

Yolanda Blasco Lamarca

La retinopatía diabética como  
predictor de morbi-mortalidad  
cardiovascular en pacientes con  
diabetes mellitus tipo 2 en un área  
de 70.000 habitantes de nuestra  
comunidad

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio  
Faure Nogueras, Eduardo

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

LA RETINOPATÍA DIABÉTICA COMO PREDICTOR  
DE MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
UN ÁREA DE 70.000 HABITANTES DE NUESTRA  
COMUNIDAD

Autor

Yolanda Blasco Lamarca

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio  
Faure Nogueras, Eduardo

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2013



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**



**LA RETINOPATÍA DIABÉTICA COMO PREDICTOR DE  
MORBI-MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN UN  
AREA DE 70000 HABITANTES DE NUESTRA  
COMUNIDAD**

TESIS DOCTORAL POR LA LICENCIADA EN MEDICINA Y  
CIRUGÍA:

**D<sup>a</sup>. YOLANDA BLASCO LAMARCA**

DIRECTORES DE TESIS:

**Prof. Dr. D. Eduardo Faure Nogueras**

**Dr. D. José Antonio Gimeno Orna**

**D. EDUARDO FAURE NOGUERAS**, Profesor Titular de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**CERTIFICA:** Que D<sup>a</sup> YOLANDA BLASCO LAMARCA ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral “La retinopatía diabética como predictor de morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en un área de 70000 habitantes de nuestra comunidad”.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Octubre de dos mil doce.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Octubre de dos mil doce.

Fdo.: Dr. D. Eduardo Faure Noguerras

**D. JOSE ANTONIO GIMENO ORNA**, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza

**CERTIFICA:** Que D<sup>a</sup> YOLANDA BLASCO LAMARCA ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral “La retinopatía diabética como predictor de morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en un área de 70000 habitantes de nuestra comunidad”.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Octubre de dos mil doce.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Octubre de dos mil doce.

Fdo.: Dr. D. J. Antonio Gimeno Orna

## **AGRADECIMIENTOS:**

Es obligado comenzar esta Tesis Doctoral reconociendo y agradeciendo el apoyo y la colaboración de las personas cuyo esfuerzo común ha contribuido a la culminación de este trabajo.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Prof. Dr. D. Eduardo Faure Nogueras, mi gran maestro en el mundo de la Endocrinología, por prestar su experiencia y conocimientos en mi formación y por el apoyo en el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. José Antonio Gimeno Orna, sin cuya infinita paciencia, confianza y esfuerzo, este proyecto no hubiera podido hacerse realidad.

A mi querida compañera y amiga, la Dra. Belén Campos Gutierrez, con quien he compartido tantas horas de esfuerzo y trabajo en la realización de esta Tesis.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Lozano Blesa y al Servicio de Endocrinología del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida a quien debo mi formación médica e investigadora, en especial a la Dra. M<sup>a</sup> Antonia Sancho por su apoyo y confianza en mí.

Al personal del hospital de Alcañiz, especialmente al servicio de documentación por su colaboración desinteresada en el préstamo de historias clínicas

Y por último, pero no menos importante, dar las gracias a mi familia porque les debo los mejores momentos de mi vida. A mis hermanos, Carlos y Conchi, porque siempre han estado a mi lado tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mi marido, León, por su paciencia, apoyo y ánimo durante el desarrollo de este trabajo y por compartir conmigo la aventura de la vida.

Pero mi mayor agradecimiento se lo debo a mis padres, por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de mi vida, y por enseñarme a luchar por lo que quiero.

A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS POR ORDEN ALFABÉTICO**

- **ACV:** accidente cerebrovascular
- **ADA:** American Diabetes Association (Asociación Americana de Diabetes)
- **ADO:** antidiabético oral
- **AGE:** advanced glycosilation end products
- **AIT:** accidente isquémico transitorio
- **BICI:** bomba infusión continua de insulina
- **CI:** cardiopatía isquémica.
- **CT:** colesterol total
- **CV:** cardiovascular
- **DCCT:** Diabetes Control and Complications Trial
- **DE:** desviación estándar
- **DL:** dislipemia
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **Dp:** dioptría
- **EAP:** enfermedad arterial periférica
- **EC:** ensayo clínico
- **ECV:** enfermedad cardiovascular
- **EDIC:** Diabetes Interventions and Complications
- **ERFC:** Emerging Risk Factors Collaboration
- **ETDRS:** early treatment diabetic retinopathy study
- **FG:** filtrado glomerular
- **FO:** fondo de ojo
- **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular
- **GPA:** glucosa plasmática en ayunas
- **GFAT:** glutamina fructosa-6 fosfato amidotransferasa
- **gr:** gramo
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- **HR:** hazard ratio
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IA:** incidencia acumulada
- **IAM:** infarto agudo de miocardio



- **IC:** intervalo de confianza
- **IECA:** inhibidor del enzima convertidora de la angiotensiona
- **IMC:** índice de masa corporal
- **IFG:** intolerance fasting glucose (intolerancia a la glucosa plasmática)
- **JNC:** Joint National Committee
- **mcgr/min:** microgramos/minuto
- **mgr/dl:** miligramo/decilitro
- **mm:** milimetro
- **mmHg:** milímetros de mercurio
- **mmol/l:** milimoles/litro
- **NADPH:** nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- **ND:** nefropatía diabética
- **NGSP:** National Glycohemoglobin Standarization Program
- **NHANES:** National Health and Nutrition examination survey
- **nm:** nanomoles
- **OMS:** organización mundial de la salud
- **OR:** Odd ratio
- **PAD:** presión arterial diastólica
- **PAI:** inhibidor del activador del plasminógeno
- **PAS:** presión arterial sistólica
- **PKC:** proteincinasa C
- **RD:** retinopatía diabética
- **ROS:** radical superóxido
- **RR:** riesgo relativo
- **SOG:** sobrecarga oral de glucosa
- **SU:** sulfonilureas
- **TEAU:** tasa de excreción de albúmina urinaria
- **TG:** triglicéridos
- **TGF:** factor de crecimiento transformante
- **TTOG:** test de tolerancia oral a la glucosa
- **UDP:** uridina difosfato
- **UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study
- **VS:** versus





---

I.4.5.Otros mecanismos implicados en la enfermedad vascular diabética .....	47
I.4.5.1. Hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina .....	47
I.4.5.2. Alteraciones de la hemostasia.....	48
I.4.5.3. Alteraciones en las lipoproteínas .....	48
I.4.5.4. Enfermedad renal crónica (ERC) .....	49
I.4.5.5. Retinopatía diabética.....	50
<b>II. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
<b>II.1. Selección de la muestra.....</b>	<b>53</b>
<b>II.2. Variables independientes.....</b>	<b>53</b>
II.2.1. Prevalencia de enfermedad cardiovascular.....	53
II.2.2. Variables independientes clínicas.....	54
II.2.3. Variables independientes bioquímicas.....	55
II.2.4. Otras variables independientes generadas.....	56
<b>II.3. Métodos de determinación de los parámetros bioquímicos.....</b>	<b>60</b>
II.3.1. Métodos analíticos.....	60
<b>II.4. Variables dependientes.....</b>	<b>70</b>
II.4.1. Eventos cardiovasculares incidentes.....	70
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>72</b>
<b>III.1. Descripción general de la muestra .....</b>	<b>73</b>
III.1.1. Datos generales y analíticos .....	73
III.1.2. Prevalencia de tabaquismo .....	75
III.1.3. Prevalencia de hipertensión .....	75
III.1.4. Prevalencia de retinopatía .....	76
III.1.5. Prevalencia de nefropatía .....	76
III.1.6. Prevalencia de enfermedad cardiovascular .....	77

---

<b>III.2. Características de los pacientes según la aparición de eventos vasculares.....</b>	<b>78</b>
III.2.1. Datos generales .....	78
III.2.2. Eventos vasculares según el sexo.....	80
III.2.3. Eventos vasculares según la edad.....	80
III.2.4. Eventos vasculares según el tiempo de evolución de la diabetes y la Hba1c.....	81
III.2.5. Eventos vasculares según el tratamiento.....	81
<b>III.3. Contribución de los factores de riesgo clásicos a la incidencia de eventos vasculares.....</b>	<b>82</b>
<b>III.4. Eventos vasculares según la presencia de enfermedad vascular previa.....</b>	<b>84</b>
<b>III.5. Eventos vasculares según la tasa de excreción de albúmina en orina y la función renal.....</b>	<b>85</b>
<b>III.6. Eventos vasculares según el fondo de ojo inicial.....</b>	<b>86</b>
<b>III.7. Características de los pacientes según el fondo de ojo inicial.....</b>	<b>87</b>
III.7.1. Descripción general.....	87
<b>III.8. Relación entre HTA y tabaquismo y fondo de ojo... ..</b>	<b>90</b>
<b>III.9. Relación entre la enfermedad renal y el fondo de ojo.....</b>	<b>90</b>
<b>III.10. Relación entre el fondo de ojo y la macroangiopatía inicial.....</b>	<b>91</b>
<b>III.11. Curvas de supervivencia libre de eventos según el fondo de ojo inicial.....</b>	<b>93</b>
<b>III.12. Modelos de Cox para predecir la aparición de eventos vasculares.....</b>	<b>103</b>

---

III.13. Modelos de Cox para evaluar la contribución independiente de la retinopatía a la aparición de eventos vasculares.....	104
III.14. Función de riesgo de la aparición de eventos vasculares según el fondo de ojo inicial.....	108
<b>IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>110</b>
IV.1. Resumen de los principales hallazgos.....	113
IV.2. Influencia de la HbA1c sobre el riesgo de eventos: comparación con los estudios de cohortes (variables de ajuste con cada uno de ellos).....	114
IV.3. Relevancia de la retinopatía: comparación con otros estudios.....	118
IV.4. Importancia de la memoria metabólica.....	133
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>137</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>



## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:**

El descubrimiento de la insulina en 1921 marcó un hito en el tratamiento de los pacientes diabéticos. La supervivencia que hasta ese momento estaba limitada a unas semanas o meses tras el diagnóstico, comenzó a prolongarse. Como resultado de la mayor supervivencia emergieron las complicaciones crónicas desconocidas hasta ese momento.

A partir de la década de los 40 se inició una búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de estas complicaciones. Así mismo, empezaron a desarrollarse estudios, epidemiológicos y de intervención, que continúan siendo de máximo interés en la actualidad.

Las complicaciones microangiopáticas fueron las primeras en describirse. Los datos obtenidos en modelos clínicos y en animales indicaban que la hiperglucemia crónica es el factor central que desencadena todos los tipos de microangiopatía diabética.

El estudio DETECT-2 demostró la relación causal entre retinopatía diabética e hiperglucemia crónica; el Finnish Diabetes Register entre el grado de control glucémico y la progresión a insuficiencia renal crónica y el estudio clásico de Pirart llevado a cabo en los años 60 confirmó una mayor prevalencia de neuropatía en los pacientes con peor control metabólico.

Sin embargo, no fue hasta la década de los 70 cuando comenzaron a realizarse los primeros estudios prospectivos. El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) realizado en pacientes con DM1 y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en pacientes con DM2, demostraron que el control estricto de la glucemia es capaz de reducir drásticamente la aparición de complicaciones. El estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) fue más allá y demostró que el efecto beneficioso del tratamiento intensivo persiste al menos durante 12 años.



El auge de las enfermedades cardiovasculares (ECV) a partir de la década de los 80 y la aparición prematura de enfermedad macrovascular en los pacientes diabéticos, motivó el desarrollo de estudios de intervención para valorar dicha asociación.

Los datos del UKPDS demostraron que la hiperglucemia no es tan determinante de enfermedad macrovascular como de enfermedad microvascular. Así, en el caso de la microangiopatía el riesgo se incrementa casi 10 veces a medida que la HbA1c aumenta desde 5,5% hasta 9,5%, mientras que para el mismo intervalo la enfermedad macrovascular aumenta sólo dos veces. Al finalizar el estudio DCCT el número de eventos macrovasculares era casi el doble en el grupo de tratamiento convencional, comparado con el grupo de tratamiento intensivo, pero la diferencia no era significativa.

Fue necesario un seguimiento más prolongado de los pacientes para demostrar el beneficio del control glucémico intensivo sobre la enfermedad cardiovascular. Así los estudios UPKDS-follow up y el EDIC, demostraron que el control glucémico sostenido (durante al menos 10 años) sí que es beneficioso en la reducción de la enfermedad macroangiopática. Este efecto se ha definido como “memoria metabólica”.

Se ha demostrado que la RD es la complicación más específica de la diabetes mellitus. Su aparición y posterior progresión es un excelente marcador de la carga glucémica a la que ha estado sometido el paciente. Por todo ello se ha evaluado su papel como predictor de mortalidad y de eventos CV.

Numerosos estudios epidemiológicos y de intervención han intentado demostrar una asociación entre RD y un incremento de la mortalidad por cualquier causa y del riesgo de eventos cardiovasculares.

A nivel internacional, a excepción del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, la mayoría de los estudios no realizan un seguimiento prolongado (superior a 10 años) ni incluyen en el análisis multivariante el filtrado glomerular y la tasa de excreción urinaria de albúmina.

En nuestro país sólo el estudio de Rius et al, ha evaluado esta asociación pero en un número muy inferior de pacientes comparado con nuestro estudio y durante un tiempo de seguimiento inferior.

Si nos referimos a nuestra Comunidad Autónoma, no existe ningún estudio que aporte datos de enfermedad cardiovascular en los pacientes con Diabetes Mellitus.

Con nuestro trabajo de investigación hemos pretendido alcanzar los siguientes objetivos:

1. Describir la incidencia de eventos cardiovasculares en un seguimiento a largo plazo de 463 pacientes con DM2 de nuestra comunidad.
2. Evaluar el papel de la RD (no proliferativa y proliferativa) como predictor de morbi-mortalidad cardiovascular.
3. Detectar otros predictores de enfermedad CV en nuestra población.
4. Determinar si mediante una única prueba diagnóstica como es la exploración del fondo de ojo podemos identificar pacientes con alto riesgo de sufrir eventos vasculares fatales y no fatales.

# I. INTRODUCCIÓN

## **I.1. PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS:**

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia producida por defectos en la secreción de la insulina, en la acción de la misma o en ambas.

La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con la disfunción y el fallo de varios órganos, especialmente de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los grandes vasos<sup>1,2,3</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye el 90-95% de todos los tipos de diabetes. Se trata de un síndrome hiperglucémico heterogéneo fenogenotípicamente que se acompaña con frecuencia de obesidad (abdominal) y que puede permanecer sin diagnosticar durante años.

La prevalencia mundial de la DM está aumentando<sup>4</sup> debido fundamentalmente a dos factores: al cambio en los hábitos dietéticos de la población y al envejecimiento.

Un estudio publicado en julio del 2011<sup>5</sup> evaluó este incremento. Dicho estudio incluía 2,7 millones de participantes adultos procedentes de 370 países. Concluía que entre 1980 y 2008 (según los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>6</sup>) la prevalencia mundial de la diabetes aumentó del 8,3% al 9,8 % en varones y del 7,5% al 9,2% en mujeres. En cifras absolutas el número de diabéticos pasó de 153 millones a 347.

Las previsiones actuales de la OMS para el 2030<sup>7</sup> alcanzan los 439 millones.

Los datos proporcionados por los estudios epidemiológicos son fundamentales para conocer la magnitud del problema y poder racionalizar los recursos sanitarios. Con frecuencia se utilizan cifras sobre la prevalencia en Estados Unidos o en países anglosajones. Sin embargo para conocer la magnitud en nuestro medio, es fundamental conocer los datos epidemiológicos de nuestra población.

Existen diversos estudios de prevalencia de la DM2 en España, realizados por las distintas comunidades autónomas. A pesar de que las cifras varían entre el 6 y el 18%<sup>8</sup> por las diferencias metodológicas entre ellos, todos observan un aumento progresivo en la prevalencia<sup>9</sup>. La mayoría coinciden en una prevalencia entre el 10-15% y una proporción de DM conocida frente a la ignorada de 1/1. De estos pacientes el 90%

corresponde a diabéticos tipo 2 y el 10% restante a diabéticos tipo 1 (Albert Cuñat, 2001)<sup>10</sup>.

El estudio más relevante en nuestra comunidad autónoma<sup>11</sup> se publicó en 1996 y demostró una prevalencia del 6,1% (3,1% conocida y 3% ignorada). El estudio más reciente en España, el Diabetes Study, publicado en Julio de 2011 demostró una prevalencia de DM2, ajustada por edad y sexo, del 13,8% (95% IC 12,8-15,7%). Casi en la mitad de los casos la diabetes era desconocida: 6,0% (95% IC 5,4%-6,7%).<sup>12</sup>

La importancia de la DM radica en que su presencia duplica el riesgo de enfermedades vasculares. Además existe una evidencia creciente de que también se asocia a un incremento del riesgo de patologías no vasculares, como determinados cánceres, infecciones y lesiones en la piel<sup>13,14</sup>.

## **I.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DM:**

Los criterios diagnósticos de la DM están estrechamente ligados a la aparición de complicaciones microangiopáticas, especialmente la RD<sup>15,16</sup>.

En 1979 el National Diabetes Data Group basándose en la relación entre los niveles de glucemia y los síntomas de diabetes estableció los criterios clásicos que estuvieron vigentes durante aproximadamente 20 años.

En 1997, el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus analizó la relación entre los niveles de glucemia y la prevalencia de RD en tres poblaciones poco relacionadas genéticamente (los Indios Pima, pacientes del estudio Egipcio, y pacientes del NHANES III (National health and Nutrition examination survey)). Los valores a partir de los cuales la prevalencia aumentaba eran parecidos en todos ellos y se encontraban por debajo de los valores considerados diagnósticos hasta ese momento. En base a esos resultados se redujo el criterio diagnóstico de 140 a 126 mgr/dl<sup>17</sup>.

Como resultado de lo anterior, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) propusieron criterios diagnósticos para la DM basándose en las siguientes premisas:

- 1) la glucosa plasmática en ayunas (GPA): en 1997 la OMS<sup>18</sup> recomendó reducir el umbral de glucemia basal de 140 a 126 mgr/dl para el diagnóstico de diabetes, manteniendo la cifra  $\geq 200$  mgr/dl a las 2 horas tras una SOG con 75 grs de glucosa y la glucemia  $\geq 200$  mgr/dl al azar en presencia de síntomas de diabetes. En ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, el diagnóstico se debe confirmar repitiendo el estudio en un día distinto.
- 2) la hemoglobina glicada (Hba1c). La Hba1c se utiliza como un marcador de hiperglucemia crónica, reflejando los niveles de los 2-3 meses previos. En una reunión del comité internacional de expertos<sup>19</sup>, en 2009, tras una revisión de la evidencia epidemiológica establecida y emergente, se recomendó incluir el uso de la Hba1c en el diagnóstico de diabetes. Se decidió un punto de corte de 6,5%, ya que éste se asocia con un punto de inflexión en la prevalencia de la RD (como ocurre con la glucosa en ayunas y tras SOG).

Para que la Hba1c pueda ser utilizada como test diagnóstico es necesaria su determinación con el método certificado por el National Glycohemoglobin Standarization Program (NGSP)

### **Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus<sup>20</sup>:**

<i>Table 3—Criteria for the diagnosis of diabetes</i>
A1C $\geq 6.5\%$ . The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
FPG $\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h plasma glucose $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/l).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1–3 should be confirmed by repeat testing.

### **I.3. IMPORTANCIA DE LA DM:**

La DM es una patología con una alta prevalencia en nuestro medio, como ya hemos visto (aproximadamente el 13,8%) que se asocia a un porcentaje elevado de complicaciones médicas (hasta un 50% de los pacientes presentarán complicaciones como el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV), la enfermedad renal terminal, la retinopatía diabética o las úlceras diabéticas, a lo largo de su evolución).

Estas complicaciones suponen un elevado coste, calculado en algunos países como USA del 14% del gasto sanitario. En España, según un estudio publicado<sup>21</sup> en 2004, entre el 6,3 y el 7,4% del presupuesto de nuestro sistema Nacional de Salud se dedicó a la atención de los pacientes diabéticos. Su coste anual es casi el doble que el de los pacientes que no la padecen, debido al tratamiento y al control de las enfermedades cardiovasculares<sup>22</sup>. Además la DM genera otros costes indirectos como un aumento del absentismo laboral y una disminución de la productividad.<sup>23</sup>

Las **complicaciones crónicas** asociadas a la DM se pueden dividir en vasculares y no vasculares. A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopáticas (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopáticas (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad vascular cerebral). Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como las neoplasias, las infecciones y las afecciones de la piel.

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con la duración de la hiperglucemia y suelen hacerse evidentes en la segunda década de la enfermedad. Como la DM 2 cursa con un periodo prolongado de hiperglucemia asintomática, en muchos pacientes las complicaciones están ya presentes en el momento del diagnóstico.

La prevalencia global de complicaciones crónicas en el ESTUDIO UKPDS fue del 30% en el momento del diagnóstico (estando presente la retinopatía en el 35% de los casos, la neuropatía en el 66%, la enfermedad cardiaca en el 34% y la enfermedad arterial periférica en el 37%). Esto era consecuencia de una hiperglucemia latente durante los años previos, unida a la confluencia de otros factores de riesgo cardiovasculares en este período prediabético<sup>24,25,26</sup>.

