

a) A través de la *unión AGE (productos terminales glicosilados) – colágena aumentado proporcionalmente con la concentración de LDL plasmático* (193)(194).

b) La *oxidación de LDL puede aumentar la agregación plaquetaria* mediante daño a la membrana plaquetaria, y a su vez, los cambios en la composición de lípidos de LDL pueden alterar la función plaquetaria (3).

c) A través de *ATIII (antitrombina III)*, correlacionada con nivel plasmático de colesterol total, LDL colesterol, triglicéridos y nivel de D – dímeros. En pacientes T2MD existe un estadio de *hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis* (195).

Elevados lípidos séricos está asociado con aumento de riesgo de tener exudados duros en retina (196).

*En nuestros pacientes, valorando el riesgo lipídico como factor de retinopatía, estudiando el comportamiento de LDLc:

Obtenemos para grado, leve valor mayor y en rango patológico para RDNP leve, siendo los pacientes con *RDNP moderada los pacientes que tienen LDL seguimiento con mayor valor*.

En la diferencia basal – seguimiento, existe mayor decrecimiento de este valor en porcentaje en los pacientes que no llevan tratamiento Adiro.

En nuestro estudio, acorde a los factores expuestos, obtenemos datos estadísticamente significativos para *LDL seguimiento con la existencia de patología exudativa al estudio final. Con cada aumento de 60 unidades de LDL seguimiento, tener exudados duros en algún ojo al menos al estudio final, el riesgo se multiplica por 3*.

Con la presencia de exudados finales, el ODD Ratio asociado a un incremento de una unidad de LDL es 1,01 (IC_{95%}: 1.003 – 1.036).

Existe una relación con *TA sistólica* tal que para TAsis seguimiento – patología exudativa final observamos hay una significación al 10 %.

Se aprecia significativamente para *colesterol total en la diferencia basal – seguimiento*, la frecuencia de pacientes que experimenta un *incremento de los niveles de colesterol es mayor en el grupo con patología exudativa final*, que en el grupo sin dicha patología (gráfico nº 19 pag 101).

No observamos asociación con tipo de tratamiento (Insulina/ADO), a diferencia de estudios que refieren asociación más fuerte entre colesterol total con retinopatía, en pacientes con insulina (197)(198).

Observemos el siguiente gráfico partiendo del aumento de LDLc, triglicéridos y colesterol total:

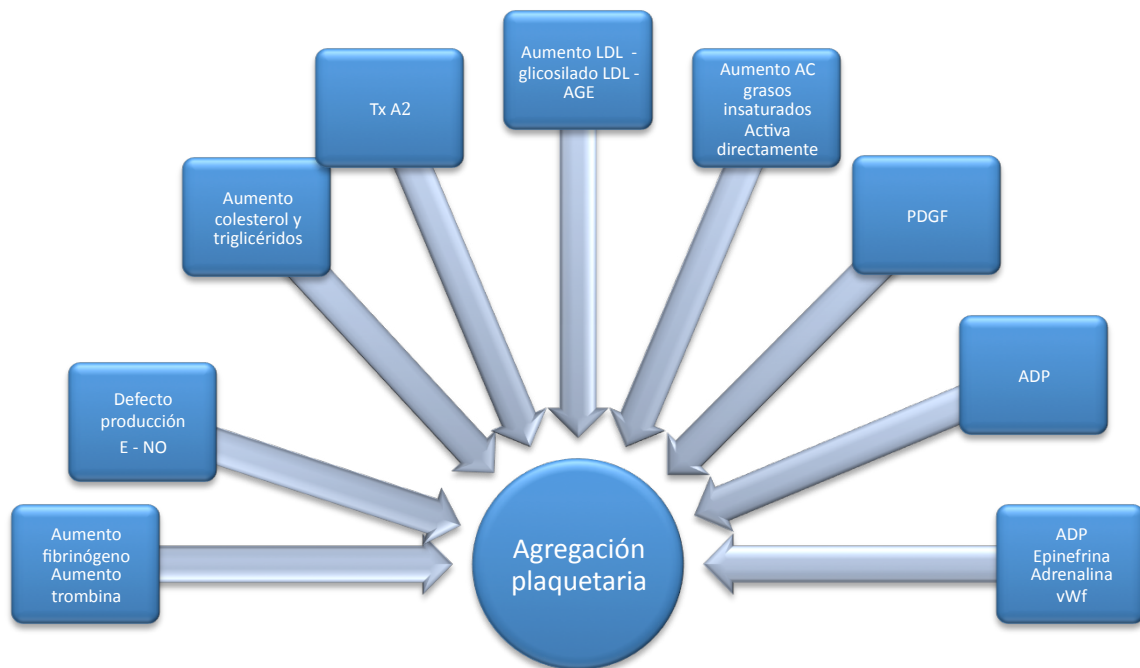


Gráfico – 11: aumento de lípidos – aumento de la agregación plaquetaria.

© M^a del Rosario Pérez Martell

La retina isquémica es un estímulo para la formación de neovasos, siendo uno de los mecanismos postulados la formación de microtrombos plaquetarios (200).

La retina es un tejido particularmente rico en ácidos grasos poliinsaturados y la retina isquémica se convierte altamente sensitiva a la peroxidación lipídica iniciada por radicales libres oxigenados (199).

Factores implicados, aparte de la elevación de lípidos séricos, hiperpermeabilidad relacionada con hipertensión sistémica, hiperpermeabilidad relacionada con isquemia local (no perfusión capilar), hiperpermeabilidad macular en relación con hipercolesterolemia, e hiperlipidemia, y con anemia y uremia.

Diversos estudios indican que el tratamiento de algunos de estos factores, tratamiento de problemas médicos, tratamiento de la hipertensión y de la uremia, puede mejorar la formación de fluido a modo de edema y deposición de exudados duros (160).

*Edema macular:

El edema macular, parece reflejar un escape vascular generalizado en pacientes con DM tipo 2 (201). Factores asociados a insuficiencia renal (anemia, proteinuria, HTA), pueden jugar un factor deletéreo sobre la red vascular retiniana (202). Contribuyendo a que factores de riesgo sistémico sean susceptibles de iniciar ó agravarlo (105).

Una elevación de la TA sistémica lo mismo moderada, contribuye a alterar la permeabilidad de los capilares retinianos. El aumento de la TA sistólica parece jugar un papel más importante que la diastólica. Una hipercolesterolemia y una hiperlipidemia pueden comprometer la integridad anatómica de las capas externas de la retina (202).

**En nuestros pacientes observamos: la aseveración clínica conocida por la que la existencia de patología exudativa seguimiento asocia con edema macular seguimiento, ello sin la asociación con el tratamiento Adiro.*

Observamos para edema macular la conocida *protección* según severidad de retinopatía diabética por *grado* (mayor para la RDNP leve, seguido por RDNP moderada, y la menor protección para la RDNP severa-proliferativa), y como *factor de riesgo LDL seguimiento*, ambas variables asociadas por tanto significativamente. Observamos en nuestro estudio, a pesar del factor protector grado, mayor desarrollo del edema macular en los pacientes con RDNP moderada, superando este factor de protección por los factores de riesgo que particularmente presentan nuestros pacientes. *Son los pacientes con RDNP moderada los que con más frecuencia desarrollan edema macular seguimiento*, los que tienen significativamente LDL seguimiento con mayor valor, los que tienen mayor HTA sistólica en el seguimiento.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre edema macular seguimiento con HTA sistólica, diastólica, HT^º seguimiento, tipo de tratamiento antidiabético (Insulina).

Estos factores son encontrados en otros estudios internacionales como factores de riesgo (203). Tampoco encontramos asociación para otros factores de riesgo microvascular lipídico, encontrándose en otros estudios internacionales (202), ni para valor de HbA₁C, encontrándose en estudios internacionales (148), ni para ninguno de otros factores de riesgo conocidos.

**En nuestro estudio el edema macular no asocia a tratamiento insulina.*

Ello acorde a estudios internacionales (204), si bien se encuentra como factor riesgo en otros estudios (203).

**En nuestro estudio, para la variable EMCS al estudio final, tenemos la asociación con la evolución de la retinopatía.*

Esta asociación es acorde a otros estudios publicados (204).

Resumen edema macular seguimiento asociado:

- Patología exudativa seguimiento.
- Porcentaje menor en pacientes con Adiro.
- Grado: protección. Desarrollándose con más frecuencia en RDNP moderada.
- LDL seguimiento, también mayor en RDNP moderada.

*Isquemia periférica seguimiento

*En nuestro estudio la asociación TAsis – isquemia periférica seguimiento:

Los pacientes que no presentan isquemia periférica seguimiento tienen valor medio TAsis 135 mm Hg, los que si tienen isquemia periférica seguimiento tienen TAsis 145 mmHg, cuando significativamente se asocia con el desarrollo de retinopatía diabética.

El efecto de la TAsis es no lineal, de 130 a 150 mmHg el riesgo de isquemia se incrementa a medida que se incrementa la TAsis, teniendo *valor de riesgo para isquemia periférica seguimiento* entre 142 – 154 mmHg.

A partir de TAsis 150 mmHg, el riesgo de isquemia permanece estacionario ó disminuye, introducimos en este apartado, a modo de análisis, las características de este grupo de pacientes con TAsis > 150 mmHg encontrándonos únicamente con que llevan tratamiento Adiro siendo todas mujeres. Dado el pequeño tamaño muestral no lo valoramos estadísticamente.

Nuestra cohorte de pacientes presenta *diferencia de riesgo evolutivo para el desarrollo de isquemia periférica según se encuentren en tratamiento con Adiro, ó que no lo lleven*. En valores proporcionales, *sin tratamiento Adiro, se duplica el desarrollo de isquemia periférica seguimiento comparativamente a los que no la desarrollan*. Con tratamiento Adiro, tenemos el mismo nº de pacientes con/ sin isquemia.

Acorde a estudios internacionales, *grado de retinopatía asocia significativamente para el desarrollo de isquemia periférica seguimiento*, en nuestra cohorte de pacientes RDNP moderada representa mayor riesgo que la RDNP severa- RD proliferativa. Esta asociación isquemia – grado puede *ocultar un efecto protector del Adiro en nuestra cohorte de pacientes, ya que no son los pacientes con RDNP severa – RD proliferativa los de mayor riesgo evolutivo, como cabría esperar acorde los textos de estudio*. En nuestros pacientes, *no existe diferencia de riesgo evolutivo entre grado RDNP leve y RDNP severo- RD proliferativos*. Aún entre el grado RDNP moderado, *se observa mayor protección proporcional en el grupo con Adiro, aún siendo como grupo los que más evolucionan*.

La protección a isquemia seguimiento observada con tratamiento Adiro, teniendo en cuenta grado, grupo y sexo, sin tener en cuenta TAsis, se pierde cuando incorporamos TAsis: el Adiro protege cuando no existe HTA. Si esta última variable no la incorporamos y haciendo estricto ajuste de pacientes, observamos mayor riesgo evolutivo grado RDNP moderada, seguido de grado RDNP severo- RD proliferativo, y como factor protector llevar tratamiento Adiro

Si incorporamos TAsis, puede ocurrir, factor de protección el sexo mujer ó bien, no significativa la TAsis, porque el efecto de la TAsis se puede explicar por el grado de retinopatía inicial, ya que los que parten de retinopatía RDNP moderada ó RDNP severa- RD proliferativos tienden a tener mayor TAsis y son los que tienen mayor grado de isquemia periférica seguimiento.

El TTº Adiro, para la evolución ajustado por la isquemia, presenta una protección en límite de significación estadística, con $p = 0.06$, valor que damos a la flecha en gráfico nº 13 pag 172 (AAS→Isquemia retiniana).

Para isquemia seguimiento, factor riesgo, TAsis asociado a grado, y factor de protección Adiro asociado a ser mujer, si bien pensamos no por el sexo per sé, sino porque la variable sexo mujer, “contiene” alguna información de valor protector.

El orden de riesgo siempre en nuestro estudio es el grado (más los RDNP moderado), con incorporación de TAsis cuando se incluye en el análisis, siendo protector el Adiro sin TAsis, ó asociado a ser mujer cuando esta variable se incorpora.

Para nuestro modelo las mujeres tienen cierta protección para el desarrollo de isquemia tal que para mismo valor de TA, ser mujer es mejor.

Encontramos estudios experimentales (inducción diabetes en ratas con estreptozocin) que comparan la diferencia de la efectividad por sexo en la prevención de la isquemia retiniana con AAS (menos efectiva en prevenir la isquemia retiniana en sexo femenino)(180), así como la mayor prevención de Isquemia retiniana con la menor de las dosis utilizadas (2 mg/Kg peso versus 10 mg/Kg peso) (55).

No encontramos estudios internacionales – nacionales que aporten una significación estadísticamente significativa para el AAS como prevención de la isquemia retiniana en la retinopatía diabética, encontrándonos en el estudio PTARD una prevención de la misma cuando los pacientes no son hipertensos.

*Isquemia periférica al estudio final:

*En nuestro estudio; TAsis seguimiento – isquemia final: el valor medio de la TAsis para los pacientes que no desarrollan isquemia periférica final, 137.5 mmHg, para los que si la presentan 147.6 mmHg, el valor medio de la TA sistólica es de 148 – 149 mmHg, un valor superior al seguimiento.

*Evolución – isquemia final: Existe asociación significativa entre isquemia periférica al estudio final y evolución, ODD ratio: 21.08225, IC_{95%}: 2.553371 – 992.730374.