## **I.4. COMPLICACIONES DE LA DM:**

### **I.4.1. COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS:**

La asociación causal entre el control glucémico y el desarrollo y la progresión de complicaciones microvasculares en la DM se ha demostrado tanto en estudios epidemiológicos como de intervención.

Los estudios EPIDEMIOLÓGICOS sugieren que la nefropatía y la retinopatía son más frecuentes en pacientes con mal control crónico<sup>27,28,29</sup>. Aunque el riesgo de desarrollar complicaciones es mayor si la HbA1c es superior al 12%, este riesgo está incrementado para cualquier valor por encima de la normalidad<sup>30</sup>.

#### **I.4.1.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD):**

##### **I.4.1.1.1. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA RELACIÓN ENTRE RD E HIPERGLUCEMIA:**

El estudio epidemiológico más importante en la valoración de la RD es el proyecto internacional **DETECT-2**. Dicho proyecto surgió con el objeto de evaluar la relación entre la RD y el control glucémico.

Se incluyeron 44623 participantes, procedentes de las bases de datos de 9 estudios previos<sup>31</sup>. El elevado número de participantes proporcionaba poder estadístico para un examen más detallado del umbral glucémico asociado a la retinopatía específica de la DM (moderada no proliferativa y severa).

Todos los participantes incluidos tenían una exploración previa del FO cuya distribución era la siguiente: 1589 tenían RD mínima, 762 leve, 430 moderada, 50 severa no proliferativa y 171 RD proliferativa.

Respecto a los niveles de glucemia y de HbA1c: la glucosa plasmática en ayunas (GPA) se midió en 41334 participantes, la glucosa tras SOG (2hPG) en 21334 y la HbA1c en 27933.



Las ventajas de este estudio respecto a los previos son el elevado número de individuos que permite:

- Asociar un umbral glucémico a diferentes grados de retinopatía, lo que es más específico de hiperglucemia.
- Construir 20 intervalos según la distribución de glucemia y la HbA1c (intervalos de 9 mgr/dl para la glucemia y 0,5% para la HbA1c), lo que discrimina mejor el punto de corte a partir del cual se incrementa la RD.

5 de los 9 estudios incluidos valoraron los 3 parámetros de control glucémico: la GPA, la 2hPG y la HbA1c:

- El estudio **AusDiab**<sup>32</sup> (**Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study**) valoró la relación de estos 3 parámetros con la presencia de RD y de microalbuminuria. Se incluyeron 2182 pacientes y se dividieron en deciles de glucemia.

La prevalencia de RD en los primeros 8 deciles de GPA y de HbA1c fue de 7,2 y de 6,6% y en los primeros 9 deciles tras la SOG de 6,3%. Por encima de estos niveles, la prevalencia se incrementaba hasta alcanzar el 18,6% en los 2 deciles superiores de GPA, el 21,3% en los 2 deciles de HbA1c y el 10,9% en el decil más elevado tras la SOG.

La conclusión fue que el umbral para el incremento de la prevalencia de la RD fue de 127 mgr/dl para la GPA, de 6,1% para la HbA1c y de 235mgr/dl tras la SOG. En el caso de la microalbuminuria, el umbral era menos marcado y el aumento más progresivo.

- El estudio **CURES**<sup>33</sup> (**Chennai Urban Rural Epidemiology Study**) valoró en 1736 pacientes con DM2 los factores de riesgo para la RD.

Los niveles de HbA1c, la duración de la DM, la macroalbuminuria y el tratamiento con insulina fueron factores de riesgo independientes para la severidad de la RD.

El riesgo de desarrollar RD fue 7,7 veces superior al comparar el cuarto cuartil con el primero de glucosa plasmática postprandial y de 4,2 veces para la GPA.

- En el **Hiroshima Study**<sup>34</sup> se incluyeron 12208 pacientes sometidos a un TTOG entre 1965 y 1997.  
La prevalencia de RD estaba elevada de forma significativa en aquellos con GPA  $\geq 126$  mgr/dl y aquellos con glucemia  $\geq 198$  mgr/dl tras la SOG.  
La incidencia de RD era de 15-30/10000 personas-año en el grupo con GPA  $< 126$  mgr/dl; de 69 en el grupo con GPA entre 126-139 mgr/dl y de 139 en el grupo con GPA entre 140-199 mgr/dl.  
Los pacientes fueron clasificados además según el resultado tras la SOG en 2 grupos:  $< 200$  mgr/dl o  $\geq 200$  mgr/dl. Incluso con la misma GPA, la incidencia era 2-3 veces superior en el grupo con glucosa  $\geq 200$  mgr/dl tras la SOG, indicando que la glucosa tras SOG se asociaba con la incidencia de retinopatía.  
Concluyen, que tanto la GBA de 126 mgr, como la glucosa  $\geq 200$  mgr/dl tras la SOG son parámetros apropiados para el diagnóstico de DM.
  
- El estudio **NHANES III**<sup>35</sup> encontró una prevalencia y severidad mayor de RD en la población negra y en hispanos que en blancos.  
Esta diferencia se mantenía significativa tras el ajuste multivariante (duración de la DM, nivel de HbA1c, tratamiento con insulina o ADO y PAS).  
En el caso de la población negra (pero no en el caso de la hispana), esta mayor prevalencia se podría atribuir a un mayor número de factores de riesgo para la RD.
  
- El **Pima Indian Study**<sup>36</sup> comparaba la capacidad de la SOG, la GPA y la HbA1c en predecir las complicaciones microvasculares en la DM 2.  
Se trata de un estudio transversal, que incluye 960 pacientes. Los puntos de corte de glucemia predictores de la presencia de retinopatía fueron de 167 mgr/dl para la GBA, de 226 mgr/dl tras la SOG y de 7,8% para la HbA1c ( $p < 0,0001$ ). En el caso de la prevalencia, la glucosa tras la SOG fue mejor predictor que la GBA ( $p < 0,05$ ).

En otros 2 estudios se valoró solo la GPA:

- 981 pacientes del estudio **ARIC**<sup>37</sup> fueron sometidos a una valoración oftalmológica en la tercera evaluación (realizada entre 1993 y 1995) y en la cuarta (realizada en 1996).

La incidencia se definió como la aparición de retinopatía entre el tercer y cuarto examen y la prevalencia como el número de pacientes con retinopatía tanto en el tercer como en el cuarto examen.

La incidencia de cualquier tipo de retinopatía fue de 3,8% y la prevalencia de 7,7%.

Entre pacientes sin diabetes, la incidencia era de 2,9% y la prevalencia de 4,3%. La incidencia de retinopatía no diabética se asoció a cifras mayores de presión arterial media y de glucosa en ayunas.

Entre las personas con diabetes, la incidencia fue de 10,1% y la prevalencia de 27,2%.

Se concluía que los signos de retinopatía son frecuentes en pacientes de edad media, incluso en aquellos sin DM. La HTA y la hiperglucemia en ayunas son factores de riesgo para la incidencia de retinopatía.

- En el estudio **BMES**<sup>38</sup> (**the Blue Mountains Eye Study**) se valoró el FO a 3654 participantes, un 7% de los cuales eran diabéticos.

Se encontraron signos de RD en el 2,3%. Tras el ajuste para edad, sexo y duración de la DM, los niveles más elevados de glucemia se asociaron con el hallazgo de RD moderada a severa (niveles 4-7 en la clasificación de Wisconsin).

El estudio **SiMES**<sup>39</sup> (**the Singapore Malay Eye Study**) valoró solo la HbA1c. Se incluyeron 3261 participantes, 757 (23,1%) de los cuales presentaban DM y valoración del FO.

La prevalencia global de RD en pacientes con DM fue del 35%.

En el análisis multivariante los factores predictores de RD, fueron la duración de la DM (HR= 1,07), la HbA1c (HR= 1,21), la HTA (HR=1,85) y la presión mayor de pulso (HR=1,34).

El estudio MESA<sup>40</sup> (**Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis**), valoró la GPA y la HbA1c. Aportaba datos de 778 pacientes sobre la prevalencia y los factores de riesgo para la RD.

La prevalencia de retinopatía era del 33,2% y del edema macular del 9,0%.

La prevalencia era mayor en población negra e hispana, comparada con blancos y chinos.

Los predictores independientes fueron la duración de la DM, la glucosa en ayunas, el uso de ADO o insulina, y el mayor ratio cintura-cadera.

Las conclusiones del estudio DETECT-2<sup>31</sup> se publicaron en enero del 2011 por Colagiuri y colaboradores y fueron las siguientes:

- Se observa una relación curvilínea entre el control glucémico y la RD, a diferencia de la relación lineal observada entre la PA y la ECV.
- La RD se incrementa a partir de una cifra de GBA de 108-115 mgr/dl y de una HbA1c de 6-6,4%.
- El umbral para el incremento de la RD fue menos evidente para la glucosa tras SOG, probablemente por el menor número de participantes incluidos en la valoración de dicho parámetro.

#### **I.4.1.1.2. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN RETINOPATÍA DIABÉTICA:**

El papel causal de la hiperglucemia crónica en la aparición de complicaciones microangiopáticas se confirma en los estudios de intervención.

El ensayo clínico (EC) más relevante realizado en **PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)** es el estudio **Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)**:<sup>41,42,43,44,45</sup>

Se incluyeron, desde 1983 hasta 1989, 1441 pacientes (con edades entre 13 y 39 años). En la exploración inicial 726 pacientes no presentaban retinopatía (cohorte de prevención primaria) y 715 presentaban retinopatía de base (cohorte de prevención secundaria).

Los pacientes fueron randomizados a terapia intensiva (con múltiples inyecciones de insulina o con infusión continua de insulina en bomba (BICI); guiados por automonitorización glucémica frecuente) o a terapia convencional (con 1-2 inyecciones diarias de insulina).

La aparición de RD y de otras complicaciones fueron revisadas de forma regular, durante un seguimiento medio de 6,5 años.

La HbA<sub>1c</sub> media al final del estudio fue 7,2% en el grupo intensivo frente al 9,1% en el grupo convencional.

Los resultados fueron los siguientes:

En prevención primaria, el DCCT demostró un beneficio del tratamiento intensivo. Tras 9 años de seguimiento, la incidencia acumulada de RD fue del 12% en el grupo intensivo frente al 54% en el grupo convencional.

Existía además una relación continua entre el grado de control glucémico y la incidencia de retinopatía (la única complicación con estos datos registrados). La incidencia era de 1 por cada 100 pacientes/año con cifras de HbA<sub>1c</sub> de 5,5% y aumentaba hasta 9,5 por 100 pacientes/año con cifras de HbA<sub>1c</sub> de 10,5%.

En prevención secundaria el tratamiento intensivo retrasaba la progresión de RD leve a moderada. Sin embargo, durante los 2 primeros años del tratamiento intensivo, la RD podía empeorar, especialmente por la asociación con mayor número de exudados blandos.

Este empeoramiento precoz de la RD fue transitorio, resolviéndose tras 18-24 meses. Además había un beneficio claro del control intensivo cuando los pacientes con RD no proliferativa leve y moderada eran seguidos durante 9 años.

La incidencia acumulada (IA) de empeoramiento de RD en el grupo intensivo era mayor al año (7,4 vs 3%) pero mucho menor a los 9 años (25 vs 53%).

Al finalizar el estudio DCCT en 1993, se ofreció a los pacientes del grupo convencional pasar a tratamiento intensivo.

El 93% (n = 1394) de los sujetos aceptó y se inició el **observational Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (estudio EDIC)**

46,47

Se trata de un estudio observacional que concluyó en febrero de 2005.

Al finalizar el seguimiento, la diferencia en los niveles de HbA1c entre ambos grupos se había reducido (7,9 y 7,8 %, respectivamente). A pesar de ello se observaba lo siguiente:

- El efecto beneficioso del control intensivo durante el DCCT sobre la incidencia de RD se prolongaba al menos 10 años<sup>48</sup>.
- Los pacientes sometidos a terapia intensiva durante el DCCT presentaron una menor incidencia de progresión de la RD durante el EDIC que aquellos que habían recibido tratamiento convencional previamente (reducción del riesgo del 53%).

Así, el tratamiento intensivo durante los 6,5 años del DCCT reducía el riesgo de RD al menos durante los 10 años siguientes, a pesar de que la HbA1c fuera similar entre el grupo convencional e intensivo durante el estudio EDIC. Este fenómeno se ha llamado “memoria metabólica”.

El beneficio del control glucémico estricto es más dudoso en el caso de la RD avanzada<sup>49</sup>.

Un estudio publicado en 1988 por **Ramsay SC, et al** comparaba 22 pacientes sometidos a trasplante pancreático (la mayoría con nefropatía avanzada) con 16 pacientes no trasplantados (con enfermedad renal de similar severidad); a pesar de conseguir la normoglucemia en el grupo trasplantado, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos en las tasas de progresión de la RD o en la pérdida visual en los 2 primeros años.

Sin embargo a partir del tercer año, había una leve disminución del deterioro en los pacientes trasplantados<sup>49</sup>. Se requieren estudios con un seguimiento más prolongado para confirmar estos resultados.

La relación entre el control glucémico y la aparición de RD también ha sido confirmada en estudios de intervención en **PACIENTES CON DM2.**

El **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)**<sup>50</sup> es el EC más relevante en la evaluación del control glucémico a largo plazo y en la aparición de complicaciones en pacientes con DM2.

Incluye 5120 pacientes reclutados entre 1977 y 1991, y seguidos durante una media de 10 años, hasta septiembre de 1997.

Los pacientes fueron randomizados a tratamiento convencional (con dieta) ó a tratamiento intensivo con una sulfonilurea o insulina. En un subgrupo de pacientes obesos también se realizó aleatorización a metformina<sup>51</sup>.

Si empeoraban las cifras de glucemia por encima de niveles preestablecidos se podía añadir al tratamiento otros antidiabéticos orales o insulinar a los pacientes del grupo convencional.

Los resultados fueron los siguientes:

- Al final del estudio se observó un descenso del 0,9% de la HbA1c en el grupo intensivo respecto al grupo convencional.
- Este descenso se tradujo en una reducción del 40% de la incidencia de RD, del 25% en la progresión de la retinopatía, del 25% en la necesidad del laser y del 15% de ceguera.<sup>52</sup>

#### **I.4.1.2. NEFROPATÍA DIABÉTICA:**

La ND es la causa más frecuente de fallo renal en países desarrollados<sup>53</sup>. A pesar de la elevada proporción de pacientes con DM que progresan a enfermedad renal terminal su incidencia está disminuyendo debido a la mejoría en el control glucémico de los pacientes<sup>54</sup>.

##### **I.4.1.2.1. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA RELACIÓN ENTRE NEFROPATÍA DIABÉTICA E HIPERGLUCEMIA:**

El estudio epidemiológico más importante es el **Finnish Diabetes Register**.

Su objetivo era evaluar la influencia de la duración de la DM, la edad al diagnóstico y el sexo sobre el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal.

Se incluyeron 20005 pacientes con **DM1** entre 1965 y 1999. El seguimiento máximo fue de 37 años y la mediana de 16,7 años.

La IA de enfermedad renal terminal, fue del 2,2 % a 20 años y del 7,7% a los 30 años.<sup>55</sup> La incidencia era menor significativamente que la esperable (estimada entre el 30-40%), un reflejo en parte, del impacto de la mejoría del control glucémico.

Una proporción más elevada de pacientes con **DM2** presentan microalbuminuria y nefropatía franca a corto plazo tras el diagnóstico de la DM. Sin intervenciones específicas, entre el 20 y el 40% de los pacientes con microalbuminuria progresan a nefropatía franca, pero a los 20 años, solo el 20% progresan a enfermedad renal terminal.

El papel de la hiperglucemia en la evolución natural de la nefropatía diabética en pacientes con DM2 se conoce peor debido a la interferencia de otros factores concomitantes como la edad (se trata de una población más anciana), la obesidad, la hipertensión, la dislipemia y las tasas más elevadas de enfermedad cardiovascular<sup>56</sup>.

#### **I.4.1.2.2. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN NEFROPATÍA DIABÉTICA:**

El control glucémico intensivo ha demostrado un beneficio en **PREVENCIÓN PRIMARIA:**

El estudio más importante en **DM1**, como hemos visto previamente, es el **DCCT**.

De los 1441 pacientes incluidos en el estudio, 1365 pacientes presentaban normoalbuminuria al inicio<sup>57</sup>.

Tras 9 años de seguimiento (6,5 años de media), los resultados fueron los siguientes:

- el grupo intensivo presentaba una disminución de la IA de microalbuminuria de reciente aparición del 34% (95% IC 2-56%; p=0,04).
- el tratamiento intensivo se reducía la tasa excreción de albúmina (TEUA) en un 15% tras el primer año de tratamiento (6,5 vs 7,7 mcgr/min, p<0,001).
- había una reducción significativa en la macroalbuminuria de nueva aparición (3,2 vs 7,2%, reducción del riesgo ajustado del 56%, IC 95%, 18-76%).

Igual que en el caso de la RD, la memoria metabólica se aplica a la prevención primaria de la nefropatía<sup>57,58,59</sup>.



Tras los 8 años de seguimiento del **estudio EDIC**, persistían los beneficios en los pacientes previamente aleatorizados a tratamiento intensivo en el DCCT:

- la IA de microalbuminuria en el grupo intensivo era de 6,8% versus el 15,8% en el grupo convencional, para una reducción del 59% de la odd ratio (95% IC, 36-73%) al final del EDIC ( $p < 0,001$ )
- la IA de albuminuria fue del 1,4% en el grupo intensivo original vs el 9,4% en el convencional, representando una reducción de la HR del 84% (95% CI, 67-92%) al final del EDIC.

Puede concluirse que el tratamiento intensivo de la glucemia próximo a la normalidad durante el DCCT retrasa la aparición de la nefropatía diabética.

Un beneficio similar del tratamiento intensivo fue demostrado por **Reichard P et al**, en un estudio prospectivo de seguimiento del Stockholm Diabetes Intervention Study<sup>60</sup>.

El estudio incluía 102 pacientes con DM1 (cuya concentración sérica de creatinina era normal) aleatorizados a tratamiento convencional ( $n = 49$ , de los cuales 34 no presentaban albuminuria al inicio) ó a tratamiento intensivo ( $n = 53$ , 33 sin albuminuria al inicio) y seguidos durante un promedio de 7,5 años.

La HbA1c se redujo de 9,5 a 7,1 % en el grupo intensivo (la mayoría precisó 3 inyecciones diarias) y de 9,4 a 8,5% en el grupo convencional.

En el grupo convencional la TEUA se incrementaba de  $63 \pm 206$   $\mu\text{g}/\text{min}$  a  $119 \pm 219/\text{min}$ ; mientras que en el grupo intensivo descendía de  $56 \pm 175$  a  $45 \pm 110 \mu\text{g}/\text{min}$ . ( $p = 0,04$ ).

El tratamiento intensivo es también efectivo en estadios más avanzados, tras el establecimiento de la microalbuminuria, **en PREVENCIÓN SECUNDARIA:**

En el estudio **DCCT**<sup>59</sup>, el tratamiento intensivo reducía el riesgo ajustado de microalbuminuria en un 43% (95% IC, 21,58%;  $p < 0,0001$ ), el riesgo de microalbuminuria más avanzada ( $\geq 70 \mu\text{g}/\text{min}$ ) en un 56% (95% CI 26,74%;  $p = 0,002$ ) y el riesgo de albuminuria clínica ( $\geq 208$ ) en un 56% (95% CI, 18,76%,  $p < 0,001$ ).

Un **metaanálisis** publicado en el Lancet en 1993 por **Wang PH**, que incluía 16 EC randomizados con 226 pacientes con DM 1<sup>61</sup>, demostró que el riesgo de progresión de la nefropatía descendía de forma significativa (OR=0,34 (0,20-0,58), p<0,001) en el grupo intensivo comparado con el convencional.

Sin embargo una vez establecida la proteinuria (equivalente albuminuria >300 mg/día) el control intensivo puede no enlentecer la tasa de progresión de daño renal, especialmente en pacientes con una tasa de filtrado glomerular reducida.<sup>62,63</sup>

Fioretto publicó un estudio con 8 pacientes con DM1 sometidos a trasplante pancreático con restablecimiento de la euglucemia<sup>64</sup> (3 con normoalbuminuria, 3 con microalbuminuria, y 2 con proteinuria franca). La función glomerular se estabilizó durante los 5 años posteriores, pero fue necesario un seguimiento más prolongado (de 10 años) para observar una mejoría.

Un estudio más reciente<sup>65</sup> valora el efecto del control intensivo durante el DCCT sobre el deterioro del filtrado glomerular (FG). Tras un seguimiento medio de 22 años, se demuestra una reducción del riesgo de deterioro del FG del 50% en el grupo intensivo frente al convencional (95% IC, 18-69%, p=0,006).

### **I.4.1.3. NEUROPATÍA DIABÉTICA.**

Es una de las complicaciones más frecuentes de la DM. Las estimaciones de la prevalencia son muy variables, dependiendo de los criterios diagnósticos específicos.

En Estados Unidos, las estimaciones de la prevalencia varían desde el 5 al 100%.<sup>66</sup>

#### **I.4.1.3.1. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA RELACIÓN ENTRE NEUROPATÍA e HIPERGLUCEMIA:**

El estudio más importante es el **Rochester Diabetic Neuropathy Study**<sup>67</sup>. Incluía 380 pacientes con DM y las conclusiones fueron las siguientes:

- el 66% de los pacientes presentaban alguna forma de neuropatía, siendo el 54% polineuropatía, el 33% síndrome del túnel carpiano; el 7% neuropatía autonómica visceral, y otras variedades el 3%. La neuropatía era sintomática sólo en el 14% de los casos.

En el **estudio clásico de PIRART**<sup>68</sup> de una cohorte de 4400 pacientes, se encontró que la prevalencia variaba desde un 12% en el momento del diagnóstico hasta el 45% a los 25 años. La prevalencia más alta se daba en aquellos pacientes con peor control de la diabetes.

#### **I.4.1.3.2. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN EN NEUROPATÍA DIABÉTICA:**

La primera evidencia de que la mejoría del control glucémico tenía un efecto beneficioso sobre la neuropatía diabética fue un registro en 1982 de **Boulton AJ** que incluía 9 pacientes <sup>69</sup>. El inicio del tratamiento intensivo (con infusión subcutánea de insulina) conducía a un beneficio sintomático a las 4 semanas que se mantenía tras 4 meses, en la escala del dolor, en una mejoría en la velocidad de conducción motora y en la sensibilidad vibratoria (pero no en la sensitiva).

A pesar de la escasa relevancia de este estudio, por su escaso número de pacientes, estudios prospectivos posteriores han confirmado la capacidad de la mejoría del control glucémico para prevenir o retrasar la progresión de la neuropatía<sup>70</sup>.

El estudio más importante de intervención en DM1 es el **DCCT**. Sus principales conclusiones fueron: <sup>71</sup>

\* La terapia intensiva reduce el desarrollo de neuropatía clínica (definida como el hallazgo en la anamnesis y en la exploración con test neurológicos) en un 64% (95% IC: 45% a 76%) tras 5 años de seguimiento (5% en el grupo intensivo frente a un 13% en el grupo convencional).

\* El tratamiento insulínico intensivo reduce la IA de conducción nerviosa alterada en un 44% (IC: 34% - 53%) y la disfunción autonómica en un 53 % (IC: 24% -70%), (el 26% del grupo intensivo desarrolló una alteración en la conducción nerviosa frente al

46% en el grupo convencional; el 4% del grupo intensivo presentó alteración autonómica frente al 9% en el grupo convencional).

\* En pacientes con neuropatía leve al inicio, el tratamiento insulínico se asociaba con una mejoría en la velocidad de conducción nerviosa. Sin embargo se desconoce si esto se traduce en una reducción en la progresión de la clínica de neuropatía.

**El estudio EDIC<sup>72</sup>**, evaluó el impacto posterior del tratamiento intensivo durante el DCCT. 1257 pacientes participaron en la evaluación de la neuropatía. Se demostró una menor IA de neuropatía en el grupo intensivo basándose en los resultados de un cuestionario (1,8 vs 4,7%;  $p=0,003$ ) ó en la exploración (17,8 vs 28%;  $p<0,0001$ ) tras 8 años de seguimiento.

**El estudio de Oslo<sup>73</sup>** evaluó el efecto del control glucémico estricto en la función del nervio periférico y en la neuropatía autonómica. Se incluyeron 45 pacientes con DM1 sin signos clínicos de neuropatía u otras enfermedades neurológicas.

El grupo intensivo se trataba con BICI o múltiples dosis de insulina y el convencional con 2 dosis, durante 4 años, y se seguían prospectivamente durante 8 años.

Se demostró una reducción significativa de la velocidad de conducción nerviosa en pacientes con HbA1c superior al 10%, comparados con pacientes con HbA1c inferior al 10%. El análisis multivariante demostró que por cada 1% de elevación de la HbA1c se enlentecía en 1,3 m/seg la velocidad de conducción nerviosa en 8 años.

En pacientes con DM2 en el **estudio UKPDS<sup>74</sup>**, el control intensivo de la glucosa se asoció con una mejoría de la percepción en la vibración.

El control de múltiples factores de riesgo también ha demostrado la reducción en la aparición de eventos microvasculares; el estudio más representativo es el **estudio Steno<sup>75</sup>**.

Se trata de un estudio abierto, en el que los pacientes fueron randomizados a tratamiento convencional o intensivo (incluía modificación del estilo de vida y control intensivo de la presión arterial (PA), de la glucemia, de la dislipemia y el tratamiento

con aspirina). El seguimiento medio fue de 3.8 años. El objetivo primario era el desarrollo de nefropatía y los secundarios la incidencia o progresión de la RD y la neuropatía.

Resultados: se observó una reducción del riesgo de nefropatía (OR=0,27 (95% IC: 0,10-0,75), de progresión de la retinopatía (OR= 0,45, 95% IC: 0,21-0,95), y de progresión de neuropatía autónoma (OR= 0,32 IC 95%: 0,12-0,78).

#### **I.4.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA EN LAS COMPLICACIONES VASCULARES:**

A partir de los años 40 comenzaron a describirse los mecanismos fisiopatológicos responsables de las complicaciones microangiopáticas.

Una de las primeras cuestiones planteadas fue por qué las células endoteliales de la retina, las células mesangiales del glomérulo renal, las neuronas y las células de Schwann del nervio periférico, son vulnerables a la hiperglucemia a diferencia de las de otros órganos.

La causa parece ser que la mayoría de las células, a diferencia de estas, son capaces de reducir el transporte de glucosa al interior celular cuando son expuestas a la hiperglucemia, de manera que la concentración de glucosa intracelular permanezca constante<sup>76</sup>.

La hiperglucemia intracelular es el mecanismo desencadenante de las complicaciones microvasculares. La hiperglucemia modifica la fisiología celular induciendo lesión de la pared vascular.

La explicación fisiopatológica más aceptada para explicar el modo en que la hiperglucemia provoca las complicaciones crónicas de la diabetes es la teoría de Brownlee. Dicha teoría incluye 4 mecanismos, cada uno de los cuales sería la pieza de un puzzle: <sup>77,78,79</sup>

1.- la primera pieza ó mecanismo descubierto fue la vía del poliol y el aumento del flujo de poliol<sup>80</sup>, descrito en el nervio periférico en 1966.

La aldosa reductasa habitualmente reduce los aldehídos tóxicos a alcoholes inactivos en el interior celular, pero cuando los niveles de glucosa intracelular son excesivamente altos, la aldosa reductasa también reduce la glucosa a sorbitol, que se oxida posteriormente a fructosa.

En el proceso de reducción de glucosa a sorbitol, la aldosa reductasa consume el cofactor NADPH. NADPH es un cofactor esencial para regenerar el principal antioxidante intracelular: el glutatión reducido. Al disminuir el glutatión reducido, la vía del poliol incrementa la susceptibilidad al estrés oxidativo intracelular.<sup>81</sup>

El tratamiento con un inhibidor de la aldosa reductasa podría mejorar la velocidad de conducción nerviosa; esto se demostró en un estudio realizado en perros durante 5 años<sup>82</sup>.

Sin embargo, al poner a prueba esta hipótesis en seres humanos empleando inhibidores de la aldosa reductasa no se ha demostrado un efecto beneficioso sobre ninguna de las complicaciones microvasculares (RD, ND o neuropatía)<sup>83</sup>.

## 2. El segundo mecanismo propuesto ó segunda pieza es la producción intracelular de precursores de productos terminales avanzados de la glucosilación (AGE).

AGE produce daño celular por 3 mecanismos:

- el primero, demostrado en la célula endotelial, es la modificación de las proteínas intracelulares, incluyendo, principalmente, las implicadas en la regulación de la transcripción genética
- el segundo mecanismo, es que los precursores de AGE podrían salir de la célula y modificar la matriz extracelular próxima, lo que causa disfunción celular
- el tercer mecanismo, es que los precursores de AGE difunden fuera de la célula y modifican las proteínas circulantes sanguíneas como la albúmina.

Estas proteínas modificadas se pueden unir a los receptores de AGE (RAGE) y activarlos, causando de ese modo la producción de citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, responsables de la patología vascular<sup>84</sup>.

La importancia de este mecanismo se basa en estudios animales, como el realizado por Hans-Peter Hammes, que demuestra que la inhibición de AGES previene los cambios estructurales en la RD experimental<sup>85</sup>. El valor sérico de AGE se relaciona con la glucemia, y estos productos se acumulan a medida que decrece el filtrado glomerular<sup>86</sup>. Un estudio prospectivo publicado en 2009 por **Semba RD et al**<sup>87</sup>, que incluía 548 pacientes, demostró que los niveles de AGE y RAGE se asociaban con la prevalencia de descenso del FG a los 12 meses (OR=1,8; 95% IC, 1,19-2,71; p=0,005) concluyendo que los niveles de AGE y RAGE se asocian de forma independiente con el descenso del FG y parecen predecirlo.

### 3.- El tercer mecanismo ó tercera pieza es la activación de la proteín-quinasa C.

La hiperglucemia intracelular incrementa la síntesis de diacilglicerol, que es un cofactor en la activación de la proteincinasa C (PKC).

La PKC modifica la transcripción de los genes de fibronectina, el colágeno tipo IV, las proteínas contráctiles y las proteínas de la matriz celular de las células endoteliales y las neuronas.

Esta alteración de la transcripción aumenta el vasoconstrictor endotelina-1, el factor de crecimiento- $\beta$  y el PAI-1; y reduce un vasodilatador endotelial, el óxido nítrico.

La importancia de este mecanismo, se ha demostrado en numerosos estudios animales, publicados por George King, que demuestran una prevención en los cambios precoces de la RD y la ND al inhibir la PKC<sup>88,89</sup>.

### 4. – El último mecanismo es el incremento de flujo a través de la vía de la hexosamina.

En situaciones de hiperglucemia intracelular, la mayoría de la glucosa se metaboliza a través de la glucolisis, generando glucosa-6-fosfato, después fructosa-6-fosfato, y después el resto de la vía glucolítica.

Parte de la fructosa-6-fosfato se dirige a una vía en que la enzima GFAT (glutamina fructosa-6 fosfato amidotransferasa) convierte la fructosa-6-fosfato en glucosamina-6-fosfato y finalmente en UDP (uridina difosfato) N-acetil glucosamina.

La N-acetil glucosamina añade los residuos serina y treonina en los factores de transcripción, que resulta en cambios patológicos en los genes de expresión del factor de crecimiento beta (TGF-p) o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1).

A pesar de que este mecanismo ha sido reconocido más recientemente, parece que juega un papel tanto en la alteración de la expresión génica de las células glomerulares<sup>90</sup> como en la disfunción de la célula miocárdica<sup>91</sup>.

En la placa arterial de la carótida de los pacientes con DM2, la modificación de las proteínas endoteliales por la vía de la hexosamina está también incrementada significativamente.<sup>92</sup>

Se ha sugerido que también desempeñan una función en las complicaciones relacionadas con la DM los factores del crecimiento, como el factor del crecimiento derivado de las plaquetas, el factor del crecimiento epidérmico, el factor I del crecimiento del tipo de la insulina, la hormona de crecimiento, el factor básico del crecimiento de fibroblastos e incluso la insulina.

El factor del crecimiento endotelial vascular A está incrementado localmente en la retinopatía diabética proliferativa, y disminuye después de la fotocoagulación con rayo láser<sup>93</sup>.

El TGF-B lo está en la nefropatía diabética y estimula la producción de colágeno y fibronectina por las células mesangiales en la membrana basal<sup>94</sup>.

Todos estos mecanismos patogénicos reflejan un proceso único inducido por la hiperglucemia. Este proceso unificador es la sobreproducción de superóxido<sup>95</sup> (ROS) por la cadena transportadora de electrones de las mitocondrias de las células dañadas por la diabetes, que puede activar las 4 vías.

Todavía no está claro si los procesos fisiopatológicos claves son los mismos en todas las complicaciones, o si predominan determinadas vías sobre ciertos órganos.

### **I.4.3.COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS:**

Con este término definimos aquellos procesos vasculares en los que predomina la patología de vasos de mediano y gran calibre. Su principal consecuencia es la morbimortalidad por aterosclerosis.



Bajo este concepto incluimos la cardiopatía isquémica (CI), la miocardiopatía diabética (MCD), el accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad microvascular, que se presenta sólo en pacientes con DM, la enfermedad macrovascular es similar a la de los pacientes que no sufren diabetes. Sin embargo, los sujetos con DM sufren una enfermedad cardiovascular (ECV) más rápidamente progresiva, más extensa, con mayor incidencia de enfermedad multivaso y con mayor número de segmentos vasculares lesionados.<sup>96</sup>

Aunque la relación causal entre hiperglucemia y enfermedad macrovascular continúa siendo un tema de debate, debido a la asociación de la DM con otros factores de riesgo vasculares como la dislipemia, la HTA, la insulinoresistencia, y la hipercoagulabilidad, los estudios realizados en DM1, en los cuales la presencia de estos factores de riesgo coadyuvantes está reducida son bastante clarificadores.

La mayoría de estudios, tanto en pacientes con DM1 como con DM2, concluyen que:

- la hiperglucemia es un importante factor de riesgo de lesiones macrovasculares
- su control puede disminuir el riesgo de dichas lesiones.
- no sólo existe relación entre el riesgo de enfermedad macrovascular y la glucemia plasmática, sino que dicho riesgo también se asocia con la HbA1c y con la glucemia postprandial.<sup>97,98</sup>

#### **I.4.3.1. ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON DM1:**

Existe una evidencia epidemiológica del incremento de eventos CV en pacientes con DM1<sup>99</sup>. La prevalencia de ECV es similar a la de pacientes no diabéticos que tienen entre 10 y 20 años más<sup>100</sup>.

La relación entre enfermedad macrovascular y **DM1** se ha evaluado en los siguientes estudios:

La asociación epidemiológica entre hiperglucemia y macroangiopatía ha sido analizada por un estudio realizado por **Shankar et al**<sup>101</sup> y publicado en el 2007.

El estudio seleccionó una cohorte de 879 pacientes con DM1 de Wisconsin, sin enfermedad CV y con enfermedad renal terminal. Se realizó un seguimiento durante 20 años.

Los niveles elevados de HbA1c se asociaron a un incremento de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad CV, independientemente de la duración de la diabetes, del tabaquismo, de la HTA y de la proteinuria.

Los individuos en los cuartiles más altos de HbA1c ( $\geq 12\%$ ) presentaban un riesgo relativo (RR) de 2,4 (95% IC 1,5-3,8), de la mortalidad por cualquier causa y un RR de 3,3 (95% IC 1,8-6,1) de mortalidad cardiovascular comparado con los pacientes con los cuartiles más bajos ( $\leq 9,4\%$ ).

Sin embargo los estudios epidemiológicos observacionales no son suficientes para establecer causalidad. Para realizar esta afirmación hay que analizar los EC prospectivos.

### **EL ESTUDIO DCCT**<sup>102</sup>

1441 pacientes entre 13 y 39 años de edad sin enfermedad CV con DM1, fueron randomizados entre 1983 y 1989 a tratamiento convencional ó intensivo.

Los pacientes con HTA, hipercolesterolemia u obesidad fueron excluidos.

Al final del estudio (en 1993, tras una media de 6,5 años de seguimiento) el número de eventos macrovasculares combinados era casi el doble en el grupo de control convencional, frente al intensivo, pero la diferencia no era significativa (3,2 vs 5,4 %,  $p = 0,08$ ).

No hubo diferencias en la IA de HTA. El colesterol total, LDL, y los TG se reducían de forma significativa en el grupo intensivo ( $p < 0,01$ ). Sin embargo el peso aumentaba de forma significativa en el grupo intensivo ( $p < 0,001$ ).

La reducción de algunos FRCV sugería un potencial beneficio del tratamiento intensivo en la enfermedad macrovascular en pacientes con DM1.

**ESTUDIO EDIC:** <sup>103</sup>

Los eventos cardiovasculares en el estudio EDIC se definieron como la aparición de IAM no fatal, ACV isquémico, muerte cardiovascular, angor o revascularización coronaria. El análisis de los eventos cardiovasculares según el tratamiento original en el DCCT fue predeterminado para concluir cuando 50 pacientes en el grupo convencional sufriesen un evento CV.

Durante todo el periodo de seguimiento (17 años de media), ocurrieron 46 eventos en 31 pacientes del grupo intensivo del DCCT, comparado con 98 eventos en 52 pacientes del grupo convencional (0,38 vs 0,80 eventos por 100 paciente/año).

Esto representaba un 42 % de descenso de cualquier evento cardiovascular (95% IC 9-63 %); había también un 57 % de reducción en eventos cardiovasculares graves (IAM no fatal, ACV, o muerte CV; 95% IC 12-79 %) comparando el grupo intensivo frente al grupo de tratamiento convencional.

La diferencia en los niveles de control glucémico entre los grupos de tratamiento, medido por la HbA1c durante el DCCT, justificaba la mayoría de la diferencia entre eventos cardiovasculares en los 2 grupos.

La microalbuminuria y la albuminuria se asociaban también de forma independiente con los eventos cardiovasculares, pero las diferencias de eventos entre los 2 grupos de tratamientos permanecían tras la corrección por estos factores renales.

Estos resultados indicaban que: tras un periodo mantenido de control glucémico intensivo (6,5 años en el estudio DCCT) existe un beneficio prolongado en la reducción de la morbilidad- mortalidad vascular en pacientes con diabetes tipo 1.

Los mecanismos propuestos para justificar este efecto incluyen:

- un descenso en la exposición a los productos avanzados de la glicosilación,
- o una consecuencia secundaria del descenso de la enfermedad renal y la neuropatía autonómica, implicadas en el riesgo CV.

El efecto de memoria metabólica demostrado en el estudio EDIC, fue publicado por **Nathan DM**<sup>104</sup> en 2003.

El estudio realizado por Nathan demostraba que:

- aunque 1 año tras el inicio del estudio (en 1994) el grosor de la íntima-media carotídea era similar a la población no diabética,
- a los 6 años (entre 1998-2000) la progresión en el grosor de la íntima media de la carótida, era significativamente mayor en pacientes diabéticos que en los controles.
- la progresión del grosor de la íntima-media era menor en pacientes con tratamiento intensivo durante el DCCT comparado con aquellos que habían recibido tratamiento convencional (progresión del grosor de la íntima-media de la arteria carótida común 0,032 vs 0,046 mm,  $p=0.01$ ; y progresión del grosor de la íntima-media de las arterias carótidas común e interna, -0,155 vs 0,001;  $p=0,02$ ) tras ajustar por otros factores de riesgo.

En un estudio de seguimiento más prolongado publicado en 2011 por **Polak et al**<sup>105</sup> se valoró el grosor de la íntima-media tras doce años del inicio del EDIC (entre 2004-2006).

Los resultados fueron los siguientes:

- la progresión en el grosor de la íntima-media entre los años 1 y 6 fue de 0.019 mm menos en el grupo intensivo ( $p>0,0001$ ) y entre los años 1 al 12 de 0,014 mm menos ( $p=0,048$ );
- sin embargo los cambios entre el año 6 y el 12 eran similares (intensivo-convencional =0,005mm,  $p=0,379$ ).

Así, el tratamiento intensivo enlentece la progresión durante 6 años posteriores pero no modifica la progresión entre los años 6 al 12.

El efecto beneficioso del tratamiento intensivo se mantiene a los 13 años tras finalizar el DCCT. Así, se evidencia que la duración del efecto de memoria metabólica parece ser similar para la aterosclerosis y para la RD.

### **I.4.3.2. ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON PREDIABETES:**

La relación entre hiperglucemia y eventos CV se ha demostrado también en el rango prediabético<sup>106,107,108</sup>:

- Un estudio muy clarificador en la valoración de la magnitud de la glucemia como factor de riesgo cardiovascular ha sido el **ESTUDIO DECODE** (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnosis Criteria in Europe)<sup>109,110</sup>:

En una extensa cohorte con 16506 varones y 8907 mujeres de 14 estudios europeos, que incluía tanto las concentraciones de glucosa como la DM conocida se evaluó el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, accidente vascular cerebral y mortalidad global.

Tras 8,8 años de seguimiento se demostró que los individuos con intolerancia a la glucosa tenían un riesgo aumentado de ECV del 32%, de EC del 27%, de ACV del 21% y de mortalidad por todas las causas del 37%. (p=0,013).

- El estudio **Whitehall**<sup>111</sup> reclutó a 18.403 varones entre 40 y 64 años. Se realizó un TTOG con 50 grs de glucosa y se clasificó a los sujetos como diabéticos (glucemia > 200 mgr/dl), intolerantes (glucemia entre 95 y 200mgr/dl) y normales (glucemia < 95mgr/dl).

A los 10 años de seguimiento se demostró un aumento progresivo de la tasa de mortalidad por ACV y CI con la elevación de la glucemia en el TTOG. El riesgo aumentaba con cifras de glucemia superiores a 90 mgr/dl, siendo significativas a partir de 95 mgr/dl. El incremento no fue en este caso lineal, sino que se elevó marcadamente a partir de los 95 mgr/dl.

- El estudio **Framingham**<sup>112</sup> analizó la IA de ECV en 2476 pacientes durante un seguimiento de 10 años.

Además del incremento esperado de la incidencia en pacientes diabéticos, en mujeres no diabéticas se observó una relación lineal significativa, tras el ajuste

multivariante, entre glucemia casual (no en ayunas) en el rango de 70-199 mgr/dl y ECV.)<sup>113</sup>

- **El estudio EPIC-NORFOLK<sup>114</sup>**. Su objetivo era evaluar la HbA1c como predictor de mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa.