*Grupo – isquemia final: La administración o no de Adiro modifica la asociación entre la evolución y el desarrollo de isquemia periférica al final del tratamiento. Tener isquemia en el estudio final es decisivo para la evolución, y dentro de ello el Adiro resulta protector. El Adiro se asocia como protector en la evolución cuando se ajusta por la isquemia.

*Hemovítreo:

En los estudios ETDRS, se constata que el AAS no aumenta el riesgo de hemorragia intravítrea en los pacientes que presentan una retinopatía diabética proliferante (118).

*En el estudio PTARD se valora el tratamiento con Adiro 200 en la RDNP severa – RD proliferativa que contiene la retinopatía severa, muy severa, proliferativa sin signos de alto riesgo y proliferativa con signo de alto riesgo, en nuestro estudio no encontramos relacionado el tratamiento Adiro 200 mg/ día, con el desarrollo de hemovítreo, acorde con estudios ETDRS (AAS 650 mg/día).

8 – Evolución de la Retinopatía Diabética (5 años de seguimiento)

**Grupo – evolución:* en nuestro estudio, los pacientes con ADIRO 200, enlentecen la evolución de la retinopatía diabética comparativamente con los pacientes que no lo llevan. ODD ratio de evolucionar si no se toma Adiro es de 3.42, con IC_{95%} : 1.37 – 8.4, por cada pacientes que esté con Adiro.

En nuestro grupo de estudio son los pacientes con RDNP moderada los que presentan mayor riesgo evolutivo.

**A diferencia de los estudios internacionales, con grado de severidad de retinopatía diabética, en los que existe mayor riesgo evolutivo con el grado de severidad de la retinopatía.*

**TAsis seguimiento:* en el estudio PTARD, nos encontramos con que esta es una de las variables que pueden explicar el estado evolutivo de nuestros pacientes, y la valoramos en los pacientes según tratamiento basal, según lleven ó no tratamiento Adiro y para edad basal;

1 – *Ttº basal insulina/antidiabético oral;* ambos grupos de pacientes evolucionan por igual, teniendo los pacientes con insulina la TAsis más alta. Tal como observamos en pag 121, existe algún factor relacionado con la insulina que protege a nuestros pacientes, pudiendo ser el tratamiento Adiro. Los pacientes con Adiro e insulina son los más hipertensos (TAsis próxima a 150 mmHg), sabemos asocia a evolución y sin embargo son los que menos evolucionan por el efecto protector del Adiro.

2 – *TA sistólica – evolución:* con Adiro, el porcentaje de los que evolucionan es menor sea cual sea la TA sistólica. Para TA sistólica 136 mmHg – 140 mmHg, los pacientes incluidos en este intervalo, tienen mayor riesgo de empeorar.

Con Adiro/sin Adiro tienden a tener la misma TAsis, más baja en cualquier caso en los tratados basalmente con ADO que en los tratados con insulina.

3 – *TAsis – edad basal:* observamos el factor protector edad para evolución (con pérdida de la protección de la edad por otros factores de riesgo; los pacientes con RDNP moderados más hipertensos y con mayor edad basal son los que más evolucionan) con igual TA, a mayor edad menor riesgo de evolución, se observa por tanto cuando se ajusta para TA. Cualquiera que sea la edad, el Adiro siempre se asocia con menor riesgo de evolución.

Para evolución frente a edad basal y grupo, gráficamente (gráfico nº 30, pag 119), los pacientes sin Adiro se encuentran siempre por encima de los pacientes con Adiro. Cuanto más se controlan los individuos por la edad basal e HTA, es cuando más comienza a interpretarse el efecto del Adiro.

**Evolución – edema macular seguimiento:* encontramos asociación acorde a estudios internacionales, con la característica para nuestro grupo de pacientes de presentar mayor evolución los pacientes con RDNP moderada.

**Isquemia periférica seguimiento – evolución:* isquemia periférica seguimiento más desarrollada en la RDNP moderada y RDNP severa- RD proliferativa acorde a estudios internacionales e independientemente del tratamiento Adiro. Para la asociación: evolución – Isquemia seguimiento – grupo, obtenemos $p = 0.06401$ (referenciamos pag 106, apartado 7.7.3).

**Evolución – isquemia final:* asociación ampliamente estudiada en estudios internacionales, en nuestro estudio añadimos, la administración ó no de Adiro modifica esta asociación. *Tener isquemia al estudio final es decisivo para la evolución, y dentro de ello el Adiro resulta protector.*

**HbA_{1c} – evolución:* En nuestro estudio no tiene capacidad predictiva evolutiva, el 50 % de los pacientes se encuentran en tratamiento con Adiro 200.

**Laser previo al seguimiento/seguimiento – evolución: confirma el efecto significativo protector del Adiro en asociación al tratamiento laser.*

**Mg – evolución:* la distribución global de frecuencias del magnesio basal en los dos grupos (permanecen/evolucionan) es diferente, aún en rango de normalidad, el valor en los que evolucionan es menor.

**Evolución – pérdida visual (criterio EURODIAB);* la reducción de la visión menor ó igual del 50 % se presenta asociado al criterio evolutivo.

**Sexo – evolución:* el sexo no condiciona a la evolución de la retinopatía e *independientemente del sexo hombre/mujer, los pacientes que permanecen en mismo estadio con mayor frecuencia están en tratamiento con Adiro.*

**Existe asociación del criterio evolutivo con retinopatía exudativa al estudio final:* ODD ratio estimado de padecer exudados cuando el paciente evoluciona es de 4.2278187 con IC_{95%}: 1.209859 – 17624799. Independiente del Adiro.

Referenciamos pag 125 –126, apartado 8.5.3: Regresión logística para la evolución de la retinopatía diabética.

Con Adiro menor riesgo de evolución, cualquiera que sea la edad del paciente, independientemente de la TAsis, protector para pacientes en tratamiento insulina teniendo estos pacientes la TAsis más alta, protector para evolución ajustada por isquemia valorada en el seguimiento (p = 0.06), perdiendo protección por TAsis, Protector en el estudio final una vez que se ajusta para grado, y dentro de grado protector incluso para la RDNP moderada, que son los que en nuestro estudio tienen mayor riesgo evolutivo.

En los pacientes bajo un mismo tratamiento laser tanto previo al seguimiento como el aplicado en el seguimiento, se manifiesta como tratamiento protector. Proteje por igual ambos sexos, todo ello en un contexto Mets, en el que diferentes autores hablan de una aspirínresistencia.

9 – Pérdida – Deterioro visual (Criterio EURODIAB)

**Edad basal – pérdida visual* en el estudio PTARD, a mayor edad basal, existe cierta tendencia a que la pérdida visual sea menor. Contrariamente otros estudios encuentran a mayor edad, tendencia a que la pérdida visual sea mayor (148)(108)(205) o no asocia con edad basal la pérdida visual (107).

**HbA_{1c} basal– pérdida visual;* en nuestro estudio, a mayor nivel de HbA_{1c} basal se produce mayor deterioro visual. Acorde a estudios internacionales (147)(148)(107)(206). En nuestro estudio, los pacientes con mayor valor de HbA_{1c} llevan insulina (desde inicio, ó que cambia a este en el seguimiento), y a su vez son los más hipertensos, existiendo un nexo con la pérdida visual. En nuestro estudio se produce mayor valor de

HbA₁C basal y pérdida visual acorde a los estudios que así lo refieren (148)(108)(205), asociado a HbA₁C e HTA (207), HTAsis (148).

**TAsis seguimiento – pérdida visual;* en estudios internacionales asocia en pacientes diagnosticados > 30 años en tratamiento insulina (148). Asociación a pérdida visual, sin asociación con retinopatía (113).

*En nuestro grupo de estudio, los pacientes con HTA sistólica seguimiento tienen peores pérdidas visuales, 150 mmHg corresponde a los pacientes con pérdida visual \geq del 50 %, nos parece interesante por ser donde diversos autores definen el concepto “doubling of the visual angle”.

*En nuestro estudio no encontramos diferencia por sexo, contrastando con estudios que refieren mayor pérdida visual en mujeres (148), en el estudio PTARD no se asocia con aumento de colesterol, si se asocia en el estudio ETDRS – 24 (206), tampoco se asocia en nuestro estudio con otros conocidos factores de riesgo.

Resumen: tenemos por tanto para *pérdida visual factor protector: la mayor edad basal de los pacientes, y como factor de riesgo HbA₁C basal y la HTA sistólica en el seguimiento.*

Características específicas del estudio PTARD: pacientes con Retinopatía Diabética moderada al estudio basal, presentan mayor riesgo evolutivo

Dentro de nuestro estudio hemos observado que partir de una RDNP moderada al estudio basal representa mayor riesgo que partir de RDNP leve ó RDNP severa – RD proliferativa.

Los pacientes con RDNP moderada tienen el *mayor valor de medias por edad a la entrada del estudio* (edad basal > 60 años es mayor en la RDNP moderada), siendo este subgrupo los que tienen mayor riesgo evolutivo, perdiendo por tanto el factor protector de la edad, por los factores de riesgo inherentes a este grupo de pacientes:

Valorando en analítica HbA₁C en el seguimiento en RDNP moderada con respecto RDNP leve y RDNP severa – RD proliferativa, observamos un porcentaje de leve mayor control de HbA₁C en los pacientes con RDNP moderada, (no existiendo diferencia de control glucémico (HbA₁C) basal – seguimiento para estos pacientes por grupo (con/sin Adiro)).

Los pacientes con RDNP moderada son los pacientes que con mayor frecuencia llevan tratamiento con fibrato al estudio basal.

Tienen en porcentaje el valor medio de HTA sistólica seguimiento más alta.

Tienen mayor valor LDLc seguimiento, son los que más desarrollan isquemia periférica en el seguimiento (mayor riesgo que retinopatía severa- proliferativa), y son los que más tienen edema macular en el seguimiento.

Representan el subgrupo de pacientes con mayor evolución, en menor grado los pacientes con tratamiento Adiro 200 mg/día.

Otras asociaciones sistémicas

*Microalbuminuria e Infarto Cerebral Silente:

Microalbuminuria pero no descenso del porcentaje de filtración glomerular estimado (eGFR), puede ser un predictor independiente de prevalencia de infarto cerebral silente en pacientes con T2MD (208).

*Asociación con cardiopatía:

1 – Retinopatía como marcador de enfermedad microvascular: demostrada la asociación *retinopatía – desarrollo de fallo cardíaco*, representa un hallazgo particularmente relevante en individuos con diabetes. En pacientes T2MD encontramos una asociación *retinopatía – función cardíaca*. Se sugiere una contribución microvascular, una vía común que puede conducir a ambas patologías (209), la alteración de la función endotelial puede ser un común denominador de la patogénesis de complicaciones microvasculares y aterosclerosis en pacientes T2MD (210). (remitimos a pag 84, texto disfunción endotelial, del libro asociado a este trabajo (80)).

La función del ventrículo izquierdo, se correlaciona con la duración de la diabetes y con microangiopatía diabética, como retinopatía y neuropatía (211).

La enfermedad microvascular, reflejada como cambios microvasculares en la retina, han sido mostrados como predictores de enfermedad coronaria (212). La retinopatía, marcador de enfermedad microvascular sistémica, es un predictor independiente de ICC (213).

El calibre vascular retiniano se encuentra independientemente asociado con la actividad de PAI – 1 en pacientes T2MD (214). Un alto nivel glicémico en la dieta puede producir cambios deletéreos anatómicos en la microvasculatura, como *ensanchamiento en el calibre venular retiniano* (215).

Estos trabajos suponen un papel en la actividad de PAI – 1 en la microvasculatura de personas T2MD, pudiendo explicar la conexión entre calibre vascular retiniano y enfermedad cardíaca (214).

2 – RDNP severa: Algunos estudios avalan la hipótesis de que una RDNP severa prueba ser un marcador de riesgo de muerte cardiovascular en pacientes diabéticos (216). Asociada con angor e infarto de miocardio (217). *Asociada con empeoramiento de la funcionalidad cardíaca* (207). Relacionada con *disfunción autonómica ocular y sistémica* (218). La neuropatía autonómica cardíaca (CAN) es la más frecuente y clínicamente importante de la neuropatía autonómica diabética, asociándose frecuentemente con otras complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus en pacientes T2MD (219).

*En nuestros pacientes: no parece existir asociación entre el desarrollo de cardiopatía seguimiento y retinopatía diabética.

*Asociación con neuropatía:

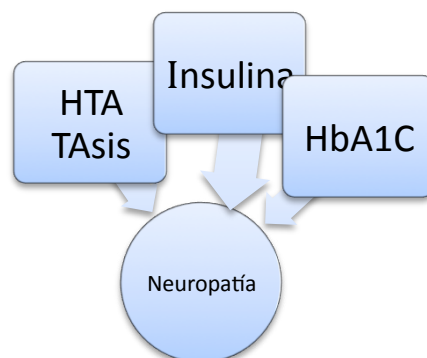
Estudiando la neuropatía diabética periférica y los factores de riesgo asociados en pacientes T2MD se encuentra asociación estadísticamente significativa con edad y HbA₁C. El porcentaje de retinopatía diabética es mayor en pacientes con neuropatía diabética periférica que sin ella (220). Una posible explicación se encuentra a través de la interacción de los AGE con mielina y macrófago, la cual puede iniciar ó contribuir a la desmielinización segmentaria encontrada en la diabetes (194). El porcentaje de macroalbuminuria en el grupo con neuropatía diabética es mayor que en el grupo sin neuropatía diabética (220).