Se incluyeron 4662 varones de edades entre 45 y 79 años y se siguieron desde 1996 hasta 1999.

Los resultados fueron los siguientes:

- los pacientes con DM2 presentaron un aumento de la mortalidad por cualquier causa, por ECV y por enfermedad isquémica (RR de 2,2, 3,3 y 4,2 respectivamente,  $p < 0,001$  independientemente de la edad y de otros factores de riesgo) comparado con pacientes sin DM2 conocida.
- existe una relación continua entre las cifras de HbA1c  $\geq 5,0$  % y el aumento del riesgo de mortalidad.

- **El estudio ARIC<sup>115</sup>** (Atherosclerosis Risk in Communities) comparaba el valor pronóstico de la HbA1c y la glucosa en ayunas en la enfermedad cardiovascular.

Se midió la HbA1c en sangre de 11902 pacientes sin historia de DM o ECV.

Los valores de HbA1c al inicio del estudio se asociaban con los eventos CV.

Para cifras de HbA1c  $< 5\%$ , 5-5,5%, 5,5-6%, 6-6,5% o superior a 6,5%, el hazard ratio, tras el ajuste multivariante, para enfermedad coronaria, fue de 0,96; 1,00; 1,23; 1,78 y 1,95, respectivamente ( $p < 0,001$ ). El hazard ratio para ACV isquémico fue similar.

En contraste, la HbA1c y la mortalidad por cualquier causa presentaron una asociación con una curva en J.

Todas estas asociaciones entre HbA1c y ECV permanecen significativas tras el ajuste para la glucosa en ayunas. La asociación entre la glucosa en ayunas y el riesgo de ECV o muerte por cualquier causa no fue significativa en modelos tras el ajuste para todas las variables así como para la HbA1c.

Para la enfermedad coronaria, las medidas de la discriminación de riesgo demostraron una mejoría significativa cuando la HbA1c era añadida a los modelos con glucosa en ayunas.

La incidencia de EAP también se correlacionaba con el control glucémico<sup>115</sup>

- **El Rancho Bernardo Study**<sup>116,117</sup> .

Se reclutaron a 549 hombres y 690 mujeres sin diabetes mellitus.

Se determinó la glucemia basal, la glucemia tras TTOG con 75 grs y la HbA1c.

Tras un seguimiento a 8 años ni la glucemia basal ni tras TTOG se asoció a un aumento de la mortalidad.

No obstante en mujeres una HbA1c mayor a 6,7% confirió un aumento en el riesgo cardiovascular de un 137% (30-331%).

En una comunicación posterior del mismo estudio, que incluyó mayor número de sujetos (769 varones y 1.089 mujeres), se detectó un aumento de mortalidad cardiovascular en un 160% (40-370% ) para el subgrupo de mujeres con glucemia basal menor de 126 mgr/dl y tras TTGO mayor de 200 mgr/dl.

- **El Hoom Study**<sup>118</sup> . Se reclutaron 2468 participantes, de edades entre 50 y 75 años y se siguieron durante 9 años.

La mortalidad total y cardiovascular fue similar entre el grupo diagnosticado por los criterios de la OMS o y el grupo diagnosticado con los criterios de la ADA. La categoría de IFG predecía mejor que la categoría de IGT el riesgo de mortalidad total pero no el de mortalidad cardiovascular.

**2 metaánalisis recientes** llevados a cabo por el grupo ERFC (**Emerging Risk Factors Collaboration**), han cuantificado el aumento de riesgo vascular conferido por la diabetes:

- El primero publicado en la revista **LANCET**<sup>119</sup> en septiembre 2010, incluía 102 estudios prospectivos con 698782 participantes.

Los pacientes con diabetes frente a aquellos no diabéticos, presentan una HR ajustada por edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), y presión arterial sistólica (PAS) 2 veces mayor para enfermedad coronaria, ACV isquémico, ACV no clasificado, y mortalidad por otras enfermedades vasculares (el riesgo para ACV hemorrágico era algo menor).

El riesgo relativo fue un tercio mayor para muerte coronaria que para IAM no fatal. La HR para enfermedad coronaria en pacientes con diabetes era

significativamente mayor en mujeres que en hombres, entre los 40-59 años comparado con 70 años o mayores, en no fumadores que en fumadores, y con BMI por debajo de la media y con PAS inferior a la media.

- El segundo metaanálisis publicado en el **New England Journal of Medicine**<sup>120</sup> estima la HR por causa de mortalidad, de acuerdo a la presencia de diabetes al inicio. Incluye 97 estudios prospectivos y un total de 820900 participantes. Tras el ajuste por edad, sexo, tabaquismo e IMC, la HR entre pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos queda reflejada en la tabla I.1.

**TABLA I.1.**

MORTALIDAD	TASA INCIDENCIA POR 1000				HR de DM (IC 95%)
	VARON NO DM	VARON DM	MUJER NO DM	MUJER DM	
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>1,8 (1,7-1,9)</b>
<b>VASCULAR</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>2,3 (2,1-2,6)</b>

#### **I.4.3.3. ESTUDIOS REALIZADOS EN PACIENTES CON DM2:**

Son numerosos los estudios que han evaluado la relación entre hiperglucemia y eventos cardiovasculares.

Aunque la dislipemia y la hipertensión son más frecuentes en la población afectada de DM2, y podrían influir en los resultados de morbi-mortalidad, la mayoría de los estudios realizan un ajuste para estos factores de riesgo; y el riesgo CV continúa siendo excesivo incluso tras el ajuste.



### **I.4.3.3.1. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

Un metaanálisis publicado en 2004 por **Selvin et al**<sup>121</sup> incluye 3 estudios de pacientes con DM1 y 10 estudios de pacientes con DM2; en estos se demuestra que por cada 1% de incremento de la Hba1c se incrementa el riesgo de ECV un 18% (IC 1,10-1,26), el riesgo de enfermedad coronaria (EC) un 13% (IC 1,06-1,20), el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) un 17% (IC 1,09-1,25) y el riesgo de enfermedad arterial periférica un 28% (IC 1,18-1,39).

### **I.4.3.3.2 ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN:**

**El ESTUDIO UKPDS**<sup>122</sup> es el EC más importante realizado en pacientes con DM2.

Demostó una reducción no significativa del 16% del riesgo combinado de infarto de miocardio fatal y no fatal y de muerte súbita en el grupo con tratamiento intensivo de la glucemia (Hba1c 7% en el grupo con tratamiento intensivo y 7,9% el grupo con tratamiento convencional), analizando los datos por intención de tratar.

El control intensivo de la glucemia no pudo demostrar una reducción significativa de las muertes por DM ni de los ACV. Utilizando modelos de regresión multivariante con ajuste para otras variables (dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y edad) se demostró que había una asociación continua entre hiperglucemia y ECV, sin que exista umbral para estas complicaciones por encima de los niveles de glucemia normales.

Por cada reducción del 1% en la Hba1c se obtuvo una reducción significativa del 25% en las muertes por DM, un 7% en las muertes por todas las causas, un 18% en el infarto de miocardio fatal y no fatal, un 12% en los ACV y un 43% en la amputación o muerte por EAP.

Tratamiento con metformina<sup>123</sup>. En el UKPDS, el tratamiento con metformina resultó en una reducción significativa del riesgo de ECV, con una reducción del 36% del RR de mortalidad por cualquier causa y un 39% reducción del riesgo de IAM.

- Un estudio posterior<sup>124</sup> el **HOME trial** publicado en 2009 por **Adriaan Kooy et al** demostró igualmente una reducción en los eventos macrovasculares con tratamiento con metformina.

En este estudio, 390 pacientes tratados con insulina fueron randomizados a metformina vs placebo.

Tras 4 años, el grupo tratado con metformina presentó menor ganancia de peso (media -3,07 kg (rango: -3,85 a 2,28kg,  $p < 0,01$ ), mejor control glucémico (media reducción HbA1c: 0,4%, (95% IC, 0,55-0,25;  $p < 0,01$ ) (7,5 vs 7,9%).

El tratamiento con metformina no se asoció con un descenso en la morbi-mortalidad micro y macrovascular. Sin embargo, se asoció con una mejoría en la enfermedad macrovascular (HR=0,61, 95% IC, 0,40-0,94;  $P=0,02$ ), que se explicaba en parte por la diferencia de peso.

### **- UKPDS FOLLOW UP<sup>125</sup>:**

Al término del estudio UKPDS de intervención, los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a un régimen de control intensivo de la glucemia o a un tratamiento convencional, fueron seguidos cada año durante los 5 primeros años en los centros UKPDS originales. A partir del 6º año, el control se realizó anualmente mediante cumplimentación de un cuestionario europeo de 5 categorías- EuroQoL (EQ-5D) hasta finalizar el seguimiento a los 10 años.

El objetivo primario era determinar si el beneficio derivado del control temprano de la glucemia, obtenido en los pacientes con diabetes tipo 2 durante el estudio UKPDS, persistía a largo plazo y si lo hiciera en qué grado.

Los resultados fueron una reducción significativa (tras un seguimiento total de aproximadamente 17 años), de la mortalidad por cualquier causa (RR 0,87, 95% IC 0,79-0,96 y 0,73, 95% CI 0,59-0,89) y de las muertes relacionadas con la diabetes (RR=0,83, 95% IC 0,73-0,96 y 0,70, 95% IC 0,53-0,92), y IAM (RR=0,85, 95% IC 0,74-0,97 y 0,67, 95% IC 0,51-0,89) en sujetos que inicialmente fueron asignados al tratamiento intensivo con SU-insulina o metformina, respectivamente, comparado con aquellos asignados a terapia convencional.

Estos resultados indican que un periodo de mejor control glucémico sostenido (10 años) en pacientes recién diagnosticados de DM2 tiene un beneficio a largo plazo en la reducción de la morbi-mortalidad CV. Estos resultados son concordantes con los del seguimiento postintervención en pacientes del STENO 2<sup>75</sup>.

- **ESTUDIO VACSDM**<sup>126</sup> — (Veterans Affairs Cooperative Study of Diabetes Mellitus).

Se incluyeron 153 varones con DM con HbA1c > 6,55%, en tratamiento farmacológico; y se asignaron a tratamiento convencional (1 ó 2 dosis de insulina diaria) o intensivo (hasta 3 ó 4 dosis de insulina diaria).

El seguimiento fue de 27 meses.

La reducción de la HbA1c en el grupo intensivo era de 2,07%; mientras que en el convencional no hubo reducción. El grupo intensivo no presentó una ganancia de peso significativa ni una tasa de hipoglucemia severa significativa.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la presencia de ECV (16 pacientes (20,5%) en el grupo convencional y 24 (32%) en el intensivo presentaron eventos (p=0,1)).

- **ESTUDIO VADT**<sup>127</sup>.

En un EC más prolongado, the Veteran's Affairs Diabetes Trial of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (VADT), 1791 veteranos (edad media de 60 años) con DM2 de una duración media de 11,5 años, fueron randomizados a terapia intensiva (el objetivo era alcanzar una HbA1c normal) o a terapia convencional.

La diferencia de HbA1c entre ambos grupos fue de 1,5%.

El 40 % habían presentado un evento CV previo.

El tratamiento para alcanzar el objetivo incluía hipoglucemiantes orales (metformina, glimepirida, rosiglitazona) ó insulina.

Tras 5,6 años (mediana), no hubo diferencias en la aparición del primer evento cardiovascular (incluido ACV, mortalidad CV, fallo cardiaco, cirugía por enfermedad vascular, enfermedad coronaria no revascularizable, amputación por gangrena isquémica) ni en la tasa de mortalidad por cualquier causa, entre el grupo intensivo (que alcanzó HbA1c 6,9%) y el convencional (HbA1c 8,4 %) (HR=1,07; 95% IC, 0,81-1,42; p=0,62).). La hipoglucemia ocurría con más frecuencia en el grupo intensivo (8,5 vs

3,1%), incluyendo episodios con alteración o completa pérdida de conciencia (12 vs 4 por 100 pacientes/año).

No se observaron diferencias entre los 2 grupos en las complicaciones microvasculares, excepto en la progresión de la albuminuria ( $p=0,01$ ).

- **ESTUDIO ACCORD**<sup>128</sup> (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes).

Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en 10251 pacientes con DM2. Su objetivo principal era evaluar el efecto del control glucémico intensivo sobre la aparición de eventos cardiovasculares graves, en pacientes de alto riesgo. El estudio incluía 10,250 adultos (edad media 62 años) con una duración media de la diabetes de 10 años y un riesgo elevado de enfermedad CV (presencia de ECV previa de 2 factores de riesgo adicionales a la DM). Los pacientes fueron randomizados a un grupo de control intensivo (con el objetivo de alcanzar una HbA1c < 6%) o a un grupo de control convencional (con el objetivo de HbA1c entre 7,0-7,9 %).

Resultados: A pesar de que el estudio fue diseñado para un seguimiento de 4-8 años, en febrero de 2008 tras 3,5 años desde el inicio, el comité de seguridad recomendó discontinuar el brazo de tratamiento intensivo, por un aumento de la mortalidad cardiovascular (257 vs 203) (HR= 1,22 95% IC 1,01-1,46) en el grupo de control intensivo<sup>129</sup>.

El objetivo primario (IAM no fatal, ACV no fatal o la muerte por causa CV) ocurría en 352 y 371 pacientes en el grupo intensivo y convencional, respectivamente (HR 0,90, 95% IC 0,78-1,04). Sin embargo, la tasa de mortalidad en ambos grupos de tratamiento era inferior a la esperada para pacientes con DM2

Los análisis posteriores no identificaron una causa específica para el exceso de mortalidad<sup>130</sup>.

Los pacientes del grupo intensivo alcanzaron los objetivos de HbA1c rápidamente (HbA1c disminuyó de 8,1 a 6,7 % en 4 meses y era de 6,4 % tras 3,5 años), lo que se acompañaba de un elevado número de hipoglucemias graves (tasa anual de 3,1 vs 1,0%) y ganaban más peso (media de 3,5 vs 0,4 kg en 3 años) comparado con el grupo convencional (media de HbA1c 7,5).

Sin embargo, la mayor tasa de hipoglucemia no justificaba aparentemente el incremento en el riesgo de mortalidad, como tampoco lo hacía un tratamiento específico ni la combinación de varios.

### Monitorización posterior:

Tras 3,7 años de tratamiento intensivo, los pacientes pasaban al grupo de tratamiento convencional, y se realizaba un seguimiento de eventos CV de todos los pacientes hasta completar el estudio (5 años) <sup>131</sup>.

La media de HbA1c en el grupo intensivo permaneció más baja que en el grupo convencional (7,2 vs 7,6 % al final del estudio). Los hallazgos a los 5 años eran similares a los registrados al final del estudio. El número total de muertes CV (578 vs 471) era mayor en pacientes asignados al grupo intensivo, (HR por mortalidad de cualquier causa 1,19 (95% IC 1,03-1,38). Había menos IAM no fatales en los pacientes del grupo intensivo. (287 vs 344, HR 0,82, 95% IC 0,70-0,96). El objetivo primario (IAM no fatal, ACV no fatal, o muerte por causas CV) ocurría en 503 y 543 pacientes en los grupos intensivos y convencionales, respectivamente (HR 0,91, 95% IC 0,81-1,03).

La causa para la mayor mortalidad en el grupo intensivo permanece desconocida.

### **- ESTUDIO ADVANCE<sup>132</sup>**

Fue diseñado para evaluar los efectos de la terapia intensiva en el control de glucemia (utilizando tratamiento con una sulfonilurea (gliclazida de liberación prolongada) y del control de PA en la enfermedad CV en pacientes con DM2 de larga evolución y con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular.

Nos centraremos solo en los resultados del control intensivo de la glucemia.

En el brazo del control intensivo de la glucemia, 11.140 pacientes (edad media de 66 años, con una duración media de la DM de 8 años) fueron randomizados a tratamiento con gliclazida de liberación prolongada (a dosis entre 30 - 120 mgr), añadiendo los ADOs que fueran necesarios hasta alcanzar una HbA1c < 6,5 % o a terapia convencional.

Tras una media de 5 años de seguimiento, el grupo intensivo y el convencional alcanzaban una HbA1c de 6,5 y 7,3 %, respectivamente.

Al contrario de los hallazgos del ACCORD, en el ADVANCE no se produjo un aumento del riesgo de mortalidad entre pacientes en grupo intensivo respecto al estándar

(HR para mortalidad CV en el grupo intensivo 0,88, 95% IC 0,74-1,04 y HR para mortalidad por cualquier causa 0,93, 95% IC 0,83-1,06).

Igual que en el ACCORD y en el VADT, no hubo beneficio de terapia intensiva en el objetivo primario del estudio de muerte CV, IAM no fatal, o ACV no fatal (HR= 0,94, 95% IC 0,84-1,06).

La hipoglucemia severa ocurría con más frecuencia en el brazo de control intensivo (2,7 vs 1,5 %).

Entre los pacientes con hipoglucemia severa, comparado con aquellos sin hipoglucemia, el riesgo de evento macrovascular mayor (HR= 2,88; 95% IC, 2,01-4,12), evento microvascular (HR=1,81; 95% IC: 1,19-2,74), y muerte CV (HR= 2,68; 95% IC: 1,72-4,19) y total (HR=2,69; 95% IC, 1,97-3,67) estaba aumentado de forma significativa para todas ellas ( $p<0,001$ )<sup>133</sup>.

Sin embargo la asociación entre hipoglucemia severa y riesgo de evento microvascular, macrovascular o muerte era similar en pacientes de ambos grupos.

Los resultados de los EC **ADVANCE**, **ACCORD** y **VADT** plantearon el debate sobre si el control estricto de la glucemia es beneficioso en todos los pacientes.

En concreto, el ADVANCE demostró que el control estricto en pacientes con DM2 asociando gliclazida solo disminuía la nefropatía, sin cambios en la incidencia de retinopatía o complicaciones macrovasculares.

El estudio ACCORD fue suspendido prematuramente por la mayor mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

La causa subyacente de estos hallazgos es en la actualidad un tema de discusión. Todos los estudios incluían pacientes diabéticos con antecedentes de ECV. A pesar de sus diferencias, los 3 estudios demostraron de forma consistente durante el periodo de estudio (3,5 a 6 años), que el control de glucemia próximo a la normalidad (HbA1c 6,4 a 6,9 %) no reduce los eventos CV en pacientes con DM de larga evolución.

Resultados macrovasculares: aunque la diferencia en los hallazgos de mortalidad entre el estudio ACCORD y el estudio ADVANCE/VADT y la diferencia en los eventos CV entre los estudios ACCORD/ADVANCE/VADT y los metaanálisis epidemiológicos permanece sin explicación, hay algunos factores presentes en los EC que podrían justificar las discrepancias.

Estas incluirían la elección del tratamiento farmacológico, el control glucémico basal y la frecuencia de hipoglucemias.

Por ejemplo, en el grupo de control intensivo del estudio ACCORD, más del 90% de los pacientes estaban tratados con rosiglitazona, y el 77% tomaban insulina, mientras que en el estudio ADVANCE, en el grupo intensivo todos los pacientes eran asignados a una sulfonilurea, mientras que tiazolidindionas e insulina se utilizaban solamente en el 16 y 40%, respectivamente.

En el VADT, el uso de insulina (90 y 74%, respectivamente) y rosiglitazona (72 y 62 %, respectivamente) fueron igual en los grupos intensivo y convencional. El tratamiento con metformina era muy elevado entre los pacientes de los estudios ACCORD y ADVANCE (94 y 73%, respectivamente, en los grupos de tratamiento intensivo).

La mediana de HbA1c al inicio era mayor en los pacientes del estudio VADT que en el ACCORD y en el ADVANCE (9,4; 8,1 y 7,2 %, respectivamente). Los valores de HbA1c descendían más rápidamente durante los 4 primeros meses del estudio ACCORD, y había una mayor diferencia entre los grupos de control intensivo y convencional respecto a los episodios de hipoglucemia y la ganancia de peso.

Sin embargo, el problema puede ser la falta de duración suficiente.

Con la intención de valorar de forma más precisa los resultados de estos 3 estudios se han llevado a cabo 2 metaánalisis publicados ambos en 2009:

- El primero de ellos fue publicado en el Lancet por **Kausik K et al**<sup>134</sup>. Incluía 5 estudios prospectivos randomizados con 33040 participantes.

La reducción de la HbA1c en el grupo intensivo era de 0,9% frente al convencional.

El control intensivo resultaba en una reducción del 17% de IAM no fatal (OR=0,83 IC 95% 0,75-0,93) y del 15% de enfermedad coronaria (OR= 0,85 IC 95% 0,77-0,93).

No había efecto en la reducción del ACV (OR=0,93 IC 95% 0,81-1,06) o en las causas de mortalidad (OR= 1,02 IC 95% 0,87-1,19).

- El segundo fue publicado en Diabetología por **Turnbull FM** et al<sup>135</sup>. Concluye que el control intensivo de glucosa reduce el riesgo de ECV en un 9% (HR=0,91; 95% IC 0,84-0,99) y el riesgo de IAM en un 15% (HR=0,85 95% IC 0,76-0,94).

La mortalidad por cualquier causa o por ECV no se reducía.

Los pacientes sometidos a tratamiento intensivo presentaron mayor número de hipoglucemias (HR= 2,48 IC 95% 1,91-3,21).

El análisis por subgrupos sugería la posibilidad de un efecto diferente para ECV en pacientes con y sin enfermedad macrovascular previa (HR=1 IC 95%, 0,89-1,13 vs HR=0,84, 95% CI 0,74-0,94 respectivamente, p=0,04).

La aplicación práctica que podemos sustraer de estos estudios es que los objetivos de control glucémico deben adaptarse a las características del paciente (consenso ADA/EASD). En pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, un objetivo de HbA1c  $\leq 7,0$  % es razonable y está justificado por los hallazgos del estudio UKPDS follow-up.

Si el beneficio de un control más estricto (A1c próxima a la normalidad) en pacientes de reciente diagnóstico se podrá demostrar, es dudoso.

#### **I.4.4. PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA:**

Brownlee en 2005 formuló una hipótesis ya explicada previamente que permitiría unificar los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones micro y macrovasculares. Especial relevancia tendrían los AGEs, cuya acumulación en los órganos diana de las complicaciones diabéticas se traduciría clínicamente en una aceleración de la aterosclerosis, en el desarrollo de la miocardiopatía con incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca y en la aparición de enfermedad arterial periférica<sup>136</sup>.

Además las células endoteliales de los grandes vasos están sometidas, en pacientes con DM, a un flujo excesivo de ácidos grasos libres procedentes del tejido



visceral; estos ácidos grasos, al oxidarse, incrementan el estrés oxidativo y activan los mismos mecanismos intracelulares que la propia hiperglucemia.

Esta teoría explica el efecto aditivo de los FR sobre las complicaciones macroangiopáticas; y justifica que la asociación entre complicaciones micro y macrovasculares sea mediada por la hiperglucemia crónica.

Los mecanismos implicados en la reducción de las complicaciones microangiopáticas con el control intensivo incluyen un descenso en la exposición a los productos avanzados de la glicosilación, o a una consecuencia del descenso en la enfermedad renal y en la neuropatía autonómica que han sido implicados en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Como ya se ha comentado previamente, un informe del estudio EDIC demostró que la progresión en el grosor de la intima media de la carótida, era significativamente menor en pacientes con tratamiento intensivo durante el DCCT.<sup>77,78</sup>

#### **I.4.5. OTROS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD VASCULAR DIABÉTICA<sup>137</sup>:**

Además de la hiperglucemia crónica, los siguientes mecanismos se han implicado en la aparición de la enfermedad vascular en pacientes DM:

##### **I.4.5.1. HIPERINSULINEMIA Y/O RESISTENCIA INSULÍNICA:**

Los pacientes con DM2 muestran a menudo hiperinsulinemia, que es, sin embargo, inadecuadamente baja para hacer frente a la resistencia a la insulina que padecen.

Además presentan hiperproinsulinemia que no se observa cuando la resistencia a la insulina cursa sin diabetes, lo que sugiere que la alteración en el procesamiento de proinsulina a insulina puede ser otra manifestación de la disfunción de las células  $\beta$ . Se ha propuesto que en poblaciones de riesgo, como los sujetos con intolerancia a la

glucosa (IGT), la hiperproinsulinemia podría ser un factor predictor del desarrollo de DM2.<sup>138</sup>

#### **I.4.5.2. ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA<sup>137,139</sup>:**

En los pacientes diabéticos se ha demostrado un aumento en la adhesión y agregación plaquetaria, mayor producción de tromboxanos y factores de crecimiento plaquetarios, aumento del fibrinógeno y otros factores de la coagulación con disminución de la actividad fibrinolítica y una pérdida de la deformabilidad eritrocitaria.

#### **I.4.5.3. ALTERACIONES EN LAS LIPOPROTEÍNAS:**

La contribución de la dislipemia (DL) al desarrollo de ECV está claramente demostrada. Un análisis de 61 estudios que incluía casi 900000 personas en prevención primaria demostró el incremento de riesgo de EC a medida que se incrementaba el colesterol total (CT). Así mismo se constató que el mayor poder predictivo de EC era para el cociente CT/HDL, intermedio para el colesterol no HDL (CNHDL=CT-HDL) y menor para el colesterol total.<sup>140</sup>

La prevalencia de hiperlipemia en la DM tipo 2 es dos o tres veces mayor que en la población general.

El patrón de DL más frecuente en el paciente diabético consiste en elevación de las concentraciones de VLDL-TG y disminución de las cifras de colesterol HDL.

Los niveles de LDL permanecen invariables, pero existe un aumento de la proporción de LDL oxidadas y glicadas, que son lipoproteínas altamente aterogénicas<sup>141</sup>.

Por ello en estos pacientes a la medición del LDL colesterol hay que añadir otras medidas complementarias que definan mejor la severidad de la DL<sup>142</sup>:

- Apo B. (Forma parte estructural de las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL) con una molécula por partícula, y refleja el número total de dichas partículas.

- CNHDL: informa del colesterol contenido en todas las partículas aterogénicas. Un análisis de ERFC<sup>143</sup>, con 68 estudios prospectivos demostró la equivalencia de la apo B y del CNHDL para predecir eventos vasculares. Sin embargo en pacientes con DM2, la concordancia es buena entre ambas variables sólo en situación de hipertrigliceridemia<sup>144</sup>.
- Ratio CT/HDL. Como demostró el Quebec Cardiovascular Study<sup>145</sup> la ratio CT/HDL es un excelente marcador de aumento de apo B y de fenotipo de LDL pequeñas y densas. En pacientes con diabetes mellitus se ha mostrado más predictiva de eventos vasculares que el CNHDL<sup>146,147</sup>. En la evaluación de la ecuación de riesgo derivada del UKPDS<sup>148</sup> el modelo que incluía CT/HDL como variable lipídica era ligeramente mejor que el que incluía el CNHDL.

#### **I.4.5.4. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC):**

La asociación entre ERC y aumento del riesgo vascular está ampliamente demostrada. Este efecto puede deberse tanto al incremento de la excreción urinaria de albúmina (EAU) como a la reducción del FG.

Un metaanálisis reciente de 21 estudios de población general<sup>149</sup>, con más de 1200000 participantes y un seguimiento de casi 8 años demostró que tanto el incremento de la EAU como el descenso del FG eran predictores independientes de mortalidad cardiovascular.

Lo mismo es aplicable a pacientes diabéticos.

Para cuantificar en estos pacientes el riesgo absoluto de eventos se puede utilizar un análisis del estudio FIELD<sup>150</sup> (TABLA. I.2) que refleja cómo los pacientes con microalbuminuria tienen un riesgo absoluto  $\geq 30\%$  en 10 años de ECV total y también que la proporción de eventos fatales se incrementa a medida que progresa la afectación renal.

**TABLA I.2: Incidencia de ECV total y de MCV según valores de EAU y de FG**

TI/1000 ECV	FG>90	FG30-60	FG<30	TI/1000 MCV	FG > 90	FG 30-60	FG < 30
NORMOALB	18,8	23,6	34,6	NORMOALB	2,8	4	10,4
MICROALB	29,4	39,6	54,8	MICROALB	7	7,6	20,6
MACROALB	35	59,2	70,8	MACROALB	11,2	20,6	40

#### **I.4.5.5. RETINOPATÍA DIABÉTICA:**

Un metaanálisis<sup>151</sup> reciente publicado en mayo de 2011 por Kramer C et al ha demostrado que la presencia de RD incrementa el riesgo de mortalidad o ECV en pacientes con DM1 y DM2.

El metaanálisis incluía 21 estudios prospectivos observacionales, que habían evaluado la presencia de RD y su grado (de acuerdo a una escala validada<sup>152</sup>) y que habían registrado las causas de mortalidad y/o eventos CV fatales y no fatales.

La mayoría se habían realizado en DM2; la OR para la mortalidad por cualquier causa y/o eventos CV era de 2,34 (95% IC 1,96-2,80) en pacientes con RD respecto a los que no la presentaban. Todos excepto 3 estudios registraban un aumento del riesgo para eventos CV.

La sensibilidad global de cualquier tipo de RD para los eventos era de 43%. La OR de cualquier evento se ajustaba para los factores de riesgo CV (edad, sexo, duración de la diabetes, PA, tabaquismo, albuminuria y perfil lipídico) en 12 de los estudios. Tras el ajuste la presencia de RD continuaba prediciendo los eventos CV (OR= 1,61 (95% IC 1,32-1,90).

Al evaluar la RD proliferativa (10 estudios), la OR para cualquier causa de mortalidad y/o eventos CV era de 4,22 (95% IC 2,81-6,33) comparado con pacientes sin RD ( $I^2 = 63.0\%$ ,  $p=0.004$ ). La sensibilidad global de la RD proliferativa para los eventos combinados era del 19% y la especificidad del 94%. La probabilidad post-test de que

ocurriera un evento en un paciente con RD proliferativa era de 48% utilizando el normograma de Bayes.

4 estudios evaluaban a pacientes con DM1<sup>153,154,155,156</sup>: la OR para cualquier causa de mortalidad y/o eventos CV en pacientes con RD era de 4,1 (95% IC 1,50-11,18) comparada con pacientes sin retinopatía.

La sensibilidad global de cualquier RD en la aparición de eventos era del 70% (95% IC 30-93), y la especificidad del 60% (29-85).

La probabilidad post-test de un evento en un paciente con RD era del 12% utilizando el normograma de Bayes. 3 estudios también presentaban un ajuste de la OR del riesgo conferido por la RD. Tras el ajuste, la RD continuaba siendo un predictor de todas las causas de mortalidad y de eventos CV (OR= 1,58 (95% IC 1,33-1,89). 3 estudios evaluaban también la RD proliferativa. La OR para mortalidad por cualquier causa y/o eventos CV con RD proliferativa era de 7,00 (95% CI 2,22-20,0) comparado con pacientes sin RD. ( $I^2=85%$ ,  $p<0,001$ ).

Esta mayor asociación de la RD con los eventos CV en DM1 puede explicarse porque en el paciente con DM1 la coexistencia de otros FRCV es menos prevalente, y la exposición crónica a la hiperglucemia es el mecanismo predominante en la aparición de la aterosclerosis.<sup>157</sup>

## **II. MATERIAL Y METODOS**

## **II.1. SELECCION DE LA MUESTRA**

Entre el 1 de Junio de 1.994 y el 1 de Junio de 1.998, se consideraron candidatos para ser incluidos en el estudio todos los pacientes diabéticos que acudieron a consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz.

Los criterios de inclusión fueron:

- Diabetes diagnosticada por los criterios de la OMS <sup>157</sup>.
- Edad mayor de 35 años en el momento del diagnóstico de la diabetes.
- Independencia de insulina durante al menos 12 meses tras el diagnóstico de la diabetes.

Los criterios de exclusión fueron:

- Insuficiencia renal avanzada, con tasa de FG inferior a 20 ml/minuto. Por ello se excluyeron los pacientes con cifras de creatinina superior a 3mgr/dl<sup>158</sup>.
- Enfermedad somática grave.
- Gestación.
- Función tiroidea mal compensada.
- Tratamiento con corticoides sistémicos.
- No cumplir los tres criterios de inclusión.

## **II.2. VARIABLES INDEPENDIENTES:**

### **II.2.1. PREVALENCIA ECV:**

**II.2.1.1. Presencia de cardiopatía isquémica clínica:** Se consideraron como portadores de la misma aquellos sujetos que estaban diagnosticados de angina (dolor retroesternal opresivo acompañado de cambios electrocardiográficos o prueba de esfuerzo positiva) o que habían tenido un infarto agudo de miocardio previo confirmado mediante revisión de la historia clínica.

**II.2.1.2. Presencia de enfermedad cerebrovascular:** Se diagnosticaron como portadores de la misma aquellos pacientes que habían presentado un accidente isquémico transitorio (déficit neurológico focal reversible en menos de 24 horas) o un ACV establecido, confirmado mediante revisión de la historia clínica.

**II.2.1.3. Presencia de isquemia arterial crónica de extremidades inferiores:** Se incluyeron en este apartado aquellos pacientes con clínica sugestiva de claudicación intermitente, ausencia de pulsos periféricos o historia de amputación. En todos los casos se confirmó mediante Doppler la disminución de flujo arterial, con un ratio de presión tobillo/brazo  $< 0,95$ .

**II.2.1.4. Presencia de macroangiopatía (enfermedad cardiovascular global):** Aquellos pacientes que presentaron una o más de las diferentes manifestaciones de macroangiopatía descritas con anterioridad fueron considerados afectados de enfermedad cardiovascular.

## **II.2.2. VARIABLES INDEPENDIENTES CLINICAS:**

**A) Edad,** en años cumplidos.

**B) Sexo.**

**C) Tiempo de evolución conocido de la enfermedad:** Se obtuvo por encuesta, y siempre que fue posible se confirmó con revisión de analíticas previas en la historia hospitalaria. Si se detectaban glucemias basales superiores a 140 mgr/dl sin estrés intercurrente, o se recogía el diagnóstico de diabetes en una fecha anterior a la comunicada por el paciente, era la fecha de la historia clínica la seleccionada para determinar el tiempo de evolución de la enfermedad.

**D) Peso:** Se expresó en kilogramos, con precisión de  $\pm 500$  gramos. Se realizó la medición en ropa ligera y sin zapatos.



**E) Talla:** Se expresó en metros, con precisión de  $\pm 1$  centímetro.

**F) BMI:** peso/talla<sup>2</sup>.

**G) Perímetro de la cintura:** Se midió a nivel del ombligo, expresado en centímetros y con una precisión de  $\pm 1$  cm.

**H) Perímetro de cadera:** Se midió a nivel del trocánter mayor, retirando el faldón graso cuando fue necesario, y expresado asimismo en centímetros con una precisión de  $\pm 1$  cm.

**I) Presión arterial sistólica y diastólica:** Se midieron tras diez minutos de reposo, en una posición sentada, con un manguito adecuado a la circunferencia del brazo. Se midió con precisión de  $\pm 5$  mmHg.

**J) Hábito tabáquico:** Se determinó por encuesta. Los pacientes se clasificaron de dos formas:

J.1) Como fumadores activos, ex-fumadores o nunca fumadores.

J.2) Como pacientes con hábito tabáquico positivo (fumadores más ex-fumadores) o negativo (nunca fumadores).

**K) Tipo de tratamiento:** Dieta, antidiabéticos orales o insulina.

**L) Fondo de ojo:** el fondo de ojo se visualizó mediante oftalmoscopia directa e indirecta y biomicroscopia con lentes de 78 y/o 90 Dp tras midriasis con tropicamida y, en determinados casos, fenilefrina. El examen ocular fue llevado a cabo siempre por un oftalmólogo con experiencia en retinopatía diabética, desconocedor del resto de las características iniciales de los sujetos.

### **II.2.3. VARIABLES INDEPENDIENTES BIOQUIMICAS:**

Se realizó en todos los pacientes extracción de una muestra de sangre venosa, tras ayuno nocturno de al menos 10 horas, y antes de la administración de la medicación antidiabética. Las variables recogidas en el presente trabajo fueron:

**A) Glucosa.**

**B) Hba1c.**

**C) Colesterol total.**

**D) Triglicéridos.**

**E) HDL-Colesterol.**

**F) LDL-Colesterol:** Se determinó mediante la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mgr/dl.

Dicha fórmula es la siguiente:  $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$ .

**G) Colesterol no HDL:** Se calculó como colesterol total menos colesterol HDL.

**H) Índice aterogénico:** Se calculó como colesterol total/colesterol HDL.

**I) Acido úrico.**

**J) Creatinina.**

**K) Microalbuminuria:** Se determinó mediante cantidad total en orina de 24 horas, con exclusión de aquellas muestras que presentaban un sedimento patológico. En dicho caso se repitió la recogida tras tratamiento antibiótico.

La clasificación se realizó mediante los resultados de una única determinación.

**L) Filtrado glomerular:** según la fórmula MDRD

Posteriormente se detallan los métodos de determinación de estos parámetros bioquímicos.

## **II.2.4. OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES GENERADAS:**

**A) Hipertensión:** Los sujetos se codificaron como hipertensos o no hipertensos. Se definieron como hipertensos, siguiendo las recomendaciones de la OMS de 1.978, aquellos sujetos que estaban en tratamiento farmacológico o tenían una presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg (según JNC 2007).

**B) Obesidad:** Se realizó una clasificación de los pacientes en tres categorías según su BMI. Los puntos de corte siguieron las recomendaciones de un reciente documento de consenso de la sociedad española de arteriosclerosis, la sociedad española para el estudio de la obesidad y la sociedad española de endocrinología y nutrición<sup>159</sup>. Así los pacientes se dividieron en:

- Normopeso: BMI < 25.
- Sobrepeso: BMI 25-30.
- Obesos: BMI > 30.

### **C) Distribución de la grasa corporal:**

Siguiendo las mismas recomendaciones anteriores<sup>159</sup> los pacientes se dividieron en:

- Distribución androide de la grasa corporal: Cociente cintura/cadera > 0,9 en la mujer o >1 en el varón.
- Distribución ginoide de la grasa corporal: Cociente cintura/cadera < 0,9 en la mujer o < 1 en el varón.

### **D) Retinopatía:**

La clasificación clínica universalmente aceptada es la llamada ETDRS, esta clasificación es la regla de oro para evaluar la severidad de la retinopatía diabética en los ensayos clínicos, es reproducible y ha sido ampliamente validada.

Sin embargo esta clasificación es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria y múltiples grupos desarrollaron clasificaciones simplificadas derivadas del ETDRS para su empleo en la práctica clínica y en el tamizaje de la población.

La Academia Americana de Oftalmología reunió a un grupo de especialistas de 17 países que incluía oftalmólogos, investigadores y endocrinólogos para buscar un consenso en la elaboración de una escala de severidad. Esta clasificación clínica se basa particularmente en ETDRS y el WESDR (Estudio epidemiológico de la RD en Wisconsin)<sup>160,161</sup>.

### **Clasificación clínica propuesta por el Global Diabetic Retinopathy Project Group<sup>162</sup>:**

#### **Sin retinopatía aparente.**

No se encuentran lesiones al examen oftalmoscópico. Equivale al nivel 10 de la escala ETDRS.

**RD no proliferativa.**

- RD no proliferativa leve: sólo se encuentran microaneurismas retinianos. Equivale al nivel 20 del ETDRS.

- RD no proliferativa moderada: en esta etapa se pueden encontrar hemorragias retinianas, exudados duros o lipídicos y los blandos, denominados también manchas algodonosas. Este nivel incluye también dilataciones venosas en rosario (“beading”) pero sólo en un cuadrante. La RDNP moderada equivale a los niveles 35 del ETDRS y al nivel 47.

- RD no proliferativa severa: incluye cualquiera de las siguientes: hemorragias intrarretinianas severas, definidas como más de 20 en cada uno de los cuatro cuadrantes o dilataciones venosas definidas en 2 o más 4 cuadrantes o anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) bien definidas en 1 cuadrante.

**RD proliferativa.**

Incluye todos los ojos con neovascularización retinal o papilar bien definida y/o hemorragia vítrea o prerretinal. Esta única categoría abarca varios niveles de la escala ETDRS: el 61 (RD proliferante leve, con neovascularización retiniana menor de 1/2 área papilar en uno o más cuadrantes), el 65 (proliferante moderada, con neovascularización retinal mayor de 1/2 área papilar y neovascularización de la papila inferior a 1/3 de área papilar) y los niveles 71-85 (RD proliferante de alto riesgo con neovascularización papilar mayor de 1/3 del área papilar y/o hemorragia prerretinal o vítrea). Este nivel también incluye la RD proliferante avanzada, con proliferación fibrovascular, desprendimiento retinal traccional/regmatogénico y fondo no examinable por opacidad vítrea).

Los pacientes de nuestro estudio, según los resultados de su exploración ocular, fueron clasificados en estas tres categorías:

- Normalidad.
- Retinopatía no proliferativa.
- Retinopatía proliferativa.

**E) Según la tasa de excreción de albúmina urinaria (TEAU)** los pacientes fueron clasificados en:

- Normoalbuminuria: TEAU < 30 mgr en 24 horas.
- Microalbuminuria: TEAU 30-300 mgr en 24 horas.
- Macroalbuminuria: TEAU > 300 mgr en 24 horas o proteinuria clínica.

**F) Estadiaje de enfermedad renal crónica (ERC):**

- estadio 0: riesgo aumentado de ERC. Filtrado glomerular (FG)  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> con factores de riesgo: edad avanzada, historia familiar de ERC, HTA, DM, reducción masa renal.
- estadio 1: daño renal + FG normal ( $> 90$ ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- estadio 2: daño renal + FG ligeramente reducido (60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- estadio 3: FG moderadamente disminuido (30-59ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- estadio 4: FG gravemente disminuido (15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- estadio 5: FG <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (prediálisis)

**G) Presencia de microangiopatía:** Los pacientes se clasificaron asimismo en:

- Microangiopatía ausente: Fondo de ojo normal y normoalbuminuria.
- Microangiopatía presente: Retinopatía de base o proliferativa y/o micro o macroalbuminuria.