**En nuestro estudio encontramos que la neuropatía diabética valorada al estudio final es más frecuente en los pacientes en tratamiento con insulina basal y/o final con valor estadísticamente significativo. Asimismo encontramos en nuestros pacientes que existe un porcentaje mayor de pacientes en tratamiento con insulina al estudio basal que presentan valor de fibrinógeno mayor de 350 mg/dl. Ello podemos valorarlo con la observación de algunos autores por el cual, el aumento en plasma de los niveles de fibrinógeno se correlaciona con reducción de la velocidad de conducción sensitivo y motora en nervios periféricos.*

Observamos que la variable “insulina basal” “contiene” la información de contribución para el desarrollo de neuropatía al estudio final, tal como: *mayor valor HbA₁C en la diferencia basal – seguimiento y son los más hipertensos*, debemos valorar las “asociaciones” que esta contiene en la asociación con neuropatía al estudio final.

Gráfico – 12: Asociativo tratamiento insulina basal – neuropatía final con nuestra estadística.

© M^a del Rosario Pérez Martell

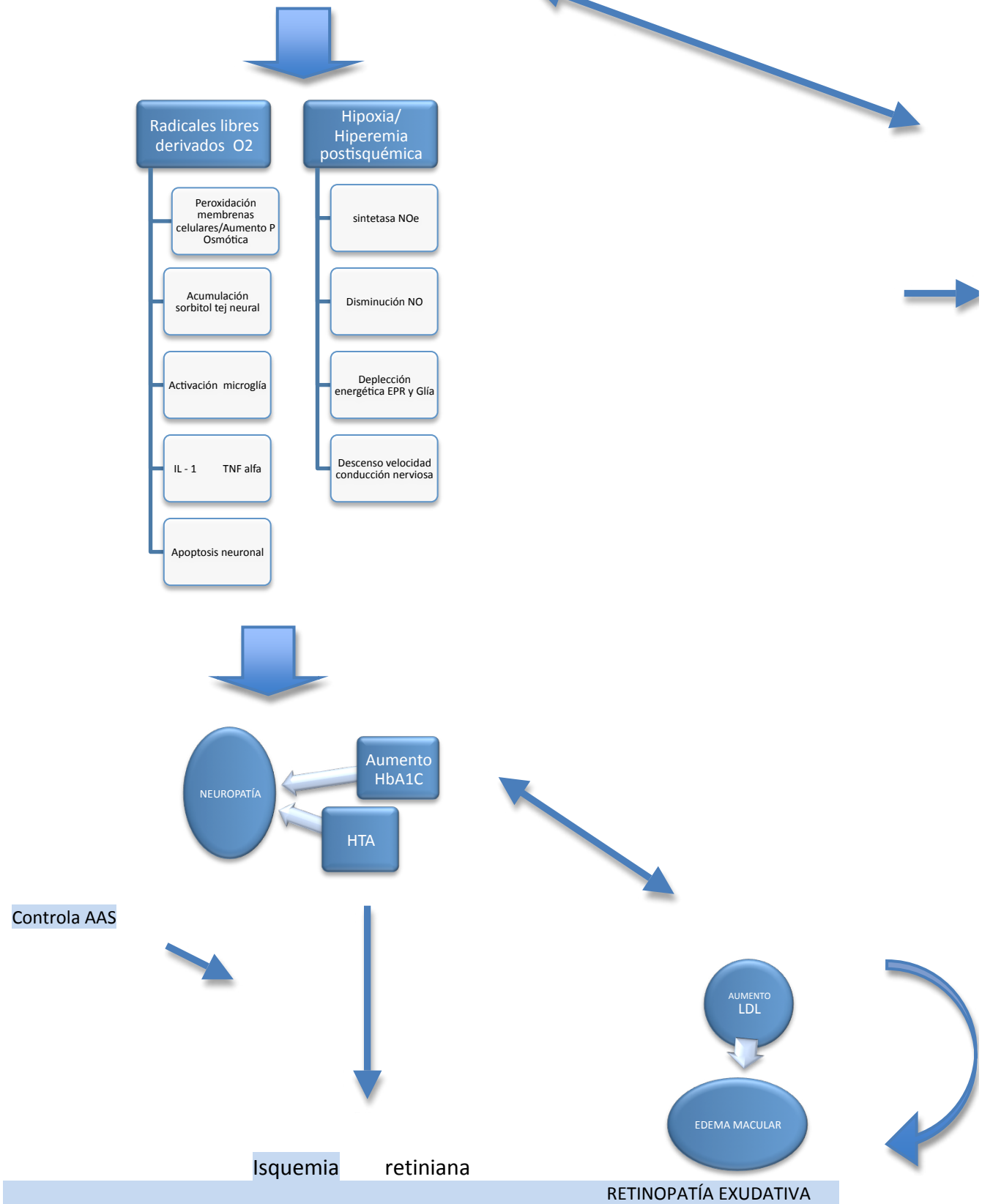


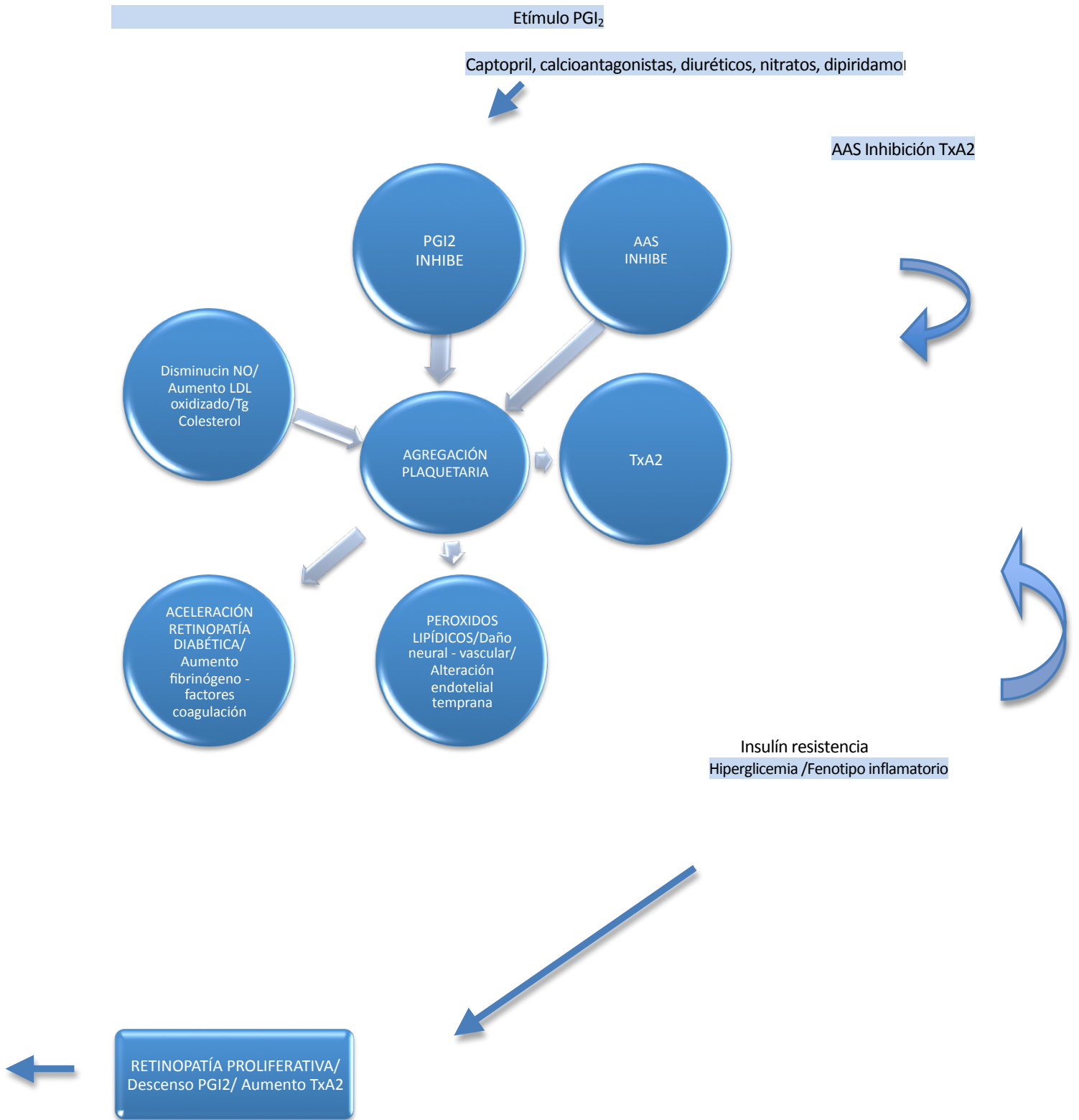
*Baja velocidad de conducción nerviosa periférica y amplitud – complicaciones microvasculares T1MD

Adicionalmente al efecto de la duración de la diabetes y HbA₁C, (ambas asociadas con baja amplitud y velocidad de conducción nerviosa), la presencia de nefropatía, retinopatía, ó diagnóstico clínico de neuropatía, se encuentra asociado con baja amplitud y velocidad de conducción nerviosa; la enfermedad cardiovascular ó factores de riesgo, no parece que se encuentren asociados con estas medidas (221).

Gráfico – 13 fisiopatológico de disfunción endotelial neural retiniano en nuestros pacientes

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL NEURAL – RETINIANO





*Neuropatía sensorial periférica:

En estudios internacionales refieren, que en una población representativa de pacientes T2MD, la polineuropatía sensorial periférica está relacionada con patología microvascular y macrovascular. La neuropatía sensorial periférica se encuentra asociada posiblemente por el eje IGF (222).

*Otras patologías:

*En nuestro grupo de estudio: No encontramos asociación entre: Accidente cerebrovascular (ACV) en estudio basal-final, cardiopatía basal-seguimiento-estudio final, arteriopatía periférica basal-seguimiento, neuropatía diabética basal-seguimiento valoradas con las variables: grado, grupo .

Tratamiento Antihipertensivos y retinopatía

*Diuréticos

En el estudio de Klein et al. No encuentra relación entre diuréticos y progresión de retinopatía ó progresión a retinopatía proliferativa e incidencia de edema macular (116), mientras que otros autores refieren que el tratamiento con tiazidas puede aumentar el riesgo de retinopatía por aumento de la concentración plasmática de glucosa, la cual por sí misma es un factor de riesgo para la retinopatía (223).

*IECA

Microalbuminuria y retinopatía diabética son expresión de daño microvascular promovidos por *hipertensión, hiperglicemia, dislipidemia, y niveles elevados de angiotensina II* (224). Estudios en pacientes T1MD encuentran que los antihipertensivos que tienen como objetivo el sistema renina angiotensina, el inhibidor de la enzima conversor de angiotensina ó bloqueo del receptor, va dirigido a actuar en arteriolas (vasos de resistencia) más que otros antihipertensivos. Se ha observado un *enlentecimiento en la retinopatía en pacientes tratados con estos antihipertensivos*.

Local RAS (sistema renina angiotensina), se encuentra implicado en procesos como inflamación, fibrosis, proliferación ó apoptosis. Local RAS, se encuentra activado en la diabetes, preferencialmente en órganos afectados por la hiperglicemia como riñón ó retina.

El aumento de angiotensina II renal ó retiniano, puede contribuir al daño tisular diabético mediante 2 vías:

- 1) estimulando el receptor Angiotensin AT1, y
- 2) mediante interacción bidireccional con los cambios inducidos por la hiperglicemia (stress oxidativo, generación de AGES, aumento de la vía del poliol, activación de la PKC).

La inhibición de RAS puede ser beneficioso en la retinopatía diabética (225), beneficioso para la retina vascular, neuronal y patología glial. Estudios experimentales han localizado prorenina en células Muller y vasos sanguíneos (226). VEGF derivado de las células Muller juega un papel esencial y causativo en la inflamación retiniana, lesión vascular, y escape vascular en la retinopatía diabética, siendo las *células Muller la primera diana celular para la señal proinflamatoria que media la inflamación retiniana y escape vascular en la retinopatía diabética* (227).

*Lisinopril: retarda la progresión de retinopatía y nefropatía en pacientes normotensos IDDM, con micro ó normoalbuminuria (228). Pequeñas dosis de IECA (5 mg de enalapril), en T2MD normotensos, observamos, no ejerce un efecto beneficioso en retardar la progresión de RDNP moderada a RDNP severa, si bien ejerce efectos beneficiosos limitados en estadios tempranos de esta afectación microvascular. IECA, tiene efectos beneficiosos en RDNP leve (229).

Otros estudios no han logrado demostrar una asociación estadísticamente significativa en la detención ó prevención de la retinopatía diabética con el tratamiento de los pacientes hipertensos con Captopril tras ajustar con otras variables (230).

*Losartan: en animales de experimentación, el tratamiento con Losartan vía oral, reduce la expresión de iNOS y reestablece el status redox, de este modo mejora los marcadores tempranos de la retinopatía diabética en un modelo experimental de diabetes e hipertensión. El sistema NO (óxido nítrico), contribuye al bloqueo del receptor tipo 1 (AT (1)) de Angiotensina II, en un modelo de retina experimental animal con ambas patologías. (231).

*Candesartan: valorando si enlentece la progresión de la retinopatía diabética y secundariamente induce la regresión, en pacientes T2MD, se obtiene una valoración estadísticamente significativa de que en los pacientes con RDNP leve a RDNP moderada puede inducir mejoría de la retinopatía (232).

La activación del receptor tipo 1 de angiotensina II aumenta la permeabilidad vascular retiniana, sugiriendo que la inhibición del sistema plasmático caliceína, puede proveer una aproximación terapéutica para mejorar la disfunción de la barrera hematorretiniana inducida por la hipertensión (233).

*Telmisartan: antagonista selectivo para receptor tipo 1 y parcialmente agonista para peroxisoma proliferador receptor gamma activado, desciende la presión sanguínea y se ha demostrado mejoría en el metabolismo de glucosa y lípidos. En pacientes T2MD en tratamiento a largo plazo, además produce mejoría de la función endotelial, posiblemente mediante aumento de adiponectin circulante y descenso de la presión sanguínea (234). El tratamiento con Candesartan es más efectivo que Olmesartan en la mejoría de la sensibilidad a la insulina, con similar resultado en la reducción de la tensión arterial (235).

La concomitancia entre diabetes e HTA exacerba el stress oxidativo, neurodegeneración, y disfunción mitocondrial en células retinianas. Estos datos proveen la primera evidencia del bloqueo de los receptores de Angiotensina II tipo 1 (Losartan), como tratamiento neuroprotector de la retinopatía diabética mediante el restablecimiento del redox oxidativo y de la función mitocondrial (236). Conseguir control de la Tensión Arterial con inhibidores del sistema renina – angiotensina – aldosterona (RAAS) reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, nefropatía y retinopatía. Adicionalmente, los inhibidores de RAAS, han demostrado un efecto protector renal, independientemente del control de la presión arterial lograda (237).

*En nuestro estudio al ser el tratamiento IECA un tratamiento para la HTA, la administración de IECA aparece asociada a la evolución. Sin embargo si en el modelo de regresión logística se ajusta por TAsis, dicha asociación desaparece (la asociación IECA – evolución es un factor de confusión). Ello se debe a que la asociación real es con la TAsis, mayor TAsis implica mayor riesgo evolutivo.

*Betabloqueantes

Los antagonistas betaadrenérgicos ejercen efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno, mediante mecanismo independiente de los betaadrenorreceptores:

Propranolol, antagonista betaadrenérgico no selectivo, *carvedilol*, beta bloqueante con propiedades vasodilatadoras, y *nebivolol*, antagonista receptor adrenergico beta 1 selectivo (238).

Otros tratamientos

*Dobesilato de Calcio (CaD)

Ha sido utilizado en el tratamiento de la retinopatía diabética, CaD puede *corregir el exceso de permeabilidad vascular en la retina de pacientes diabéticos* y en la diabetes experimental. Puede prevenir la ruptura de la barrera hematorretiniana inducido por la diabetes, mediante la restauración de las uniones proteicas y organización y disminución de la adhesión de los leucocitos a los vasos retinianos. El efecto protector de CaD parece implicar la inhibición de p38 MAPK (proteinkinasa mitogénica activada), y activación NF – B, posiblemente a través de la *inhibición del stress oxidativo y formación de radicales nitrato* (239). La administración de 2 g/día por 2 años, muestra una significativa actividad en la prevención de la disrupción de la BRB, independiente del control de la diabetes (240).

*De nuestros pacientes se encuentran en tratamiento con Dobesilato de Calcio 7 pacientes de los cuales la relación evolucion/permanecer es de ¾, no siendo significativa dicha asociación.

*Brimonidina tópica

Según estos autores, administrado en estadíos muy tempranos de retinopatía diabética no proliferativa para reducir la isquemia originada del cierre capilar retiniano, mejora la agudeza visual y disminuye la formación de microaneurismas (241).

*Ninguno de nuestros pacientes se encuentra en tratamiento con este alfa – 2 – agonista.

*Acetónido de triamcinolona intravítreo, agentes anti – VEGF

Acetónido de triamcinolona intravítreo ó agentes anti – VEGF resultan en mejoría de la agudeza visual y reducción del engrosamiento central macular en pacientes con edema macular refractario, siendo efectivo como tratamiento adjunto de vitrectomía, fotocoagulación laser ó solos, según clínica.

Terapias emergentes incluyen trasplante de células de los islotes, fenofibrato, ruboxistaurín, vitreólisis farmacológica, bloqueo del sistema renina – angiotensina, y peroxisoma proliferador activador receptor gamma agonista (242).

*Antagonista receptor tromboxano

Temprano en la diabetes se ha documentado descenso del flujo sanguíneo retiniano en pacientes diabéticos así como en animales de experimentación. Se observa experimentalmente que el antagonista del receptor de tromboxano (vapirost) puede atenuar el descenso en el flujo sanguíneo (243).

*Trasplante de células de islotes pancreáticos

La progresión de la retinopatía diabética es más probable que se produzca con terapia médica intensiva, que con trasplante de células de islotes pancreáticos (244).

*Tratamiento experimental de retinopatía diabética

Estudios en animales de experimentación con drogas antiplaquetarias muestra que: *Clopidogel*; no previene apoptosis neural, reactividad glial, apoptosis celular capilar ó capilares acelulares, *Sorbinil*; previene todas estas alteraciones (25).

*Otros tratamientos en fase de estudio

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal anti – tumor necrosis factor, se encuentra en fase de estudio III, para pacientes con edema macular refractario no respondedores a fotocoagulación. Se observa a pesar de los resultados favorables, la necesidad de un mayor seguimiento que conduzca a objetivar la eficacia de la administración sistémica ó intravítrea de este agente anti – TNF como tratamiento primario de edema macular diabético (245).

Pignogenol: estudios previos con esta molécula muestran efectividad en detención de la progresión en estadios preproliferativos de retinopatía. El objetivo de este estudio es demostrar el efecto protector en estadios tempranos de la retinopatía, caracterizada por leve a moderado edema retiniano en ausencia de hemorragias ó exudados duros en el centro de la mácula. En estadios tempranos de la retinopatía puede aumentar la circulación sanguínea acompañando de regresión del edema, lo cual favorece la mejoría de la visión de los pacientes (246).

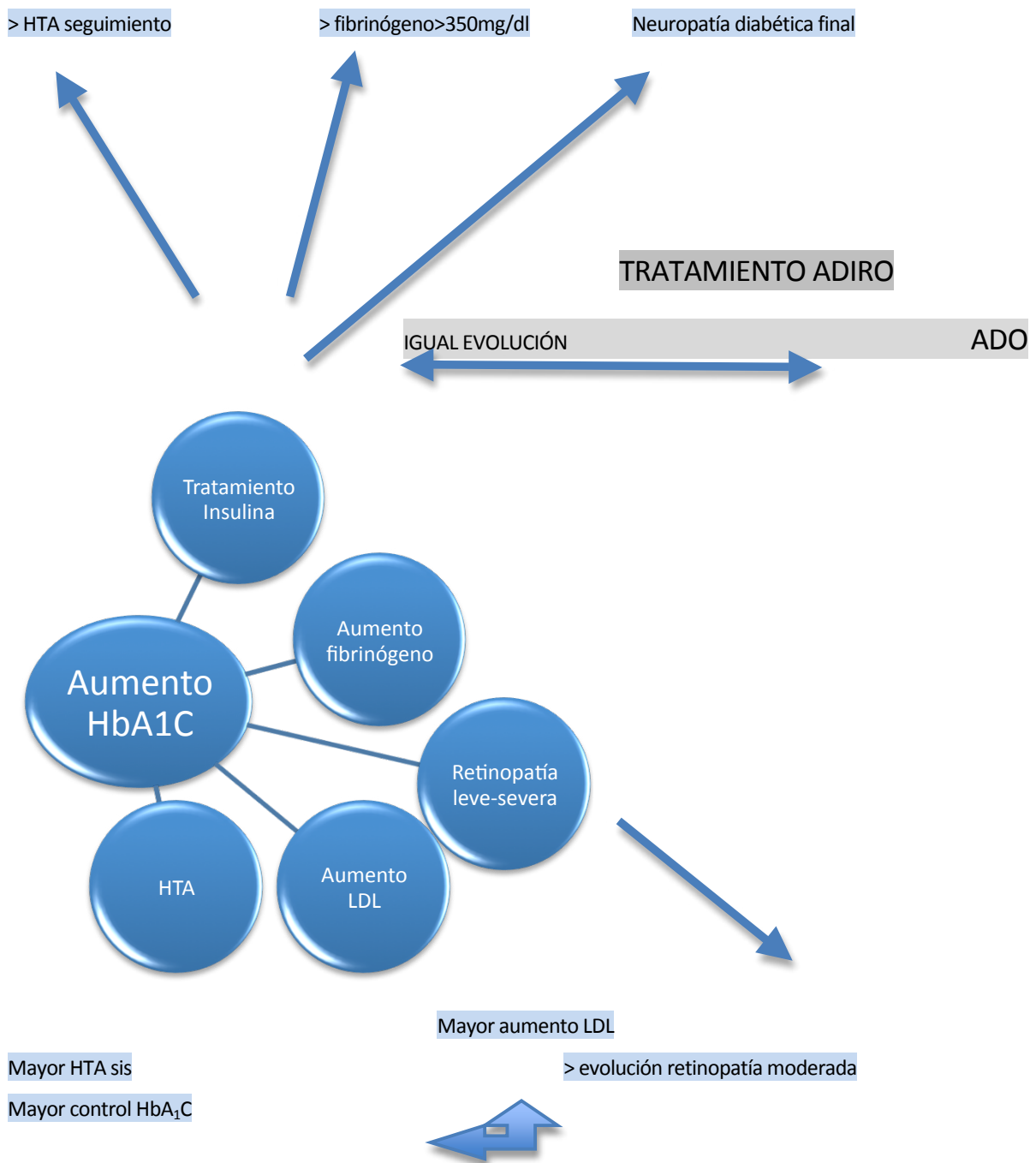
Tratamientos futuros

*PEDF (factor derivado del epitelio pigmentario), inhibe hiperpermeabilidad retiniana, renal, y cerebral contrarrestando la acción biológica de VEGF (247). Su acción neurotrófica, neuroprotectora, antiangiogénica, antioxidativa y antiinflamatoria, puede ser potencialmente una opción terapéutica en el tratamiento de las complicaciones vasculares de la diabetes (248).

*Clustering, factor antipermeabilidad secretado naturalmente por células retinianas, puede tener efecto potencial terapéutico en el tratamiento de la ruptura de barrera hematorretiniana (BRB) en la diabetes, a través de la restauración de las estrechas uniones de las proteínas de la BRB (249).

*Inhibidores de Kalikreina, pueden proveer una nueva oportunidad terapéutica para reducir permeabilidad vascular retiniana. En los tejidos, la Kalikreina es expresado en retina y cuerpo ciliar, donde se ha implicado en ejercer efecto autocrino ó paracrino vía receptor bradikinina, localizados en estos tejidos. Puede el sistema Kinina Kalikreina contribuir a la excesiva permeabilidad vascular retiniana que conduce al edema macular diabético. La inhibición del sistema Kinina Kalikreina reduce el escape retiniano inducido por diabetes e hipertensión (250).

Gráfico – 14: resumen del tratamiento Adiro en nuestros pacientes

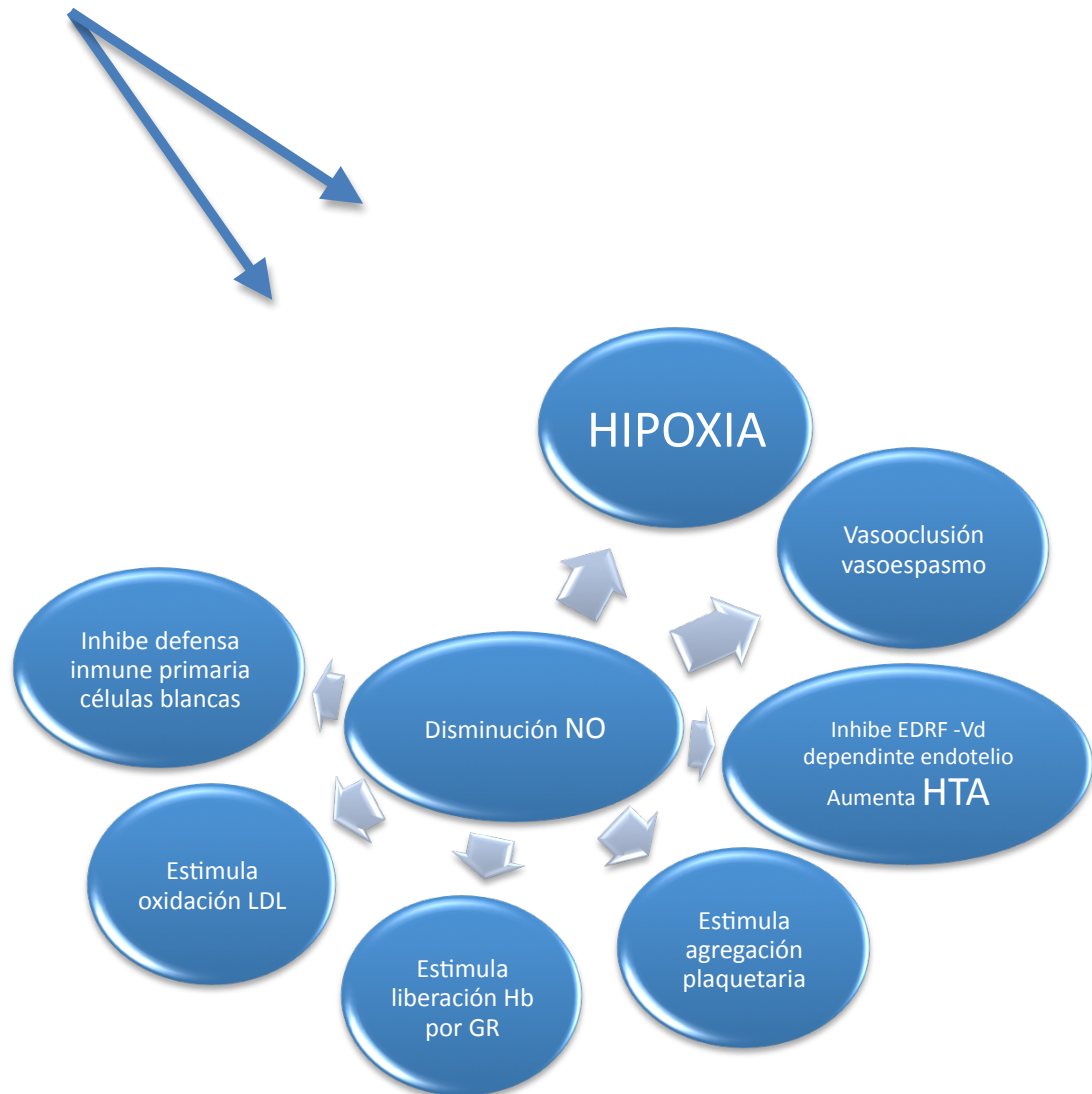


© Mª del Rosario Pérez Martell

Para nuestro grupo de pacientes la mayor evolución en la RDNP moderada asocia mayor valor LDLc, mayor HTAsis, con aparente mayor control HbA_{1c} en seguimiento. Un seguimiento prospectivo puede tener valor predictivo en las complicaciones vasculares de la diabetes (143).