## **II.3 METODOS DE DETERMINACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS:**

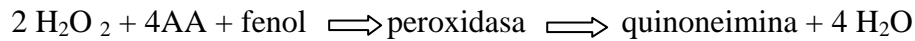
La determinación de glucosa, urea, creatinina, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se realizó en un autoanalizador multicanal, discreto y selectivo Shimadzu CL 7200, en muestras de suero. Todas las técnicas analíticas se calibraron con un calibrador multiparamétrico y la imprecisión analítica se evaluó siguiendo las recomendaciones del NCCLS utilizando sueros control de ITC Diagnostics. Los reactivos, calibradores y controles utilizados son de ITC Diagnostics.

La HbA1c y la microalbuminuria se determinaron en un Cobas Mira Plus, analizador automático y selectivo, utilizando calibrador y sueros control multiparamétricos de Roche Diagnostics para la calibración y estudio de la imprecisión analítica, respectivamente. La HbA1c se determinó en muestras de sangre total y la microalbuminuria en orina de 24 horas, utilizando los kits comerciales Unimate HBA1c y Unimate ALBU de Roche.

### **METODOS ANALITICOS:**

#### **A) GLUCOSA:**

Para su determinación empleamos un método enzimático específico para la glucosa, basado en la oxidación de la glucosa por medio de la glucosa oxidasa (GOD) con producción de peróxido de hidrógeno. Como indicador colorimétrico de la reacción utiliza la quinoneimina, generada a partir de la 4-aminoantipirina (4-AA), peróxido de hidrógeno y fenol por acción de la peroxidasa. La aparición de quinoneimina puede monitorizarse a 510 nm como un incremento de absorbancia proporcional a la concentración de glucosa en el espécimen.

Esquema de la reacción:

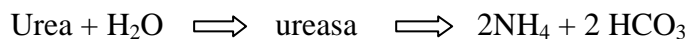
El método es lineal hasta 400 mgr/dl de glucosa.

La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 1,74%, 1,28% y 1,49% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1,19%, 0,84% y 0,69%.

**Valores de referencia en suero:** 55-115 mgr/dl (3,05-6,4 mmol/l)

**B) UREA:**

Se ha determinado mediante el método ureasa/glutamato deshidrogenasa (GLDH), en una reacción a dos puntos. Se basa en la reacción del nitrógeno escindido de la molécula de urea por acción de una ureasa, con 2-oxoglutarato, en una reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa (GLDH), produciéndose al mismo tiempo la oxidación de NADH a NAD<sup>+</sup>. Debido a la diferencia de absorción de la molécula de NAD en estado reducido u oxidado, a 340 nm, es posible medir un cambio de absorción de mayor a menor (descendente), proporcional a la concentración de urea presente en la muestra utilizada. La medición espectrofotométrica a dos puntos permite obtener una linealidad tres veces superior a la que se obtendría si la reacción se midiese a punto final.

Esquema de la reacción:

El método es lineal hasta 140 mg/dl de urea.

La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 1.5%, 1.6 % y 1.6% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 2.1 %, 0.9 % y 2.1 %.

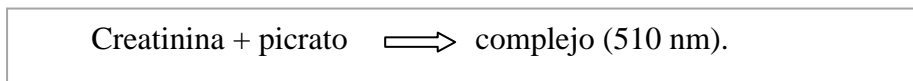
La sensibilidad analítica es de 4.3 mAbs por mg/dl.

**Valores de referencia en suero:** 10-50mg/dl (1.7-8.35 mmol/l)

### C) CREATININA:

Para su medición se ha utilizado el método de Jaffé sin desproteinización y a dos puntos. Se basa en la unión en medio alcalino de la creatinina con picrato para formar un complejo que absorbe a 510 nm. La intensidad de color medido es proporcional a la concentración de creatinina en el espécimen.

#### Esquema de la reacción:



El método es lineal hasta 15 mgr/dl.

Los coeficientes de variación obtenidos en la evaluación de la imprecisión intraensayo fueron de 1,5%, 1,1% y 1,2% para los tres niveles de control, respectivamente. Para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1,1%, 1,1% y 1,5%

#### **Valores de referencia en suero:**

Hombres: 0,9-1,5 mgr/dl (80-133  $\mu$ mol/l)

Mujeres: 0,7-1,2 mgr/dl (62-106  $\mu$ mol/l)

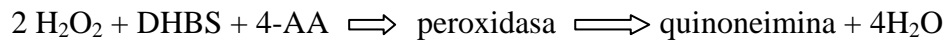
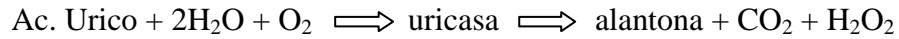
### D) ACIDO URICO:

La determinación de su concentración se ha realizado según un método enzimático basado en la oxidación del ácido úrico presente en el espécimen formando alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona con el 3,5-dicloro-2-hidroxibenceno sulfonato (DHBS) y la 4-aminoantipirina (4-AA) en una reacción catalizada por la peroxidasa, dando lugar a la aparición de colorante de



quinoneimina. La intensidad del color en la solución, medida a 520 nm, es proporcional a la concentración de ácido úrico en el espécimen.

Esquema de la reacción:



El método es lineal hasta 20 mgr/dl.

La imprecisión intraensayo presentó unos coeficientes de variación de 0,89%, 0,97% y 0,73% para los tres niveles de control, respectivamente, mientras que para la imprecisión interensayo los coeficientes de variación fueron de 1,5%, 0,91% y 1,0%.

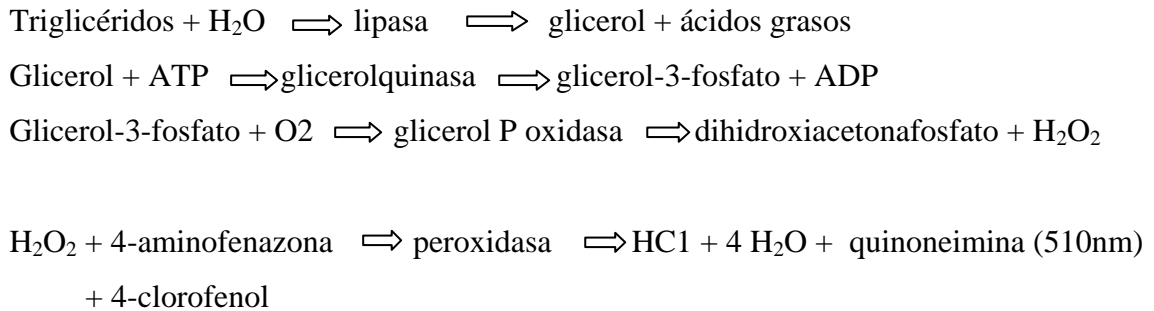
**Valores de referencia en suero:**

Hombres: 3,6-7,7 mgr/dl (214-458  $\mu\text{mol/l}$ )

Mujeres: 2,5-6,8 mgr/dl (149-404  $\mu\text{mol/l}$ )

**E) TRIGLICERIDOS:**

El método utilizado para su determinación es un método colorimétrico basado en la hidrólisis previa de los triglicéridos por medio de la enzima lipoproteinlipasa, para producir glicerol. La acción de la glicerol quinasa y la glicerol-3-fosfato oxidasa sobre el glicerol dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado en la reacción anterior reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina (4-AA) por acción de la peroxidasa (POD), dando lugar a un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de triglicéridos en el espécimen.

Esquema de la reacción:

El método es lineal hasta 100 mgr/dl.

**Valores de referencia en suero:**

Bajo riesgo: < 150 mgr/dl (< 1,7 mmol/l)

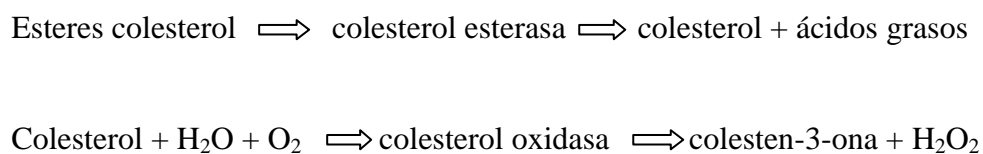
Riesgo moderado: 150-200 mgr/dl (1,7 – 2,2 mmol/l).

Riesgo elevado: > 200 mgr/dl (>2,2 mmol/l).

**F) COLESTEROL:**

Su medición se ha realizado mediante método enzimático basado en la hidrólisis previa de los ésteres del colesterol por medio de la colesterol esterasa, a la que sigue una fase de oxidación del colesterol mediante otra enzima específica, la colesterol oxidasa.

El peróxido de hidrógeno formado en la reacción anterior reacciona con el fenol y la 4-aminoantipirina por acción de la peroxidasa (POD), dando lugar a un cromógeno de quinoneimina (reacción de Trinder), que absorbe a 510 nm. La intensidad del color en la solución, medida a 510 nm, es proporcional a la concentración de colesterol en el espécimen.

Esquema de la reacción:

El método es lineal hasta 600 mgr/dl.

**Valores de referencia en suero:**

Bajo riesgo: < 185 mgr/dl (< 4,8 mmol/l).

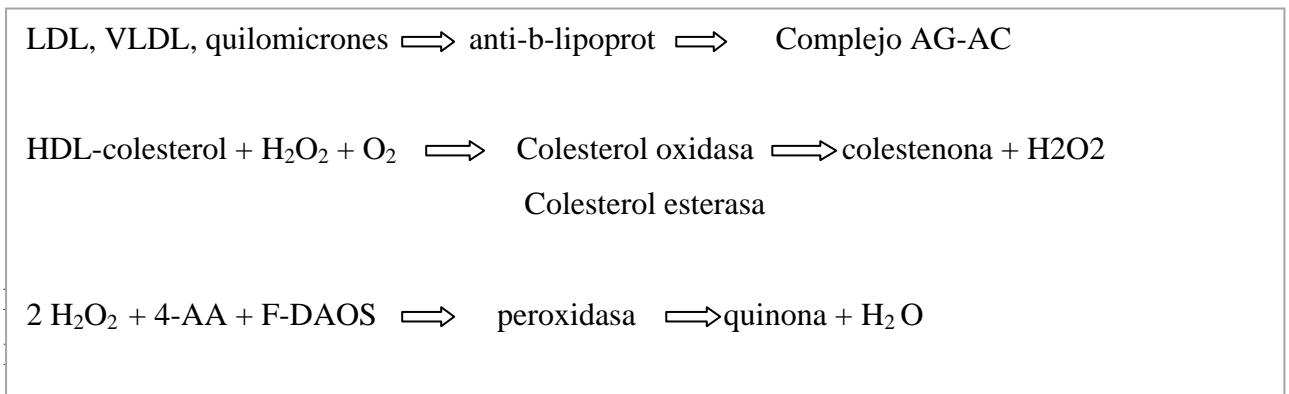
Riesgo moderado: 185-230 mgr/dl (4,8 - 6 mmol/l).

Riesgo elevado: > 230 mgr/dl (> 6 mmol/l).

**G) COLESTEROL HDL:**

Para la determinación de la concentración del colesterol ligado a la fracción HDL en suero se ha utilizado un método directo, sin precipitación ni centrifugación previa, basado en la acción de un anticuerpo anti-b-lipoproteínas que se une a las fracciones LDL, VLDL y quilomicrones bloqueando la acción de las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa. Estas enzimas sólo reaccionan con el colesterol ligado a la fracción HDL para dar peróxido de hidrógeno que, por acción de la peroxidasa, determina la aparición de un complejo de color azul cuya cuantificación puede realizarse midiendo la absorbancia a 600 nm. El incremento de absorbancia producido es directamente proporcional a la concentración de colesterol ligado a HDL en suero.

Esquema de la reacción:



El coeficiente de variación interensayo es de 2,34 % y la recta de regresión obtenida al comparar este ensayo con un método de precipitación fue  $y = 0.946 x + 1.820$ ;  $r = 0.991$ .

**Valores de referencia en suero:**

Bajo riesgo: > 46 mgr/dl (1,2 mmol/l).

Riesgo moderado: 39-46 mgr/dl (1 – 1,2 mmol/l).

Riesgo elevado: < 39 mgr/dl (< 1 mmol/l).

**H) HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c):**

La HbA1c y la hemoglobina total (Hb) se han determinado a partir de un hemolizado preparado de forma directa en el analizador bioquímico Cobas, a partir de sangre total; la HbA1c mediante un inmunoanálisis turbidimétrico y la Hb total colorimétricamente. La ratio entre las concentraciones de ambas, nos da el porcentaje de HbA1c.

Para la medición de **HbA1c** se utilizan anticuerpos monoclonales ligados a partículas de látex. Los AC se unen a los fragmentos b-N-terminales de la HbA1c. Los AC que permanecen libres son aglutinados con un polímero sintético que contiene múltiples copias de la estructura b-N-terminal de la HbA1c. El cambio en la turbidez es inversamente proporcional a la cantidad de glicopéptidos ligados y se mide turbidimétricamente a 552 nm.

La **Hb total** se ha determinado mediante el método colorimétrico de la hematina alcalina sin cianuros. La intensidad del color es proporcional a la concentración de Hb en la muestra y se determina monitorizando el incremento de absorbancia a 552 nm.

El resultado final se expresa como porcentaje de HbA1c y se obtiene del cociente HbA1c/Hb, con aplicación de una fórmula de conversión para ajustar el resultado al método cromatográfico de referencia (HPLC).

$$\text{HbA1c (\%)} = (\text{HbA1c} / \text{Hb}) \times 177.3 + 2.09$$

**Características analíticas****EXACTITUD:**

Los datos presentados a continuación se obtuvieron mediante comparación de la prueba Unimate HbA1c sobre hemolizado y sangre total y otro método comercial de determinación de HbA1c en el analizador Cobas MIRA:

	Sangre total	Hemolizado
Nº muestras	<b>182</b>	<b>208</b>
Pendiente	<b>0.923</b>	<b>0.928</b>
Ordenada en el origen	<b>0.496</b>	<b>0.295</b>
Coefficiente de correlación	<b>0.964</b>	<b>0.943</b>
Intervalo de valores HbA1c	<b>5.19-16.9%</b>	<b>5.12-15.82%</b>

#### INTERVALO DE MEDIDA:

Los resultados de la prueba son lineales dentro del intervalo de medida 0.8-25  $\mu\text{mol/l}$  ó 2-25 %. El límite analítico de la prueba de Hb corresponde a 400  $\mu\text{mol/l}$ . El resultado final de la prueba HbA1c es independiente de la concentración de Hb total entre 50 y 400  $\mu\text{mol/l}$  de Hb.

#### PRECISIÓN:

Se determinó mediante una versión modificada del procedimiento del National Committee for Clinical Laboratory Standards. Para ello, se analizaron dos controles de distinto valor, en hemolizado y sangre total, cuatro veces diarias por duplicado durante un periodo de diez días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

#### ESPECIFICIDAD:

La hemoglobina acetilada, la hemoglobina carbamilada y la HbA1c no alteran los resultados de la prueba. Esta prueba no detecta la Hb F glicada, pues carece de la cadena glicada b, característica de la HbA1c. Por lo tanto, en las muestras que contienen grandes cantidades de Hb F (>10%) pueden obtenerse valores de HbA1c menores de lo previsto. En las muestras que contienen Hb C y Hb S, por el contrario, pueden obtenerse valores de HbA1c mayores de lo previsto.

**SENSIBILIDAD:**

La sensibilidad analítica es de 0,76  $\mu\text{mol/l}$  de Hb y 0,78  $\mu\text{mol/l}$  de HbA1c.

**VALORES DE REFERENCIA:**

Se analizaron con la prueba Unimate HbA1c 101 muestras procedentes de voluntarios no diabéticos con cifras de glucosa plasmática inferiores a 120 mg/dl en ayunas. El valor medio de HbA1c fue de del 5.1%, tanto para el método con hemolizado como para el método con sangre total. El intervalo de referencia para ambos métodos fue del 4.5-5.7 %, de acuerdo con un intervalo de confianza del 95%.

**I) MICROALBUMINURIA:**

Para la determinación de albúmina en orina se ha utilizado un método inmunoturbidimétrico. La albúmina humana en presencia de un antisuero específico forma un precipitado que es determinado turbidimétricamente por un método de punto final a 340 nm.

Por lo general, las muestras se utilizan sin diluir. Puede efectuarse un cribado con tiras reactivas de albúmina. Las muestras positivas han de prediluirse con solución de Tween 20 teniendo en cuenta el nivel de concentración aproximado y la zona de medición del método.

Para la calibración del ensayo se realizan diluciones seriadas del standard principal, serumproteins T Standard, con la solución de Tween 20 comenzando con 1:48 para obtener la siguiente serie: 1:216, 1:432, 1:864, 1:1728, 1: 3456 y 1:6912.

**CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS****EXACTITUD:**

Los valores obtenidos en el Cobas Mira se compararon con los obtenidos por determinación nefelométrica en otro sistema analítico.

**Sistema alternativo**

Tamaño muestra	200
Coefficiente de correlación	0.997
Passing-Bablok	$y = 1.07x + 2.2 \text{ mg/l}$

**PRECISION:**

Se evaluó utilizando dos pools de orina humana siguiendo las recomendaciones del NCCLS:

	Nivel 1	Nivel 2
<b>Media</b>	<b>10,0 mgr/l (1,0 mgr/dl)</b>	<b>223 mgr/l (22,3mgr/dl)</b>
<b>CV intraensayo</b>	<b>1,8 %</b>	<b>1,0 %</b>
<b>CV interensayo</b>	<b>3,5%</b>	<b>0,74%</b>
<b>CV total</b>	<b>4,3%</b>	<b>1,2%</b>

**SENSIBILIDAD:**

El límite de detección para la albúmina en orina es 6 mgr/l (0,6 mgr/dl)

**ZONA DE MEDICIÓN:**

0,6-20 mgr/dl.

**VALORES DE REFERENCIA EN ORINA:**

< 20 mgr/l (<0,02 g/l)

## **II.4. VARIABLES DEPENDIENTES:**

### **II.4.1. Eventos cardiovasculares incidentes:**

#### **Seguimiento de la cohorte:**

Se siguieron de modo prospectivo todos los pacientes (n=463) hasta la aparición de un evento cardiovascular (ángor de inicio, infarto de miocardio (IAM) fatal o no fatal, muerte súbita, accidente isquémico transitorio (AIT), accidente cerebrovascular (ACV) fatal o no fatal, amputación de extremidades inferiores o insuficiencia cardiaca terminal), hasta el fallecimiento por otra causa o hasta el 1 de agosto de 2011. La aparición de los episodios cardiovasculares no fatales se confirmó mediante revisión de la historia clínica del paciente. El diagnóstico de la causa de la muerte se confirmó mediante revisión de la historia clínica (fallecimientos hospitalarios) o contactando con el centro de salud al que pertenecía el paciente (fallecimientos extrahospitalarios).

#### **Métodos estadísticos:**

Las asociaciones entre los grupos de pacientes, clasificados según las características iniciales de su exploración ocular, y posibles variables de confusión fue analizada mediante  $\chi$  cuadrado (variables cualitativas) o análisis de varianza (variables cuantitativas). Cuando se vulneraba el supuesto de normalidad se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Las asociaciones entre los grupos de pacientes, clasificados según aparición o no de eventos vasculares, y posibles variables predictoras fue analizada mediante  $\chi$  cuadrado (variables cualitativas) o t de Student (variables cuantitativas). Cuando se vulneraba el supuesto de normalidad se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

El grado de asociación lineal se estudió con coeficiente de correlación de Pearson.

Las tasas de morbimortalidad cardiovascular fueron expresadas como número de eventos por cada 1000 personas-año. La variable dependiente analizada fue una combinación de ángor de inicio, IAM fatal o no fatal, muerte súbita, AIT, ACV fatal o no fatal, amputación de extremidades inferiores o insuficiencia cardiaca terminal.



La relación entre resultados del fondo de ojo y aparición de eventos cardiovasculares fue examinada con análisis de Kaplan Meier y log rank test.

Para evaluar la contribución independiente de la presencia de retinopatía a la morbimortalidad cardiovascular se realizó análisis multivariante con regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Inicialmente se realizaron análisis univariantes. Luego se realizaron distintos modelos multivariantes con inclusión progresiva de variables según los resultados del análisis univariante y el sentido clínico.

Se realizaron modelos con ajuste progresivo según el resultado

- Modelo 1: edad y sexo.
- Modelo 2: modelo 1 + tiempo de evolución.
- Modelo 3: modelo 2 + cociente colesterol/HDL y macroangiopatía inicial.
- Modelo 4: modelo 3 + EAU y filtrado glomerular.

Finalmente se realizó modelo multivariante con procedimiento de exclusión secuencial para seleccionar el mejor modelo estadístico.

La exploración del FO se clasificó en normal, retinopatía simple y retinopatía proliferativa, con codificación respecto a la categoría de referencia.

Los HR son utilizados como estimación de los riesgos relativos con sus intervalos de confianza del 95% (IC).

El ritmo de aparición de eventos vasculares según presencia y grado de retinopatía y según los resultados de la EAU se estimó mediante las funciones de riesgo.

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0,05$ . El análisis estadístico de los datos se realizó con programa SPSS versión 15.0.

## **III. RESULTADOS**

## **III.1. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA**

### **III.1.1. DATOS GENERALES Y ANALITICOS:**

Se incluyeron en el estudio datos de un total de 463 pacientes, de los cuales 182 eran varones (39,3%) y 281 eran mujeres (60,7%).