Gráfico 15

HIPERGLUCEMIA CRÓNICA
(GLUCOSA VÍA POLIOL)
DEPLECCIÓN NAPDH



© M^a del Rosario Pérez Martell

Valoramos en este gráfico nuestra observación, por la cual Evolución – TAsis = Isquemia – TAsis, concordante con la fisiopatología expuesta, deduciendo de este modo una hipotética vía explicativa para el desarrollo de isquemia así como para la acción de la aspirina, que actúa aumentando la producción de NO, así como una posible acción en mejora de la HTA, como hemos expuesto como posibles vías de actuación independientes de la inhibición de la COX1.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1 – Grado: los pacientes con RDNP moderada tienen mayor riesgo evolutivo. El partir de una RDNP moderada constituye un factor de riesgo para la evolución de la retinopatía diabética, con respecto a partir de una RDNP leve. El partir de RDNP severa- RD proliferativa no se diferencia de partir de una RDNP leve.

2 – Grado de retinopatía severa basal, el Adiro a la dosis de nuestro estudio, resulta protector cualquiera que sea el grado de severidad al inicio del estudio.

3 – La edad basal, significativa como factor de protección (a mayor edad, manteniendo constante el resto de los factores, se desarrolla menos retinopatía). Este factor protector, se pierde en los pacientes con RDNP moderada y en distintas fases de estudio ya expuesto, por los factores de riesgo adyacentes. Apareta ser un factor lábil. Con cualquier edad, el Adiro siempre se asocia con menor riesgo de evolución.

4 – HbA_{1c} no se asocia con evolución ni con la capacidad predictiva evolutiva de los pacientes. En nuestro estudio, el 50 % de los pacientes se encuentran con Adiro 200.

5 –HDL no es valorable como protector, frente a evolución de la retinopatía.

6 – HT^o: el grado inicial de retinopatía determina la pendiente de descenso del HT^o en el seguimiento.

7 – Sexo: No se detecta efecto del sexo en la evolución, que queda enmascarado con la edad (las mujeres son mayores que los hombres).

8– Ni la nefropatía ni el tratamiento basal (tratamiento ADO/tratamiento Insulina) asocian con la evolución. La permanencia/evolución es independiente del tipo de tratamiento ó por el cambio de tratamiento ADO a insulina.

9 –TAsis: continúa resultando significativa después de ajustar por el grado de retinopatía inicial, asocia con el tratamiento basal independientemente de grupo, los pacientes con insulina tienden a tener la TAsis más alta (pag 93 – 94). Siendo los pacientes con Adiro e insulina los más hipertensos (gráfico 18), son los que menos evolucionan por el efecto protector del Adiro. Con tratamiento Adiro el porcentaje de los que evolucionan es menor sea cual sea la TA sistólica. Cuando más se controlan los pacientes por edad basal e HTA, es cuando más comienza a intepretarse el efecto protector del Adiro. El Adiro protege cuando no existe HTA.

10 – Se confirma el efecto significativo de protección con Adiro en pacientes con tratamiento laser previo al seguimiento y/ó durante el seguimiento, pudiendo existir una interacción Adiro con laser para la permanencia de los pacientes en un mismo estadio.

11 – La patología exudativa al estudio final: asocia con aumento LDLc seguimiento, con cada aumento de 60 unidades de LDLc, el riesgo se triplica, siendo TAsis significativa al 10 %. Asociada también con incremento de los valores de colesterol en seguimiento.

12 – Edema macular en el seguimiento es asociado con el grado de retinopatía y LDLc en el seguimiento. Se produce más en pacientes con RDNP moderada.

13 – Isquemia periférica en el seguimiento: son factores de riesgo TAsis asociada a grado (más desarrollo en pacientes con RDNP moderada) y factor de protección, en el grupo de las mujeres el tratamiento Adiro. La asociación de evolución si isquemia, en los pacientes según grupo Adiro, la valoración se encuentra en el en “límite de significación estadística” ($p = 0.06$).

14 – Hemovítreo: su desarrollo no se encuentra relacionado con el tratamiento Adiro.

15 – Evolución: factores expuestos en apartados 1,9, 11,12,13.

El tratamiento Adiro aparece como protector para evolución, acorde al objetivo principal de este trabajo.

Los pacientes, en tratamiento Adiro 200 mg/día, enlentecen la evolución de la retinopatía diabética comparativamente con los que no lo llevan, siendo el OR de evolucionar si no llevan Adiro de 3.42, por cada paciente que sí esté con este tratamiento.

16 – Criterio EURODIAB: la reducción de la visión menor ó igual del 50 %, se presenta asociado al criterio evolutivo.

Obtenemos datos estadísticamente significativos de la efectividad de la medicación antiagregante plaquetaria en la detención de la evolución de la Retinopatía Diabética, (enlentecimiento de la evolución), hipotetizamos una nueva indicación: AAS 200 mg/día, estableciendo de este modo una dosis mínima eficaz en la prevención de la evolución de la retinopatía diabética.

Proyectos futuros:

1 – Decidido el estudio PTARD como ensayo clínico piloto, dadas los hallazgos estadísticamente significativos encontrados en el mismo, decidimos proponer un estudio multicéntrico.

2 – Valoración HDL como factor de riesgo para la retinopatía diabética y la posible incorporación de la retinopatía diabética dentro de la base de criterios NCEP – APTIII establecidos para el Mets.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnosis and classification of diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Volume 29, Supplement I, January 2006.
2. Diabetes Action Online. World Health organization.
3. J. Watanebe. H.J. Wohltmann, R.L. Klein, J.A. Colwell, M. Lopes-V. Enhancement of Platelet Aggregation by Low-Density Lipoproteins from IDDM Patients. *Diabetes* 1988; 37: 1652-1657.
4. Kohner, Eva et al. Aspirin for diabetic retinopathy. *British Medical Journal* 2003. Volume 327 (7423), 8 November 2003, pp 1060 – 1061.
5. Wang J. Xu X. et al. Muller cell – derived VEGF is essential for diabetes – induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 59(9):2297 – 305, 2010 Sep.
6. Wang Q. Pfister F et al. Low – dose erythropoietin inhibits oxidative stress and early vascular changes in the experimental diabetic retina. . *Diabetologia*. 53(6):1227 – 38, 2010 Jun.
7. Diabetes and ocular disease: Past, Present, and Future Therapies. *JAMA*, Volume 303(24), 23/30 June 2010, p2529 – 2530.
8. El impacto económico de la diabetes. International Diabetes Federation. IDF diabetes Atlas. WHO January 2011. Fact sheet Nº 312.
9. Kollias AN. Ulbig MW. *Deutsches Arzteblatt international*. 107 (5):75 – 83; quiz 84, 2010 Feb.
10. Prahs P. Helbig H. Diabetic eye disease. *Therapeutische Umschau*. 66(3):183 – 8, 2009 Mar.
11. Servicio Canario de Salud. www.gobierno.de.canarias.org.
12. P.-J. Guillausseau, E. Dupuy. Antithrombotiques et Diabète. Bénéfices et Précautions d'emploi. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1996; 89 (11 suppl): 1557-1561.
13. Resolución 61/225 de la ONU. Asamblea general. Día mundial de la diabetes. [Diabetes atlas.org](http://Diabetesatlas.org). online.
14. WHO: VISION 2020 priority eye disease. World Health Organization 2004. pag 5 – 6.
15. WHO: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean, nº 21, 2006 Nov.
16. Sarah Wild, MB. Gojka Roglic. Et al. Global Prevalences of Diabetes, Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047 – 1053, 2004.
17. Romero Aroca et all. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of type 1 and type 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 23(4): 299 – 38, 2009 Jul - Aug. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 82(4):209 – 18, 2007 Apr.
18. Base de Datos de Legislación. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, por el que se establecen los Requisitos para la Realización de ensayos Clínicos con Medicamentos.
19. J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Botting. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323 (1): 27-35.
20. S. Moncada, J.R. Vane. Arachidonic Acid Metabolites and The Interactions Between Platelets and Blood-vessel Walls. *The New England Journal of Medicine*, 1979; 300 (20): 1142-1147.
21. Georges Tchobroutsky. Microangiopathie diabétique: rôles respectifs de l'hyperglycémie, de l'hypertension et d'autres facteurs. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1990; 2: 403-406.
22. De la Cruz JP, Moreno A, Effect of aspirin plus dipyridamole on the retinal vascular pattern in experimental diabetes mellitus. *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*. 280(1):454 – 9, 1997 Jan.

23. Gurbel P. et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: Results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Circulation*. 115(25):3156-3164, June 26, 2007.
24. Sun W. Gerhardinger C. et al. Aspirin at low – intermediate concentrations protects retinal vessels in experimental diabetic retinopathy through non – platelet – mediated effects. *Diabetes*. 54(12):3418 – 26, 2005 Dec.
25. Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS), Clinical Study of Ticlopidine in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica* 1992;204:4 – 12.
26. Hennekens Ch. Schneider W. Et al. A randomized Trial of Aspirin at clinical relevant doses and nitric oxide formation in humans. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 15(4):344 – 8, 2010 Dec.
27. Jang SB, Kim CS, et al. Histone deacetylase – 3 antagonizes aspirin – stimulated endothelial nitric oxide production by reversing aspirin – induced lysine Acetylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation Research*. 107(7): 877 – 87, 2010 Oct 1.
28. Snoep JD. Time dependent effects of Low dose aspirin on plasma renin activity, Aldosterone, Cortisol and Catecholamines. *Hypertension*. 54(5):1136 – 42, 2009 Nov.
29. Cunha-Vaz, J. Retinopatía diabética. Ponencia oficial Sociedad española de oftalmología 2006: 145.Ed. SEO. ISBN: 84-89085-32-3.
30. Bae SH. et al. Platelet activation in patients with diabetic retinopathy. *Korean Journal of ophthalmology*. 17(2):140-4,2003 Dec.
31. Sandeep Vijan, MD, MS; Timothy P. Hofer, MD, MS, and Rodney A. Hayward, MD. Estimated Benefits of Glycemic Control in Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127 n° 9: 788-794.
32. Vekasi J. Koltai K. et al. The effect of aspirin on hemorreological parameters of patients with diabetic retinopathy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 39(1 – 4):385 – 9. 2008.
33. Renna, Nicolas F. Vazquez, Marcela A. et al. Effect of chronic aspirin administration on an experimental model of metabolic síndrome. *Clinical and experimental Pharmacology and physiology*. 36 (2):162 – 8, 2009 Feb.
34. Zheng, Ling. Howell, Scot. Et al. Salicylate – Based Anti – inflammatory Drugs Inhibit the Early Lesion of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*. Volume 56(2), February 2007, p 337 – 345.
35. Romano M. Lipoxin and aspirin – triggered lipoxin. *TheScientificWorldJournal*. 10: 1048 – 64, 2010.
36. Van Diepen JA. Vroegrijk IO et al. Aspirin reduces hypertriglyceridemia by lowering VLDL – triglyceride production in mice fed a high – diet. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. 301(6):E1099 – 107, 2011 Dec.
37. Sun Xiaodong et al. Effect of aspirin on the expresión of hepatocyte NF – kappa γ and serum TNF – alfa in streptozocin – induced type 2 diabetic rats. *Korean Medical Science*. 26(6):765 – 70, 2011 Jun.
38. Gerhardinger C. et al. The transforming growth factor – beta pathway is a common target of drugs that prevent experimental diabetic retinopathy. *Diabetes*. 58(7):1659 – 67, 2009.
39. Jousen AM. Poulaki V. et al. Nonsteroidal anti – inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF – alpha suppression. *FASEB Journal*. 16(3):438 – 40,2002 Mar.
40. Anonymous. Preventing blindness due to diabetic retinopathy. Control glycaemia and blood pressure and monitor the eyes. *Prescrire international*. 19(105):35 – 8, 2010 Feb.
41. Camargo EG. Et al. Low – dose aspirin in patients with diabetes mellitus; risks and benefits regarding macro and microvascular complications. *Arquivos Brasileiros de Endocrinología e Metabologia*. 51(3):457 – 65, 2007 Apr.
42. M.R.W. Ulbig, A.M. P. Hamilton. Factors Influencing the Natural History of Diabetic Retinopathy. *Eye* 1993; 7: 242-249.