La edad media de los pacientes era de 64,92 años con una desviación estándar (DE) de 9,23. El rango de edad osciló entre un mínimo de 38 años y un máximo de 86 años.

El tiempo de evolución medio de la diabetes fue de 10,53 años con una DE de 7,605. El tiempo de evolución conocido de la diabetes comprendía entre 0 (diagnóstico al inicio del estudio) años y el máximo de 40 años.

Se calculó el BMI, definido en material y métodos, con una media de 29,27 Kg/m<sup>2</sup> (DE: 4,67). El valor mínimo fue 19,3 y el máximo 45,11.

La PAS media fue de 145 mmHg (DE: 20,92) con un rango de 90 a 220 mmHg. La PAD media era de 79,51 mmHg (DE: 11,80) con un rango de 50 a 110 mmHg.

El colesterol total medio de los pacientes era de 219,13 mgr/dl (DE: 40,47), con un rango entre 100 y 370. El nivel medio de triglicéridos fue de 136,36 mgrsdl (DE: 92,39), con un rango entre 32 y 872 mgr/dl y un HDL de 43,12 mgr/dl (DE: 11,804) con un rango de 17 a 87 mgr/dl. El colesterol LDL inicial medio era de 148,93 mgr/dl (DE: 39,55) con un rango entre 0 y 291. El cociente CT/HDL inicial era de 5,53 (DE: 1,90), con un rango entre 2 y 14. El colesterol no HDL inicial era de 178,28 mgr/dl (DE: 40,70) con un rango de 65-338.

La glucemia inicial media era de 187,34 mgr/dl (con una DE de: 58,107), con un rango mínimo de 51 y máximo de 378.

La Hba1c media era de 7,76% (DE: 1,56) con un rango entre 4,40 y 13%.

El filtrado glomerular (FG) medio según la fórmula MRDR fue de 66,86ml/min/m<sup>2</sup> (DE: 13,62) con un rango mínimo de 18,46 y máximo de 112,14.

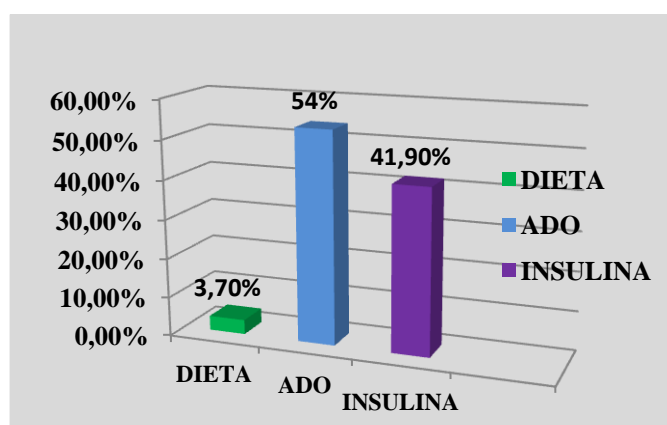
Las características basales del grupo total quedan recogidas en la tabla III.1.

TABLA III.1

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	463	38,00	86,00	64,92	9,23
Evolución DM	457	0	40	10,53	7,605
BMI inicial	458	19,30	45,11	29,27	4,67
PAS inicial	452	90	220	145	20,92
PAD inicial	452	50	110	79,51	11,80
Colesterol inicial	463	100	370	219,13	40,47
Triglicéridos inicial	463	32	872	136,36	92,39
HDL inicial	438	17	87	43,12	11,80
LDL inicial	438	0	291	148,93	39,55
CT/HDL inicial	438	2	14	5,53	1,901
Colesterol no HDL inicial	438	65	334	178,28	40,70
Glucemia inicial	463	51	378	187,34	58,107
HbA1c inicial	460	4,40	13,00	7,76	1,56
Función renal inicial	453	18,46	112,14	66,86	13,62
N válido	415				

De los 463 pacientes al inicio del estudio había 17 tratados con dieta (3,7%), 249 con antidiabéticos orales (53,8%) y 194 con insulina (41,9%). (Gráfico III.1).

Gráfico III.1 (% pacientes)



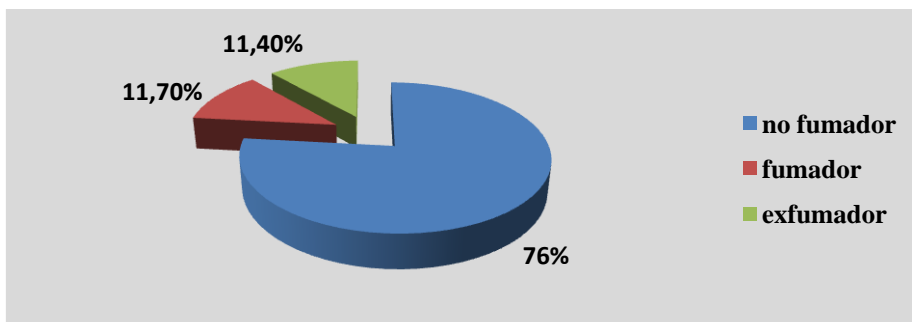
### Interferencias:

Hubo 69 pacientes (14,8%) en los que no pudo excluirse la toma de medicación hipolipemiente o hipoglucemiante en el momento de la realización de la analítica.

### **III.1.2. PREVALENCIA DE TABAQUISMO:**

Se obtuvieron datos válidos para 459 pacientes. De ellos eran fumadores activos 54 (11,7%), ex-fumadores 53 (11,4%) y nunca habían fumado 352 (76%). (Gráfico III.2.)

**Gráfico III.2:**

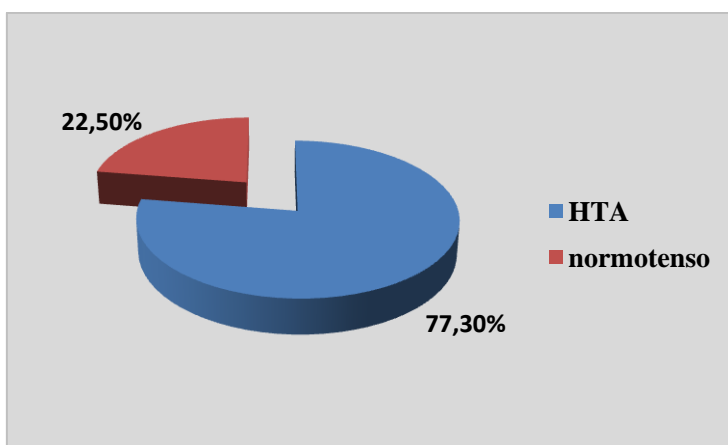


### **III.1.3. PREVALENCIA DE HIPERTENSION:**

Todos los pacientes presentaron datos válidos para el cálculo de la prevalencia de HTA (PA <140/90mmHg).

Definida en material y métodos, presentaron HTA 358 pacientes (77,3%). (Gráfico III. 3).

**Gráfico III.3:**

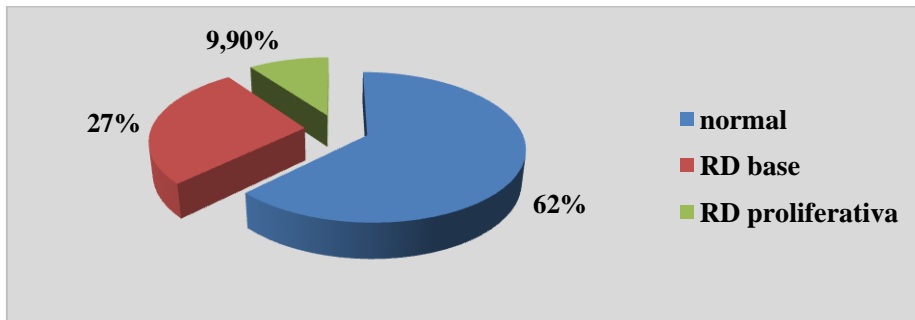


### **III.1.4. PREVALENCIA DE RETINOPATÍA:**

Hubo 458 pacientes con exploración ocular completa y visualización suficientemente clara del fondo de ojo para participar en el cálculo de la prevalencia de retinopatía. El FO fue normal en 287 pacientes (62%), hubo retinopatía de base en 125 pacientes (27%) y retinopatía proliferativa en 46 (9,9%).

La prevalencia conjunta de cualquier afectación retiniana fue de un 36,9%. (Gráfico III.4).

**Gráfico III.4:**

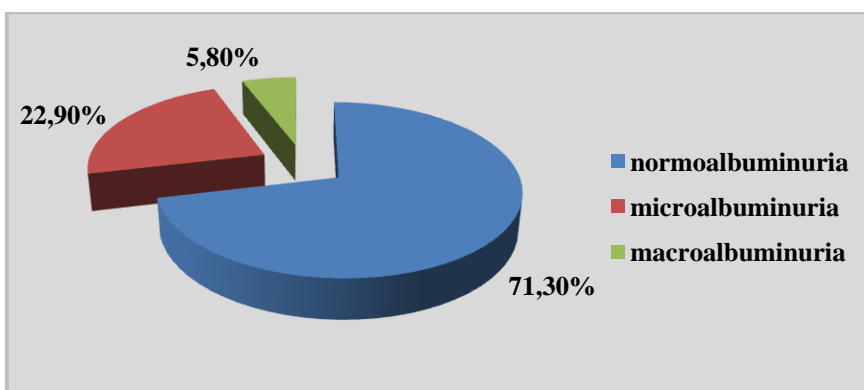


### **III.1.5. PREVALENCIA DE NEFROPATÍA:**

En 463 pacientes se obtuvieron muestras válidas de orina de 24 horas para el cálculo de la prevalencia de afectación renal.

**EUA:** Hubo normoalbuminuria en 330 pacientes (71,3%), microalbuminuria en 106 (22,9%) y proteinuria en 27 (5,8%). (Gráfico III.5).

**Gráfico III.5:**

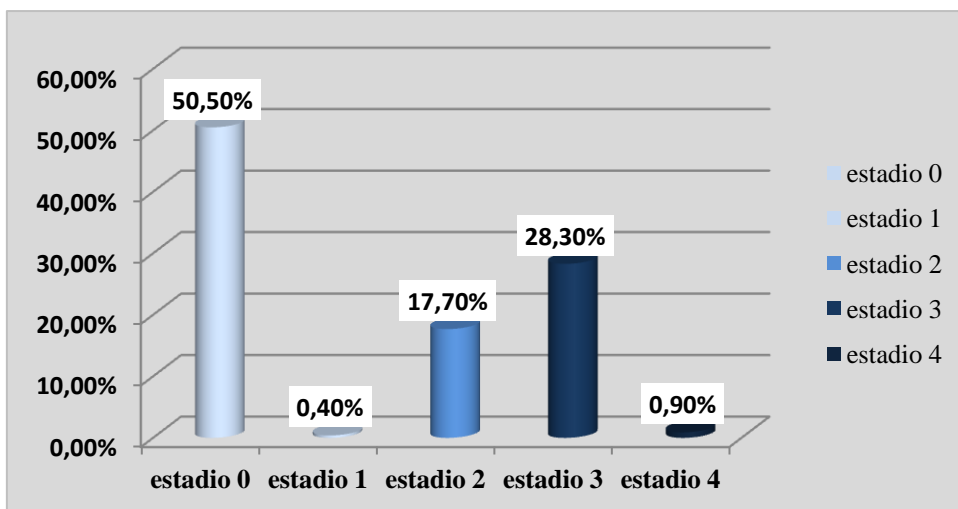


**Función renal:**

Se obtuvieron datos de 453 pacientes. Presentaron un  $FG > 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  un total de 318 pacientes (68,7%). El FG medio era de 66,86, con un rango entre un mínimo de 18,46 y un máximo de 112,14.

**Estadios de enfermedad renal crónica.**

Se obtuvieron datos de 453 pacientes. 234 presentaban estadio 0 (50,5%), 2 pacientes estadio 1 (0,4%), 82 pacientes estadio 2 (17,70%), 131 estadio 3 (28,3%) y 4 estadio 4 (0,9%). (Gráfico III.6)

**Gráfico III.6:**

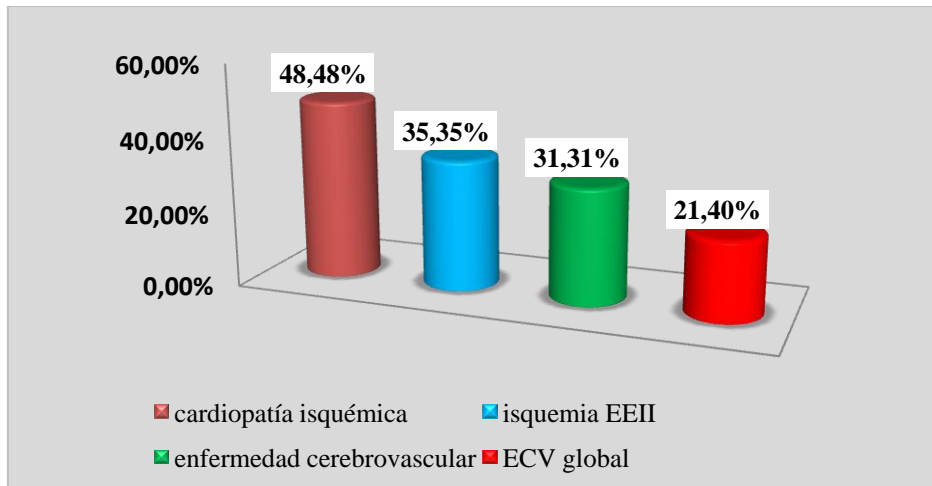
### **III.1.6. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:**

Un total de 463 pacientes participaron en el cálculo de la prevalencia de enfermedad cardiovascular.

La prevalencia global de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio fue de un 21,4% (n=99), la de cardiopatía isquémica de un 10,4% (n=48), la de enfermedad

cerebrovascular de un 6,7% (n=31) y la de isquemia de extremidades inferiores de un 7,6% (n=35). (gráfico III.7)

**Gráfico III.7:**



## **III.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN APARICIÓN DE EVENTOS VASCULARES:**

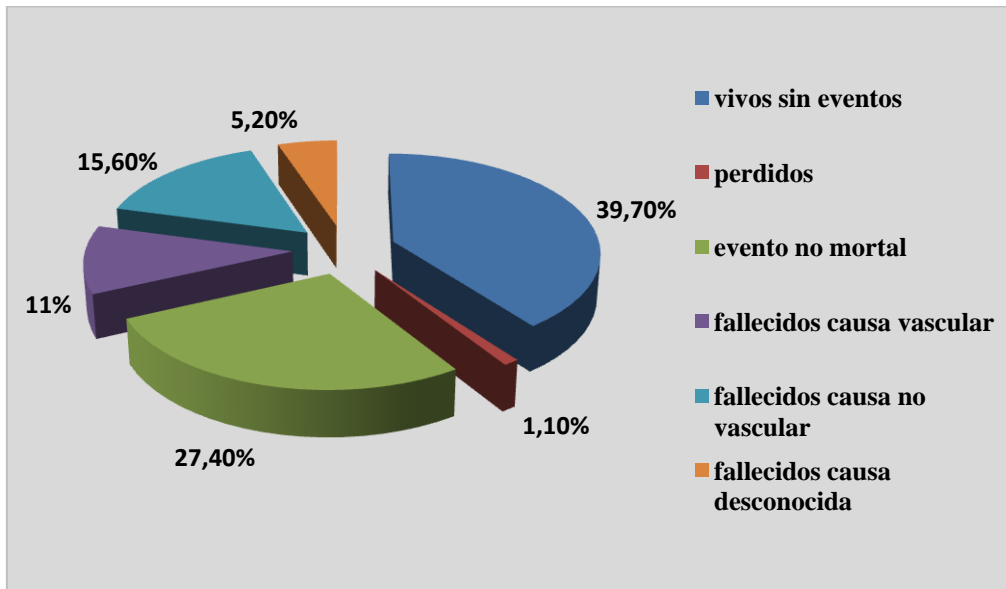
### **III.2.1. DATOS GENERALES:**

El tiempo de seguimiento medio hasta completar el estudio fue de 117,18 meses (DE: 61,23), con un rango mínimo de 1 mes y un máximo de 201 meses.

Al final del seguimiento el estatus de los 463 pacientes era el siguiente: 184 pacientes vivos sin eventos (39,7%), 5 pacientes perdidos (1,1%), 127 pacientes con evento cardiovascular no mortal (IAM, ACV ó amputación) (27,4%), 51 pacientes fallecidos por un evento vascular o por insuficiencia renal crónica terminal (11%), 72 pacientes fallecidos por causa no vascular (15,6%), 24 pacientes fallecidos por causas desconocidas (5,2%). (Gráfico III.8)



**Gráfico III.8:**



En total la IA de eventos vasculares mortales y no mortales era de 38,4% (n=178).

Respecto al tipo de evento vascular, fueron los siguientes: angor: 5,6% (n=26), IAM no fatal: 6,9% (n=32), AIT: 4,3% (n=20), ACV no fatal: 8,6% (40), amputación: 1,9% (n=9), IAM fatal: 3,9% (n=18), insuficiencia cardiaca: 1,9% (n=3), ACV fatal: 1,7% (n=8), muerte súbita: 2,8% (n=13), insuficiencia renal terminal: 0,6% (n=3).

**TABLA III.1**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
<b>Válidos</b>				
<b>Angor</b>	26	5,6	14,6	14,6
<b>IAM no fatal</b>	32	6,9	18,0	32,6
<b>AIT</b>	20	4,3	11,2	43,8
<b>ACV no fatal</b>	40	8,6	22,5	66,3
<b>amputación</b>	9	1,9	5,1	71,3
<b>IAM fatal</b>	18	3,9	10,1	81,5
<b>I cardiaca</b>	9	1,9	5,1	86,5
<b>ACV fatal</b>	8	1,7	4,5	91,0
<b>Muerte súbita</b>	13	2,8	7,3	98,3
<b>Insuficiencia renal terminal</b>	3	0,6	1,7	100,0
<b>Total</b>	178	38,4	100,0	
<b>Sin eventos</b>	285	61,6		
<b>Total</b>	463	100		

### **III.2.2. EVENTOS VASCULARES SEGÚN EL SEXO:**

En la comparación entre varones y mujeres no hubo diferencias significativas en la IA de eventos vasculares ( $p=0,169$ ). Se presentaron en el 35,9% de las mujeres y en el 42,3% de los varones. (tabla III.2)

**TABLA III.2:**

Eventos vasculares	Varón	Mujeres
Si	42,3%	35,9%
No	57,7%	64,1%

### **III.2.3 EVENTOS VASCULARES SEGÚN LA EDAD:**

En la comparación por edad, sí que hubo diferencias significativas, el grupo sin eventos vasculares ( $n= 285$ ) tenía una edad media de 63,44 (desviación estándar (DE): 10), frente al grupo con eventos vasculares ( $n=178$ ), con una edad media de 67,29 (DE de 7,28) ( $p=0,0001$ ). (Tabla III.3)

**TABLA III.3:**

Eventos vasculares	Si	No
Edad media (años)	67,29	63,44

### **III.2.4. EVENTOS VASCULARES SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES Y LA Hba1c:**

En la comparación por tiempo de evolución de la diabetes, también se encontraron diferencias significativas, entre el grupo sin eventos vasculares (media de 9,46 años, DE: 7,5), frente al grupo con eventos vasculares (12,26 años, DE: 7,47),  $p=00001$ . (Tabla III.4)

**TABLA III.4:**

Eventos vasculares	Si	No
Tiempo evolución (años)	12,26	9,46

No se encontraron diferencias significativas según la Hba1c inicial (tabla III.5)

**TABLA III.5:**

Evento vascular	N	Media	Desviación Estándar	Error típ. de la media
HbA1c inicial no	284	7,7141	1,55977	0,09256
sí	176	7,8352	1,57531	0,11874

### **III.2.5. EVENTOS VASCULARES SEGÚN EL TRATAMIENTO:**

Según el tratamiento al inicio, se encontró una diferencia significativa, en la incidencia acumulada de eventos vasculares en pacientes con dieta al inicio: 29,4%,

frente a aquellos tratados con ADO: 31,7% y los tratados con insulina: 47,9%.  $p=0,002$ . (tabla III.6)

**TABLA III.6:**

	Dieta	ADO	Insulina
Eventos vasculares	29,4%	31,7%	47,9%

### **III.3. CONTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS A LA INCIDENCIA DE EVENTOS VASCULARES:**

La contribución de la dislipemia a la enfermedad cardiovascular se analizó comparando los niveles de TGs, HDL, LDL y el cociente CT/HDL entre el grupo con eventos vasculares y el grupo sin eventos.

Se encontraron diferencias significativas según los niveles de triglicéridos iniciales, la media en el grupo sin eventos vasculares fue de 128,66 (con una DE de 79,65), frente a 148 mgr/dl (con una DE de 108,86) en el grupo con eventos vasculares ( $p=0,034$ ).

Respecto a los niveles de colesterol HDL, fueron más altos estadísticamente significativos en el grupo sin eventos (44,27 mgr/dl, con una DE de 11,85), respecto al grupo con eventos (41,28 mgr/dl con una DE de 11,64 ( $p=0,010$ )).