43. The DAMAD Study Group. A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. Effect of Aspirin Alone and Aspirin Plus Dipyridamole in Early Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 1989; 38: 491- 98.
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report Number 8. Effect of Aspirin Treatment on Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 757-65.
45. Ronald L. Engerman. Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Perspectives in Diabetes. Diabetes* 1989; 38: 1203-1206.
46. Ronald E, Smith. AAO Secretary for Continuing Education Diabetes 200 National Project Director. *Ophthalmology* 1991; 98(Suppl): 739-740.
47. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in People with diabetes: A position Statement of the ADA, a scientific statement of the AHA, and an expert consensus document of the ACCF. Pignone, Michael MD, et al. *Circulation*. Volume 121(24) 22 June 2010, pp 2694 – 2701.
48. ETDRS Report number 16. Aspirin Effects on the Development of Cataracts in Patients With Diabetes Mellitus. *Arch. Ophthalmol* 1992; 110: 339-342.
49. Metabolic control and diabetic retinopathy. Rodriguez – Frontal M. Kerrison JB. et al. *Current Diabetes Reviews*. 5(1):3 – 7, 2009 Feb.
50. The TIMAD Study Group. Ticlopidine Treatment Reduces the Progression of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1577-1583.
51. Bergerhoff K, Clar C, et al. Aspirin in diabetic retinopathy; a systematic review.(structured abstract). *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2002;31(3):779 – 793.
52. Jain Atul; Sarraf David. Preventing diabetic retinopathy through control of systemic factors. *Current Opinion in Ophthalmology*. 14(6):389 – 394, December, 2003.
53. ETDRS Report Number 20. Effects of Aspirin on Vitreous/Preretinal Hemorrhage in Patients With Diabetes Mellitus. *Arch. Ophthalmol*. 1995; 113: 52-55.
54. A.P. Schachat. Can Aspirin Be Used Safely for Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy? *Arch. Ophthalmol* 1992; 110: 180.
55. De la Cruz. P. Guerrero. A Paniego. Effect of aspirin on prostanoids and nitric oxide production in streptozotocin – diabetic rat with ischemic retinopathy. *Naunyn – schmiedbergs Archives of Pharmacology*. 365(2): 96 – 101, 202 Feb.
56. J.A. Colwell, P.V. Halushka. Platelet Function in Diabetes Mellitus. *British Journal of Haematology* 1980; 44: 521-526.
57. Beck – Nielsen H. The metabolic Syndrome in the daily clinic. *Ugeskrift for Laeger*. 172(23):1746 – 51, 2010 Jun7.
58. Rodriguez Bernardino A. et al. Prevalence of metabolic syndrome and consistency in its diagnosis in type 2 diabetic patients in Spain. *Endocrinología y Nutrición*. 57(2):60 – 70, 2010 Feb.
59. Chihiro Nishimura, Yoshihiro Hotta, Tong Gui, Ayumi Seko, et al. The level of Erythrocyte Aldose Reductase is associated with the Severity of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 37: 173-177.
60. Czemichow S. et al. Macrovascular and microvascular dysfunction in the metabolic syndrome. *Hypertensión Research – Clinical and Experimental*. 33(4):293 – 7, 2010 Apr.
61. Tziomalos K. et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease*. 20(2): 140 – 6, 2010 Feb.
62. Lee HK. Cho YM et al. Mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome – looking for environmental factors. *Biochimica et Biophysica acta*. 1800(3):282 – 9, 2010 Mar.
63. Solomon SS. Et al. TNF alpha inhibits insulin action in liver and adipose tissue: A model of metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 42(2):115 – 21, 2010 Feb.
64. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. *Current Hypertension Reports*. 11(2):150 – 5, 2009 Apr.

65. Cordero A. Laclaustra M et al. Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic Syndrome. *American Journal of cardiology*. 102(4): 424 – 8, 2008 Aug 15.
66. Adiels M et al. Overproduction of very low – density lipoproteins in the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology*. 28(7):1225 – 36, 2008 Jul.
67. Langhi C. Cariou B. Cholesterol metabolism and beta – cell function. *M S – Medicine Sciences*. 26(4):385 – 90, 2010 Apr.
68. Engelman B, Wiedmann M. Cellular phospholipid uptake: flexible paths to corregulate the functions of intracellular lipids. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1801(6):609 – 16, 2010 Jun.
69. Sampi M. et al. High plasma immunoglobulin (Ig) A and low IgG antibody titers to oxidized low – density lipoprotein are associated with markers of glucose metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 95(5):2467 – 75, 2010 May.
70. Sokolov EL. Laureanova LU. Golobodorova IV. The role of prostaglandin in platelet aggregation in metabolic syndrome. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*.(4):22 – 6, 2010.
71. Serebruany VL. Et al Patients with metabolic syndrome exhibit higher platelet activity than those with conventional risk factors for vascular disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 25(2):207 – 13, 2008 Apr.
72. Haas MJ. Mooradian AD. Regulation of High – density lipoprotein by inflammatory Cytokines: establishing links between immune dysfunction and cardiovascular disease. *Diabetes and Metabolism Research Reviews*. 26(2):90 – 9, 2010 Feb.
73. Ohsawa I. Inoshita H. et al. Metabolic impact on serum levels of complement component 3 in Japanese patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 24(2):113 – 8, 2010 Mar.
74. Onat A et al. Serum complement C3: a determinant of cardiometabolic risk, additive to the metabolic syndrome, in middle – aged population. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 59(5):628 – 34, 2010.
75. Saydah S. Ballard – barbash R. et al. Association of metabolic syndrome with insulin – like growth factors among adults in the US. *Cancer Causes and Control*. 20(8):1309 – 16, 2009 Oct.
76. Kilikarsian A et al. Fenofibrato improves endothelial function and decreases thrombin – activable fibrinolysis inhibitor concentration in metabolic syndrome. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 19(4):310 – 4, 2008 Jun.
77. Hammelin R. et al. Connexins, diabetes and the metabolic syndrome. *Current Protein and peptide Science*. 10(1):18 – 29, 2009 Feb.
78. Guichard C. et al. NOX family NADPH oxidases in liver and in pancreatic islets: a role in the metabolic syndrome and diabetes?. *Biochemical Society Transaction*. 36(Pt 5):920 – 9, 2008 Oct.
79. Kawasaki R. et al. The metabolic syndrome and retinal microvascular signs in a Japanese population: the Funagata study. *British Journal of Ophthalmology*. 92(2):161 – 6, 2008 Feb.
80. Mª del Rosario Pérez Martell. *Retinopatía diabética, Patogenia*. Ed. Mac. Line. S.L. ISBN: 978-84-936943-5-7. 1ª Edición. 2012.
81. Mª del Rosario Pérez Martell. *Hypothesis for Pathogenesis of Diabetic Retinopathy*. Ed Mac Line. S.L. ISBN:978-84-936943-6-4. 1ª Edición 2012.
82. The association of plasma fibrinógeno concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early – Honest of type 2 diabetes. Le DS. Miles R. Savage PJ et al. *Diabetes research and Clinical Practice*. 82(3): 317 – 23, 2008 Dec.
83. ETDRS Research Group: Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic color fundus photographs-an extensión of the modified Airlie House Classification. *ETDRS Report nº 10*. *Ophtalmology* 1991; 98:786 – 806.

84. G.H. Bresnick, D.B. Mukamel, J.C. Dickinson, D.R. Cole. A Screening Approach to the Surveillance of Patients With Diabetes For the Presence of Vision-Threatening Retinopathy. *Ophthalmology* 2000; 107: 19-24.
85. F. Basteau, B. Mortemousque, P. Verin, D. Barach, M. Dorot, et al. Nouvelle Technique de Photocoagulation des Rétinopathies Diabétiques non Prolifératives sévères . Etude prospective á propos de 54 cas. *J.Fr. Ophthalmol.* 1998; 21 (2): 83-93.
86. J.L. Menezo, M. Diaz, F.J. Marin. Atlas de Angiofluoresceina Clínica. Vol. 1. Fogliazza Editore 1990.
87. WHO: World Health Organization. Diabetes Action Online. About diabetes. pag 2.
88. F Gomez-Ulla, M Suarez Figueroa, Virgil Alfaro, H Quiroz-Mercado, S Villalba. Retinopatía Diabética tratado medico quirurgico, pag 24, 2006.
89. Diabetes Study Group. Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on ACCORD. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 75(10): 729 –37, 2008 Oct.
90. Beulens JW. Patel A. et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetología.* 52(10): 2027 – 36, 2009 Oct.
91. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 142(8): 611 – 9, 2005 Apr 19.
92. Klein R. Lee KE. Et al. The 25 – year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 117(1):63 – 70, 2010 Jan.
93. Paquetes estadísticos SPSS 15 y R 2.12.: R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL, <http://www.R-project.org/>.
94. Ronald Klein, MD; Barbara E.K. Klein, MD et al. 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: 520-526.
95. Diabetes Prevention Program Research Group. The influence of Age on the effects of lifestyle modification and Metformin in prevention of diabetes. *Journals of Gerontology Series A – Biological Sciences and Medical Sciences.* 61(10): 1075 – 81, 2006 Oct.
96. Ronald Klein, MD; Barbara E.K. Klein, MD et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy When Age At Diagnosis Is 30 Year or More. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 244-249.
97. Muh-Shy Chen, MD., Chie- Shung Kao, MD, et al. Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy Among Noninsulin-dependent Diabetic Subjects. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 114: 723-730.
98. Atsushi Araki, MD, Hideki Ito, MD, Akinori Hattori MD Risk Factors for Development of Retinopathy in Elderly Japanese Patient With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1993; Volume 16, n° 8: 1184-1186.
99. Hans U. Janka, James H. Warram, Lawrence I. Rand, Andrzej S. Krolewski. Risk Factors for Progression of Background Retinopathy in Long-Standing IDDM. *Diabetes* 1989; 38: 460-464.
100. Matthew D. Davis, Marian R. Fisher, Ronald E., Gangnon et al. Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-252.
101. Ronald Klein, MD; Barbara E.K. Klein, MD et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis is Less Than 3 Years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237-243.

102. Ronald Klein, MD, Barbara E.K. Klein, MD, Sco E. Moss MA. Epidemiology of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1992; Vol 15 n° 12: 1875-1890.
103. Guillermo Marshall, PhD, Satish K. Garg, MD, William E. Jacson, MD, et al. Factors Influencing the Onset and Progression of Diabetic Retinopathy in Subjects with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ophthalmology* 1993; 100: 1133-1139.
104. Daniel E. Singer, MD; David M. Nathan, MD; Howard Fogel, MD et al. Screening for Diabetic Retinopathy *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 660-671.
105. John M. Sparrow. Bruce K. McLeod. Tim D.W. Smith The Prevalence of Diabetic Retinopathy and Maculopathy and their risk Factors in the Non-Insulin-Treated Diabetic Patient of an English Town. *Eye* 1993; 7: 158-163.
106. P. Ebeling. V.A. Koivisto Occurrence and interrelationships of complications in insulin-dependent diabetes in Finland. *Acta Diabetol* 1997; 34: 33-38.
107. Anne Katrim Sjolie, MD, Judith Stephenson, MD, et al. Retinopathy and Vision Loss in Insulin-dependent Diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 252-260.
108. M. Henricsson, A. Nilsson, L. Janzon, L. Groop. The effect of Glycaemic Control and the Introduction of Insulin Therapy on Retinopathy in Non-insulin- dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, 1997; 14: 123-131.
109. David E. Goldstein, MD, Kevin J. Blinder, MD et al. Glycemic Control and Development of Retinopathy in Youth-onset Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Results of a 12-year Longitudinal Study. *Ophthalmology* 1993; 100: 1125-1132.
110. Paul Mitchell, MD, Wayne Smith, Bmed, MPH, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in an Older Community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 406-411.
111. M Cahill, A Halley, M Codd, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Patients With Diabetes Mellitus Diagnosed After the Age of 70 Years. *British Journal of Ophthalmology* 1997; 81: 218-222.
112. G.K. Dowse, A.R.G. Humphrey, V.R. Collinws, W. Plehwe, et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in The Multiethnic Population of Mauritius. *Am. J Epidemiol* 1998; 147: 448-57.
113. R.H. Taylor. H.S. Jones, P.M. Dodson, A.P. Hamilton, E. Kritzinger. Diabetic Eye Disease: a Natural History Study. *Eye* 1997; 11: 547-553.
114. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-886.
115. Matthew D. Davis, MD. Worsening of Diabetic Retinopathy After Improvement of Glycemic Control. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 931-932.
116. Ronald Klein, MD, Barbara E.K. Klein MD, Scot E. Moss, MA. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy and Associated Risk Factors in Type I Diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-1815.
117. Susan Vitale, MHS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: What Can We Learn at 14 Years? *Ophthalmolgy* 1998; 105 n° 10: 1799-1800.
118. J.D. Grange. La Rétinopathie Diabétique. Société Francaise D' Ophthalmologie, Masson, 1995.
119. Magrini, A. et al. Smoking and the Genetics of signal transduction: an association study on retinopathy In type 1 diabetes. *American Journal of the Medical Sciences*. 324(6):310-313, Dec 2002.

120. Ulla Rajala, Mauri Laakso, Qing Qiao, Keinanen. Prevalence of Retinopathy in People With Diabetes, Impaired Glucose Tolerance, and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 1998 ; 21 n° 10: 1664-1669.
121. Manaviat MR. Rashidi M. et al Four years incidence of diabetic retinopathy and effective factors on its progression in type II diabetes. *European Journal of ophthalmology*. 18(4):572 – 7: 2008 Jul – Aug.
122. Dae Jung Kim, Pengcheng Xun, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, and insulin resistance among young American adults. *Diabetes Care* December 2010 33:2604 – 2610.
123. Khan AM. Sullivan L. McCabe E. Levy D. Vasan RS. Wang TJ. Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. *American Heart Journal*. 160(4):715 – 20, 2010 Oct.
124. Mauro Boronat Cortés. Tesis Doctoral. Prevalencia del síndrome metabólico y su relación con nuevos marcadores de riesgo cardiovascular en el municipio de Telde, Gran Canaria. 2007.
125. Schmeer C. Kretz A. Isenmann S. Therapeutic potential of 3 – hydroxyl – methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for the treatment of retinal and eye diseases. *CNS et Neurological Disorders Drug Targets*. 6(4):282 – 7, 2007 Aug.
126. Li J. Wang JJ. Chen D. et al. Systemic administration of HMG – C^oA reductase inhibitor protects the blood – retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes. *Experimental Eye Research*. 89(1):71 – 8, 2009 Jun 15.
127. Steiner G. How can we improve the management of vascular risk in type 2 diabetes: insights from FIELD. (Review)(48 refs). Steiner G. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 23(5): 403 – 8, 2009 Oct
128. Matikainen N. Kahri J. Taskinen MR. Reviewing statin therapy in diabetes – towards the best practice. *Primary care diabetes*. 4(1):9 – 15, 2010 Apr.
129. Luk AO. Yang X, MA RC. et al. Association of statin use and development of renal dysfunction in type 2 diabetes – the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 88(3):227 – 33, 2010 Jun.
130. Silva KC. Et al. Hypertension increases retinal inflammation in experimental Diabetes: a possible mechanism for aggravation of diabetic Retinopathy by hypertension. *Current Eye Research*. 32(6): 533-41, 2007 Jun.
131. Gallego Patricia. Et al. Role of blood pressure in development of early retinopathy in Adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 337(7668): 497 502, August 30, 2008.
132. Quigley, Michael MD. Relationship of blood pressure to retinal vessel diameter in type 1 diabetes Mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128: 198 – 205.
133. Scot E. Moss, MA, Ronald Klein, MD, Barbara E.K. Klein, Ocular Factors in the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101:77-83.
134. Eva M. Kohner, MD; Stephen J. Aldington, DSM et al. United Kindom Prospective Diabetes Study, 30 Diabetic Retinopathy at diagnosis of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. *Arch Ophtalmol*. 1998; 116: 297-303.
135. Wakabayashi, Yoshihiro; Usui Yoshihiko et al. Increases of Vitreous Monocyte Chemotactic Protein 1 and Interleukin 8 levels in Patients with concurrent Hypertension and diabetic retinopathy. *Retina*. 31(9): 1951 – 1957, October 2011.
136. Jager A. et al. Prognostic implications of retinopathy and a high plasma VWF Concentration in type 2 diabetic subjects with microalbuminuria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 16(3): 529-36, 2001 Mar.
137. Huang H. Li H. et al. Clinical features and risk factors of renal damage in elderly and non – elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 90(14):967 – 71, 2010 Apr 13.

138. Diabetes Prevention Program Research Group. Changes in albumin excretion in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 32(4):720 – 5, 2009 Apr.
139. Chun, Shu – Hsun MD, et al. Association of proliferative Diabetic Retinopathy with insulin use and microalbuminuria. *Archives of Ophthalmology* 128(1) January 2010.
140. Arar NH. Freedman BI. Adler SG. Iyengar SK. et al. Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND – Eye study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 49(9):3839 – 45, 2008 Sep.
141. Esteghamati A et al. Metabolic syndrome is independently associated with microalbuminuria in type 2 diabetes. *Acta Diabetológica*. 47(2):125 – 30, 2010 Jun.
142. Romero – Aroca P. Mendez – Marin I. et al. The relationship between renal and retinal microangiopathy in diabetes mellitus patients. *Current Diabetes Review*. 6(2):88 – 101, 2010 Mar.
143. M. Greaves, R.G. Malia, K. Woodfelow, M. Mattock, et al. Fibrinogen and Von Willebrand Factor in IDDM: relationships to lipid Vascular Risk Factors, Blood Pressure, Glycaemic control and Urinary albumin excretion rate: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40: 698-705.
144. Lopez-Virella MF, Carter RE, Baker NL et al. High levels of oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with increased odd of developing abnormal albuminuria in Type I diabetes. *Nephrology Dialyse transplantation*. 27(4): 1416-23, 2012 Apr.
145. Diabetic Retinopathy Influence of phacoemulsification and intraocular lens implantation on The course of diabetic retinopathy. *Journal of cataract and Refractive Surgery*. 25(6):788-93, 1999 Jun.
146. Lawrence I. Rand, M.D., Andrzej S. Krolewski, M.D., Ph.D., et al. Multiple Factors in the Prediction of Risk of Proliferative Diabetic Retinopathy. *The New England Journal Of Medicine*. 1985. 313 n° 23. 1433-1438.
147. Ronald Klein MD. Hyperglycemia and Microvascular and Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
148. Scot E. Moss, MA, Ronald Klein, MD, Barbara E.K. Klein. Ten-year Incidence of visual Loss in a Diabetic Population *Ophthalmology* 1994; 101: 1061-1070.
149. Lovestam-Adrian M et al. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: A continuous 10-year follow-up study in type 1 diabetic patients Under routine care. *Journal of diabetes and its complications*. 15(6):287-94, 2001 Nov.
150. Stratton, Adler, Matthews, Manley, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 321 (7258): 405-12, 2000 Aug 12.
151. Paulus YM. Gariano RF. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics*. 64(2): 16 – 20, 2009 Feb.
152. Bloomgarden ZT. Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches. *American Journal of Health – system Pharmacy*. 64(17suppl 12): 58 – 14, 2007 Sep 1.
153. Hirsch, IrL B. MD et al. Beyond Hemoglobin A1C – need for Additional Markers of risk for Diabetic Microvascular Complications. *JAMA*. Volume 303(22), 9 June 2010, p2291 – 2292.
154. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect if intensive Diabetes Treatment on the progresión of Diabetic Retinopathy in Insulin – Dependent Diabetes Mellitus. *Arch Ohpthalmol* 1995; 113:36 – 49.
155. Ronald Klein, MD, MPH; Barbara E.K. Klein, MD, MPH; et al. Glycosylated Hemoglobin Predicts the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy. *Jama* 1988; 260 n° 18: 2864- 2871.
156. Lopez de Faria JM. Silva KC. Boer PA. et al. A decrease in retinal progenitor cells is associated with early features of diabetic retinopathy in a model that combines diabetes and hypertension. *Molecular Vision*. 14:1680 – 91, 2008.

157. John A. Colwell, Maria Lopez Virrella. A Review of the Development of Large-Vessel Disease in Diabetes Mellitus. Symposium on Diabetes, American Journal of Medicine 1988 Vol 85(suppl 5A): 113-118.
158. J.D. Brunzell, Alain Chait. Lipoprotein Pathophysiology and Treatment. Diabetes Mellitus (Theory and Practice). 4^o Edition 1990; 44:756-766.
159. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent – onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabetic Medicine. 24(2):137 – 44, 2007 Feb.
160. D. H. Berman, E.A. Friedman. Partial Absorption of Hard exudates in Patients With Diabetic End-Stage Renal Disease and Severe Anemia After Treatment With Erythropoietin. Retina 1994; 14: 1-5.
161. Ranil PK. Raman Racheepalli SR. et al. Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Journal of the association of physicians of india. 58:91 – 4, 2010 Feb.
162. Zhang J. Hu LM. Et al. Anti – VEGF effects of intravitreal erythropoietin in early diabetic retinopathy. Frontiers in Bioscience. 2:912 – 27, 2010.
163. Margetis PL. Antonelou MH. et al. Increased protein carbonylation of red blood cell membrane in diabetic retinopathy. Experimental and Molecular Pathology. 87(1):76 – 82, 2009 Aug.
164. K. L. Kaplan, M.J. Broekman, A. Chernoff, G.R. Lesznik, M. Drilling Platelet alpha-Granule Proteins: Studies on Release and Subcellular Localization. Blood 1979; 53(4): 604-618.
165. H. Ostermann, J. Van de Loo. Factors of the Hemostatic System in Diabetic Patient. Haemostasis 1986; 16: 386-416.
166. Hunter L. Little. Alterations in Blood Elements In The Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 1981; 88: 647-654.
167. Van Leiden. et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and non diabetic Population: the Hoorn study. Archives of Ophthalmology. 121(2):245-251, February 2003.
168. Katusic, Damir. et al. Obesity-a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetes?. Collegium Antropologicum. 29 Suppl 1:47-50, 2005.
169. Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. Diabetes. 54(5):1566 – 72, 2005 May.
170. Levisianou D. Skoularigis I. et al. Impact of the metabolic syndrome and its components combinations on arterial stiffness in type 2 diabetic men. International Angiology. 28(6):490 – 5, 2009 Dec.
171. Anan F. Takayuki M. et al. Diabetic retinopathy is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. Hypertension Research – Clinical and Experimental. 32(4):299 – 305, 2009 Apr.
172. The importance of Endothelin – 1 for microvascular dysfunction in diabetes. Vascular Health and Risk Management. 4(5):1061 – 8, 2008.
173. Westerbarbacka J. et al. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin Abolished by insulin resistance in obesity. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 22(1):167-172, January 2002.
174. Parvanova, Anelilla, et al. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, Case-control study in 115 patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 89(9):4371-4376, September 2004.
175. R.P. Casaroli Marano. Retinopatía Dabética; patogenia y fisiopatología celular. Endocrinología 1993; 40, nº 6: 197-202.

176. Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, Boixadera A, García Arumi J. Insulin resistance and diabetic macular edema in type 2 diabetes mellitus. *British Journal Of Ophthalmology*. 94(9): 1230 – 2, 2010 Sep.
177. Cagirci G, Ozmedir O. Et al. The prevalence of aspirin resistente in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 37(7):461 – 6, 2009 Oct.
178. Haas M J, Mooradian AD. Regulation of high – density lipoproteína by inflammatory cytokines: establishhing links between inmune dysfunction and cardiovascular disease. *Diabetes and metabolismo Research Reviews*. 26(2): 90 – 9, 2010 feb
179. Carin E, Kullberg, Hans J, Arnqvist. Glicemic Control in Patients With Type I Diabetes and Normoalbuminuria After Long Diabetes Duration. *Journal of Diabetes and its Complications* 1997;11; 3:151-157.
180. Gonzalez – Correa JA. Et al. Gender differences in the effect of aspirin on retinal ischemia, prostanoid synthesis and nitric oxide production in experimental type 1 – like diabetes. *Vascular Pharmacology*. 47(2 – 3):83 – 9, 2007 Aug – Sep.
181. Nam H, Cho, Dorothy J, Becker, Demetrius Ellis, et al. Spontaneous Whole Blood Platelet Aggregation, Hematological Variables and Complicatons in Insulin- Dependent Diabetes Mellitus: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Journal of Diabetes and its Complications* 1992; 6: 12-18.
182. D. Ruggiero, M. Lecomte, E. Michoud, M. Lagarde, N Wiersperger. Involvement of Cell-Cell Interactions in the Patogénesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes & Metabolism* 1997; 23: 30-42.
183. Zhang P, Liu N, Wang Y. Insulin may cause deterioration of proliferative diabetic retinopathy. *Medical Hypotheses*. 72(3):306 – 8, 2009 Mar.
184. Chantelau E, Kimmerle R et al. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 114(1):54 – 62, 2008 Feb.
185. Yoshiharu Akazawa, Misako Koide, Eisei Yamadori. Second Symposium excerpta Medica International Congress. Series n° 390. 1975: 189-195.
186. D.G. Borseley, C.V. Prowse, R.S. Gray, J Dawes, K. James, et al. Platelet and Coagulation Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy. *J. Clin. Pathol*. 1984; 37: 659-664.
187. Demirci, Huseyin MD. et al. Association between serum fibrinogen levels and diabetic Microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinologist*. 17(6):306-308, Nov-Dec 2007.
188. Nguyen TT, Alibrahim E, Klein R. et al. Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: The multi – ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 32(9):1704 – 9, 2009 Sep.
189. Thompson, David M.; Begg, Iain; Harris, Claire; et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell Transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 85 (10): 1400-1405, May 27, 2008.
190. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E. et al. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care*. 28(10): 2454 – 7, 2005 Oct.
191. Popescu T, Mota M. Dyslipidemia and hypertension in patients with type 2 diabetes and retinopathy. *Romanian Journal of internal Medicine*. 47(3):235 – 41, 2009.
192. Suzuki T, Oba K. et al. Relation of apolipoprotein (a) phenotypes to diabetic retinopathy in Elderly Type 2 diabetes. *Journal of Nipón Medical School*. 69(1):31-8, 2002 Feb.
193. Michael Brownlee, Anthony Cerami, Helen Vlassara. Advanced Glycosylation End Products in Tissue and the Biochemical Basis of Diabetic Complications. *The New England Younal of Medicine* 1988;318 n° 20: 1315-1321.

194. Michael Brownlee, Helenn Vlassara, Anthony Cerami. Nonenzymatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complication. *Annals of Internal Medicine* 1984, 101: 527-537.
195. Erem C. et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients With and without diabetic vascular complications. *Medical Principles and Practice*. 14(1):22-30, 2005 Jan-Feb.
196. Emily Y. Chew, M. L. Klein, F.L. Ferris III, N.A. Remaley, et al. Association of Elevated Serum Lipids Levels With Retinal Hard Exudate in Diabetic Retinopathy. *ETDRS 22. Arch Ophthalmol* 1996; 14: 1079-1084.
197. K.M. West, M.M. Ahuja, P.H. Bennett, B. Grab, V. Grabauskas, et al. Interrelationships of Microangiopathy, plasma glucose and Other Risk Factors in 3583 Diabetic Patients: A Multinational Study. *Diabetologia* 1982; 22: 412-420.
198. Barbara E. Klein, Scot E. Moss, Ronald Klein, Tanya S. Surawicz. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of Serum Cholesterol to Retinopathy and Hard Exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-1265.
199. Hardy P. et al. New insights into the retinal circulation: inflammatory lipid Mediators in ischemic retinopathy. *Prostaglandins Leukotriens and essential fatty Acids*. 72(5):301-25, 2005 May.
200. R.C. Paton, Passa. Platelets and Diabetic Vascular Disease. *Diabete & Metabolisme* 1983; 9: 306-312.
201. Knudsen ST. et al. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in Type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care*. 25(12):2328-34, 2002 Dec.
202. A.A. Dosso, PM. Leuenberger. La Maculopathie Diabétique: Aspects Cliniques, facteurs de Risque et Possibilités Thérapeutiques. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993; 202: 450-453.
203. Aroca PR. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Journal of diabetes and its complications*. 18(4):211-5, 2004 Jul-Aug
204. Scot E. Moss; MA, Ronald Klein, MD, MPH, Barbara E.K. Klein. Alcohol Consumption and the Prevalence of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1992; 99: 926-932.
205. Scot E. Moss, MA, Ronald Klein, MD, MPH, Barbara E.K. Klein, MD. The 14-year Incidence of Visual Loss in a Diabetic Population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
206. Donald S. Fong, Frederick L. Ferris III, Matthew D. Davis, E. Chew. Causes of severe Visual Loss in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study: ETDRS Report N° 24. *American Journal of Ophthalmology* 1999; 127 n°2 : 137-141.
207. Klein R. Lee KE. et al. The 25 – year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 117(1):63 – 70, 2010 Jan.
208. Bouchi R. Babazono T. et al. Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 27(5):538 – 43, 2010 May.
209. Aguilar D. Hallman DM. Piller JB. Klein BE. et al. Adverse association between diabetic retinopathy and cardiac structure and function. *American Heart Journal*. 157(3):563 – 8, 2009 Mar.
210. Malecki MT. et al. Retinopathy in Type 2 diabetes mellitus is associated with increased Intima-media thickness and endothelial dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*. 38(12):925-30, 2008 Dec
211. Mishra TK. Rath PK. Et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction and their relationship with microvascular complications in normotensive, asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*. 60(6):548 – 53, 2008 Nov – Dec.
212. Wong TY. et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the Multi-ethnic study of atherosclerosis *American Journal of Epidemiology*. 167(1):51-8, 2008 Jan 1.
213. Wong T. et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *Jama*. 293 (1):63-69, January 5, 2005.

214. Brazionis L. et al. Plasminogen activator inhibitor – 1 (PAI – 1) activity and retinal vascular calibre in type 2 diabetes. *Diabetes research and Clinical Practise*. 87(2):192 – 9, 2010 Feb.
215. Kaushik S. Wang JJ. Wong TY. Flood Victoria. et al. Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality. *Stroke*. 40(1):206 – 12, 2009.
216. Rajala U. et al. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual Impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* .23(7):957-61, 2000 Jul.
217. Klein B. et al Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular Characteristics in type 1 diabetes: WESDR. *Archives of Internal Medicine*. 164(17):1917-1924, Sep 27, 2004
218. Datta S. et al. Ocular and cardiovascular autonomic function in diabetic patients with varying severity of retinopathy. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*.49(2):171-8,2000Ap
219. Bilal N. Erdogan M. OzbeK M. et al. Increasing severity of cardiac autonomic neuropathy is associated with increasing prevalence of nephropathy, and peripheral neuropathy in Turkish tipe 2 diabetics. *Journal of Diabetes and its complications*. 22(3):181 – 5, 2008 May – Jun.
220. Lu B. Yang Z. Wang M. et al. High prevalence of diabetic neuropathy in population – based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 88(3): 289 – 94, 2010 Jun.
221. Morten Charles. Sabita S. Soedamah – Muthu, Solomon Tesfaye. Et al. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes. The EURODIAB prospective Complications Study. *Diabetes Care* December 2010 33:2648 – 2653.
222. Kärvested L. Mártensson E. Grill V. et al. Peripheral sensory neuropathy associates with micro – or macroangiopathy: results from a population – based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care*. 32(2):317 – 22,2009 Feb.
223. William C. Kowler, M.D., MPH, Peter H, Bennet, MB. Increased Incidence of Retinopathy in Diabetics With Eleveved Blood Pressure. A six-year Follow-up Study in Pima Indians. *The New England Journal of Medicine* 1980; 302 n° 12: 645-650.
224. Schmieder RE. Martin S. et al. Angiotensin blockade to reduce microvascular damage in diabetes mellitus. *Deutsches Arrzteblattatt International*. 106(34 – 35):556 – 62, 2009 Aug.
225. Steckelings UM et al. The envolving story of the RAAS in Hypertension, diabetes and CV disease: moving from macrovascular to microvascular targets. *Fundamentos and Clinical Pharmacology*. 23(6):693 – 703, 2009 Dec.
226. Wilkinson – Berka JL. Miller AG. Fletcher EL. Prorenin and the (pro)rennin receptor: do they have a pathogenic role in the retina. *Frontiers in Bioscience*. 2:1054 – 64, 2010.
227. Wang J. Xu X. et al. Muller cell – derived VEGF is essential for diabetes – induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*. 59(9): 2297 – 305, 2010 Sep.
228. Sjolie AK. Chaturvedi N. Fuller J. Effect of lisinipril on progression of retinopathy and Microalbuminuria in normotensive subjects with insulin-dependent Diabetes mellitus. *Ugeskrift for Laeger*. 161(7): 949-52, 1999 Feb 15.
229. Pradhan R. Fong D. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition for the treatment of Moderate to severe diabetic retinopathy in normotensive Type 2 Diabetic patients. A pilot study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 16 (6):377-81, 2002 Nov.
230. Khamseh ME. Safarnejad B. Baradaran HR. The effect of captopril on progression of retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 11(11): 7111 – 5, 2009 Nov
231. Silva KC. Rosales MA. Et al. Reduction of inducible nitric oxide synthase via angiotensin receptor blocker prevents the oxidative retinal damage in diabetic hypertensive rats. *Current Eye Research*. 35(6):519 – 28, 2010 Jun.

232. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. DIRECT Programme Study Group. *Lancet*. 372(9647):1385 – 93, 2008 Oct 18.
233. Phipps JA, Clermont AC, Sinha S, et al. Plasma kallikrein mediates angiotensin II type 1 receptor – stimulated retinal vascular permeability. *Hypertension*. 53(2):175 – 81, 2009 Feb.
234. Wago T, Yoshimoto T, et al. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. *Hypertension Research – Clinical and Experimental*. 33(8): 796 – 801, 2010 Aug.
235. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Differential effects of candesartan y olmesartan on adipose tissue activity biomarkers in type II diabetic hypertensive patients. *Hypertension Research – Clinical and Experimental*. 33(8):790 – 5, 2010 Aug.
236. Silva KC, Rosales MA, Biswas Sk, et al. Diabetic retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial oxidative stress and is improved by an angiotensin receptor blocker in a model combining hypertension and diabetes. *Diabetes*. 58(6):1382 – 90, 1009 Jun.
237. McGill JB. Improving microvascular outcomes in patients with diabetes through management of hypertension. *Postgraduate Medicine*. 121(2):89 – 101, 2009 Mar.
238. Falciani M, et al. Effects of Nebivolol on human platelet aggregation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 38(6):922-929, Dec 2001.
239. Leal EC, J Voabil P, et al. Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cell induced by diabetes. et al. *Diabetes*. 59(10):2637 – 45, 2010 Oct.
240. Ribeiro ML, Seres AL, Carneiro AM, Et al. Effect of calcium dobesilate on progresión of early diabetic retinopathy: a randomised double – blind study. *Graefes Archive for clinical and Experimental Ophthalmology*. 224(12): 1591 – 600, 2006 Dec.
241. Chatterjee PR, Bhaduri G. The efficacy of topical administration of brimonidine to reduce ischaemia in the very early stage of diabetic retinopathy in good controlled tipe – 2 diabetes mellitas. *Journal of the indian Medical Association*. 102(12): 724 – 5, 729, 2004 Dec.
242. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. Abu El – Asrar AM, Al – Mezaine HS. *Discovery Medicine*. 9(47):363 – 73, 2010 Apr.
243. Wrigh WS, Messina JE, Harris NR. Attenuation of diabetes – induced retinal vasoconstriction by a thromboxane receptor antagonist. *Experimental Eye Research*. 88(1):106 – 12, 2009 Jan.
244. Thompson, David M.; Begg, Iain; Harris, Claire; et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell Transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation*. 85 (10): 1400-1405, May 27, 2008.
245. Sfikakis pp, Grigoropoulos V, et al. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double – blind, placebo – controlled, crossover, 32 – week study. *Diabetes Care*. 33(7): 1523 – 8, 2010 Jul.
246. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Pyngnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopatý. Steigerwalt R, Belcaro G, Cesarone MR, et al. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 25(6):537 – 40, 2009 Dec.
247. Yamagishi SI, Okuda S. Anti – vasopermeability effects of PEDF in retinal – renal disorders. Ueda S. *Current Molecular Medicine*. 10(3): 279 – 83, 2010 Apr.
248. Yamagishi S, Matsui T, et al. Pigment epithelium – derived factor (PEDF): its potential therapeutic implication in diabetic vascular complications. *Current Drug Targets*. 9(11): 1025 – 9, 2008 Nov.
249. Kim JH, Yu YS, et al. Protective effect of clusterin on blood – retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 51(3):1659 – 65, 2010 Mar.
250. Plasma Kallikrein and diabetic macular edema. Feener EP. *Current Diabetes Reports*. 10(4):270 – 5, 2010 Aug.

251. Julius Sagel, J.A. Colwell, et al. Increased platelet aggregation in early Diabetes Mellitus. *Annals of internal Medicine* 82: 773-738, 1975.
252. Esmatjes, M Maseras, M. Gallego. Effect of treatment with an inhibitor of platelet aggregation on the evolution of background reinopathy: 2 years of follow-up. *Diabet Research and Clinical Practice*. 7 (1989) 285-291.
253. Ishibashi, K. Tanaka et al. Platelet Agregation and Coagulation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in Rats. *Diabetes*, Vol 30. July 1981.
254. D. Boeri, M. Maiello, M. Lorenzi. Increased prevalence of Microthromboses in Retinal Capillaries of Diabetic Individuals. *Diabetes*, Vol. 50, June 2001.

* Los artículos 251 – 254, sí como los nº 22,34,51,55,180, forman parte de la bibliografía de la tabla – 1,(pag 18).

GLOSARIO TERMINOLÓGICO

AAS: ácido acetil salicílico
AA: ácido araquidónico
ArV: arrosamiento venoso
AV: agudeza visual
BRB: barrera hematorretiniana
CAR: alto riesgo referido a la retinopatía ó cardiopatía según contexto
CRAE: valor promedio diámetro arteriolar retiniano
CRVE: valor promedio diámetro venular retiniano
COX – 2: vía ciclooxigenasa – 2
DM: Diabetes Mellitus
EM: Edema macular
EMCS: Edema macular clínicamente significativo
GR: Góbulos rojos
HTº: Hematocrito
Hb: Hemoglobina
Índice HOMA: estimación indirecta de la resistencia a insulina
IC: índice de confianza
IT: Tratamiento insulina
Ma ó Mas: microaneurismas
Mets: síndrome metabólico
NVD: neovasos disco ó a < 1 diámetro de papila de disco óptico
NVE: neovasos extrapapilares ó a > 1 diámetro de papila de disco óptico
OH: oftalmólogo hospitalario
OR: Odd ratio
OS: oftalmólogo encargado del seguimiento
RDP: retinopatía diabética proliferativa
RDNP: retinopatía diabética no proliferativa
T2MD: diabetes mellitus tipo 2 (T1MD: diabetes mellitus tipo 1)
TA: tensión arterial
UAE: excreción urinaria de albúmina.
Variable seguida de – 1: Indica variable medida en el seguimiento.