Se encontraron diferencias significativas en el cociente entre Ctotal/HDL inicial, entre el grupo sin eventos (5,31, con una DE 1,7) y el grupo con eventos (5,89 con una DE de 2,139)  $p=0,003$ . (tabla III.7)

**TABLA III.7:**

Eventos vasculares	Tgs	HDL	CT/HDL	CT	LDL	CnoHDL
Si	<b>148</b>	<b>41,28</b>	<b>5,89</b>	<b>221,79</b>	<b>147,96</b>	<b>182,47</b>
No	<b>128,66</b>	<b>44,27</b>	<b>5,31</b>	<b>217,47</b>	<b>149,54</b>	<b>175,65</b>

No se encontraron diferencias significativas para el resto de parámetros del perfil lipídico evaluados: colesterol inicial, LDL inicial, colesterol no HDL inicial.

En la comparación entre los pacientes con HTA (definida por cifras >140/90mmHg ó en tratamiento farmacológico) y los normotensos al inicio del estudio y la aparición de eventos vasculares no hubo diferencias significativas.

En los pacientes sin HTA hubo una IA de 33,7% de eventos vasculares, frente a un 39,7% en el grupo de HTA ( $p=0,267$ ). Si que se detectaron diferencias significativas cuando se valoraba la PAS en los 2 grupos,  $p=0,012$ . (tablas III.8 y III.9)

**TABLA III.8**

Eventos vasculares	PAS	PAD
Si	<b>148,12</b>	<b>79,91</b>
No	<b>143,06</b>	<b>79,27</b>

**TABLA III.9**

	HTA	normotensos
Eventos Vasculares	<b>39,7%</b>	<b>33,7%</b>

Al valorar otras variables iniciales como el BMI, la glucemia y la HbA1c, no se encontraron diferencias significativas.

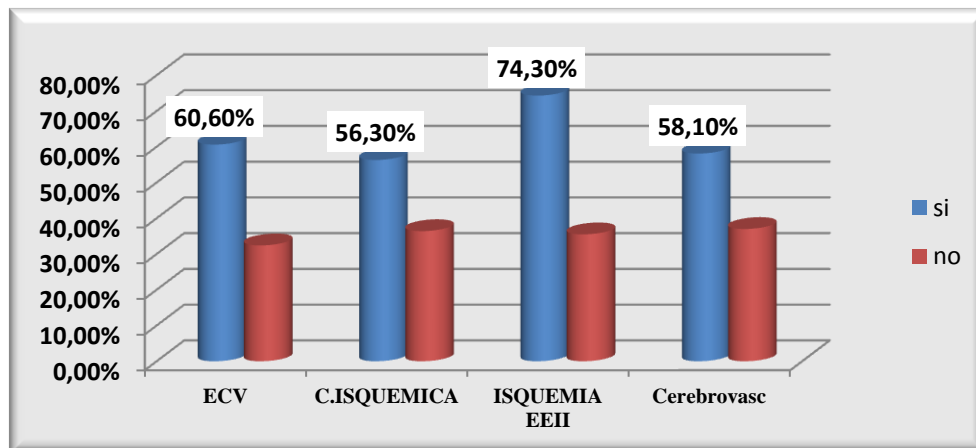
Tabaquismo. En la comparación entre pacientes fumadores, no fumadores y exfumadores, no se objetivó una diferencia significativa en la aparición de eventos vasculares. El grupo de no fumadores presentó un 37,2% de eventos vasculares; el grupo de exfumadores de 41,5% y el grupo de fumadores de 40,7%. ( $p=0,515$ ).

### **III.4. EVENTOS VASCULARES SEGÚN LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD VASCULAR PREVIA:**

Se valoró la presencia de nuevos eventos vasculares comparando 2 grupos de pacientes: aquellos con eventos vasculares previos y aquellos sin eventos previos.

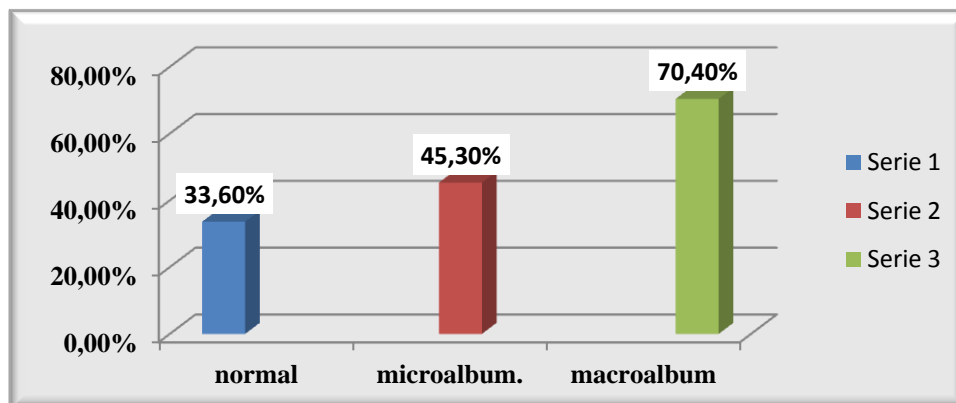
Se demostró una diferencia significativa en los eventos vasculares entre pacientes con enfermedad vascular previa y los que no habían presentado: de los pacientes con cardiopatía isquémica previa el 56,3% presentaron un evento vascular frente al 36,4% de los pacientes sin cardiopatía previa ( $p= 0,007$ ); el 74,3% de los pacientes con isquemia EEII previa presentaron eventos vasculares, frente al 35,5% de los pacientes sin isquemia previa ( $p=0,0001$ ); respecto a la enfermedad cerebrovascular, el 58,1% de los pacientes que la habían presentado tuvieron un evento vascular, frente al 37,% sin enfermedad cerebrovascular previa ( $p=0,020$ ).

En total el 60,6% de los pacientes con enfermedad macrovascular previa presentaron un evento vascular frente al 32,4% de los pacientes sin macroangiopatía previa. ( $p=0,0001$ ). (Gráfico III.9)

**Gráfico III.9 (IA de eventos vasculares)**

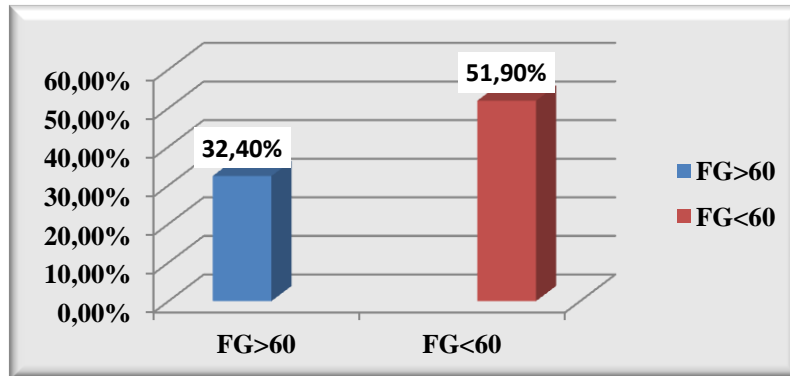
### **III.5. EVENTOS VASCULARES SEGÚN LA TASA DE EXCRECIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA Y LA FUNCIÓN RENAL:**

La excreción urinaria de albúmina se asoció significativamente con la aparición de eventos vasculares. En pacientes con tasa excreción albúmina normal la IA de eventos vasculares fue del 33,6%, en pacientes con microalbuminuria del 45,3% y del 70,4% en pacientes con macroalbuminuria ( $p=0,0001$ ). (gráfico III.10)

**Gráfico III.10: % pacientes**

En la comparación de eventos vasculares, según la función renal y comparando los pacientes con  $FG > 60\text{ml/min}$ , frente a aquellos con un  $FG < 60\text{ml/min}$ , se encontró una diferencia significativa. Siendo los eventos vasculares de 32,4% en el grupo con  $FG > 60$  y de 51,9% en el grupo con  $FG$  inferior ( $p=0,0001$ ). (gráfico III.11)

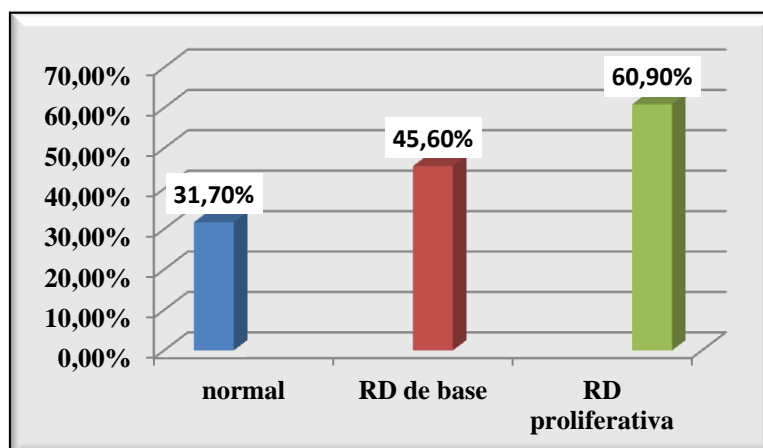
**Gráfico III.11 ( % pacientes)**



### **III.6. EVENTOS VASCULARES SEGÚN EL FONDO DE OJO INICIAL:**

Se demostró una diferencia significativa en la incidencia acumulada de eventos vasculares según la valoración inicial del FO. La IA de eventos vasculares en pacientes con FO normal fue del 31,7%; en pacientes con RD de base del 45,6% y en el grupo con RD proliferativa del 60,9%. ( $p<0,0001$ ). (Gráfico III.12.)

**Gráfico III.12. Eventos vasculares previos según exploración FO:**





## **III.7. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN EL FONDO DE OJO INICIAL:**

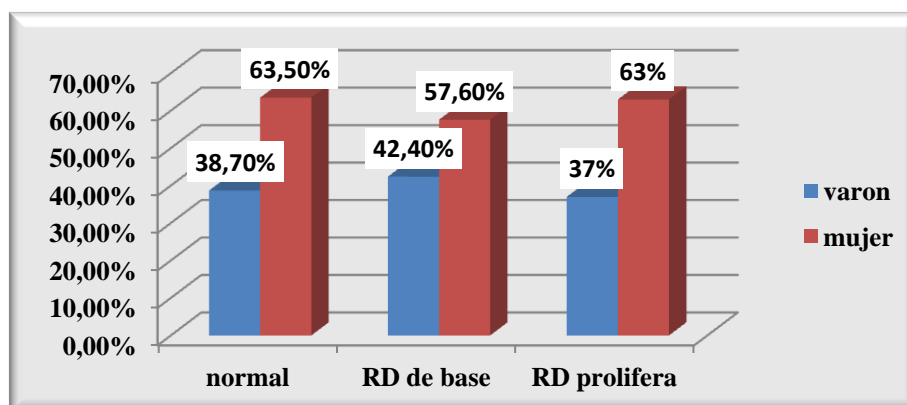
### **III.7.1. DESCRIPCION GENERAL:**

Se clasificaron a un total de 458 pacientes en 3 grupos según el resultado de la exploración del FO. Pacientes con FO normal, el 62,7% (n=287); pacientes con RD de base, el 27,3% (n=125) y pacientes con RD proliferativa el 10% (n=46).

La edad media en el grupo sin RD era de 64,03 años (DE=9,79); en el grupo con RD de base de 65,67 (DE=8,22) y en el grupo con RD proliferativa de 68,02 (DE=9,26). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,014$ ).

Respecto a la distribución por sexo no se demostró una diferencia significativa. Al inicio del estudio eran varones el 38,7% con FO normal, el 42,4% con RD de base y el 37% de los pacientes con RD proliferativa.  $p=0,724$ . (gráfico III.13)

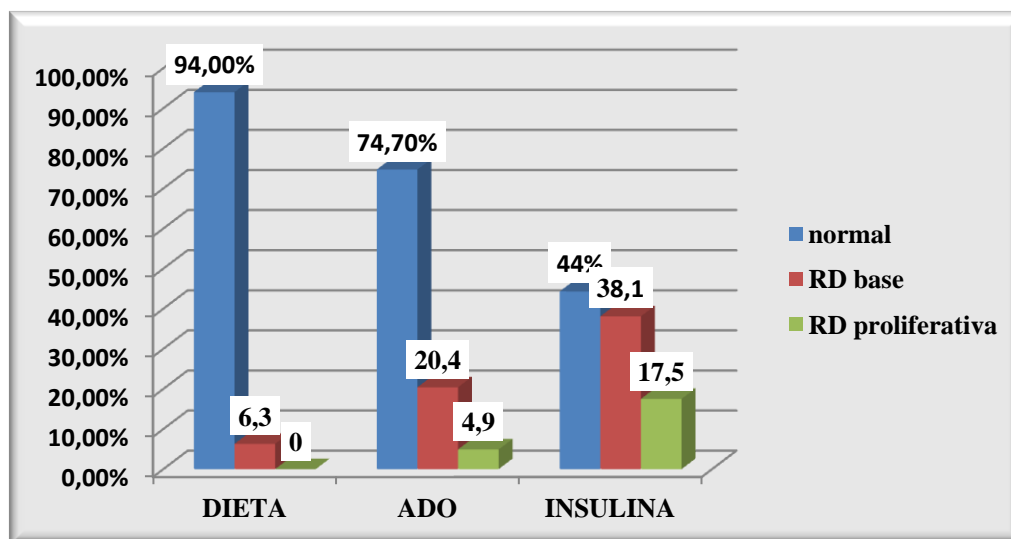
**Gráfico III.13: distribución por sexo según exploración FO.**



El tiempo de evolución medio de la DM fue de 8,32 años (DE: 6,28) en el grupo sin RD, 13,15 años (DE: 7,25) en el grupo con RD de base y 17,96 años (DE= 9,17) en el grupo con RD proliferativa. El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el **tipo de tratamiento inicial** para la DM y el FO inicial. El porcentaje de pacientes insulinizados fue con FO normal, RD de base y RD proliferativa del 30,3%, 59,2% y 73,9% respectivamente. ( $p < 0,0001$ ). (Gráfico III.14)

**Gráfico III.14**



La glucemia inicial media fue de 181,38 mgr/dl (DE: 55,103) en el grupo sin RD, de 201,38 (DE: 61,090) en el grupo con RD de base y de 189,65 en el grupo con RD proliferativa (DE: 63,799). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

La Hba1c inicial media fue de 7,58 % (DE: 1,58) en el grupo sin RD, de 8% en el grupo con RD de base (DE: 1,51) y de 8,27% en el grupo con RD proliferativa (DE: 1,43). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,003$ ).

La PAD inicial media fue de 80,93mmHg en el grupo sin RD (DE: 12,30), de 77,91 en el grupo con RD de base (DE: 9,4) y de 75,43 en el grupo con RD proliferativa (DE: 11,8). El test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa (p=0,003).

El FG medio fue de 67,92 ml/min/m<sup>2</sup> en el grupo sin RD (DE: 12,74), de 66,69 en el grupo con RD de base (DE: 14,27) y de 61,60 en el grupo con RD proliferativa (DE: 14,68). El análisis con el test de ANOVA demostró una diferencia estadísticamente significativa. (p=0,012)

Para el resto de parámetros al inicio: BMI, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, CT/HDL, colesterol no HDL inicial y PAS inicial no se demostró una diferencia significativa. ( tabla III.10)

**Tabla III.10**

	FO normal	RD base	RD proliferativa	P
Edad media	64,03	65,67	68,02	0,014
Evolución DM	8,32	13,15	17,96	<0,0001
Glucemia inicial	181,38	201,38	189,65	0,006
Hba1c	7,58	8	8,27	0,003
PAD inicial	80,93	77,91	75,43	0,003
PAS inicial	144,01	145,74	150,22	0,166
Filtrado glomerular	67,92	66,69	61,60	0,012
BMI	29,32	29,35	28,43	0,465
Colesterol total	219	221,13	215,76	0,739
Triglicéridos inicial	140,42	127,63	135,67	0,436
HDL inicial	42,61	43,88	43,71	0,578
LDL inicial	149,27	151,08	143,51	0,550
CT/HDL inicial	5,63	5,42	5,38	0,506
Colesterol no HDL inicial	179,30	179,21	172,60	0,584

### **III.8. RELACIÓN ENTRE HTA Y TABAQUISMO Y FONDO DE OJO:**

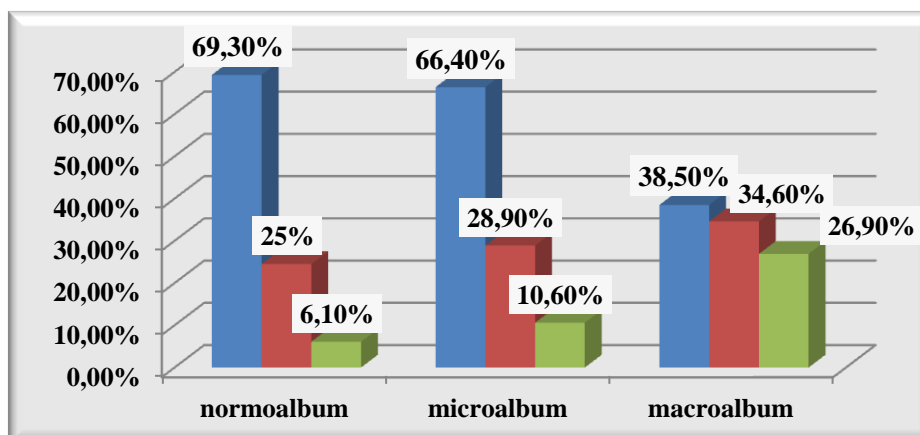
No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación entre HTA (definida por cifras >140/90 mmHg ó el tratamiento con fármacos) y el fondo de ojo inicial. Los pacientes con FO normal, eran hipertensos un 74,2%; en el grupo de RD de base, el 84,7% eran hipertensos, y en el grupo con RD proliferativa el 78,3%.  $p=0,107$ .

Respecto al **tabaquismo** tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa con el FO inicial. De los pacientes con FO normal, con RD de base y con RD proliferativa eran fumadores el 12,6%, el 8,9% y el 13,3% respectivamente. ( $p=0,274$ ).

### **III.9. RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD RENAL Y EL FONDO DE OJO:**

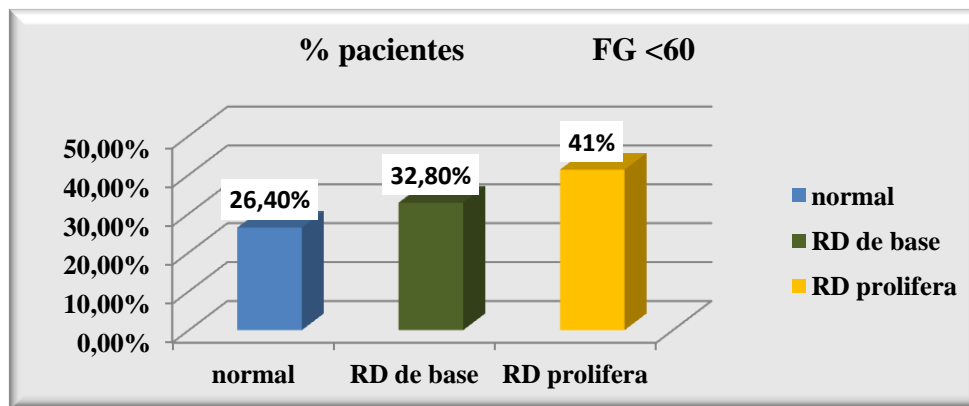
Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la **tasa de excreción de albúmina** inicial y el FO inicial. Los pacientes con FO normal: presentaban microalbuminuria en el 17,8% de los casos y macroalbuminuria en el 3,5%. Respecto a los pacientes con RD base presentaban microalbuminuria en el 28,8% y macroalbuminuria en el 7,2%. Los pacientes con RD proliferativa presentaban microalbuminuria en el 41,3% y macroalbuminuria en el 15,2%.  $p<0,0001$

**Gráfico III.16: tasa excreción albúmina inicial y fondo de ojo inicial. (% pacientes)**



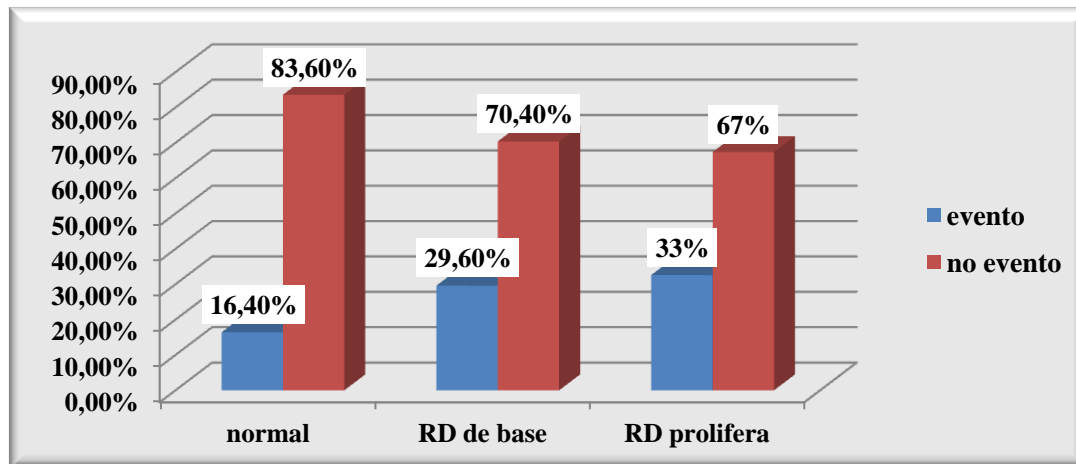
Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la **función renal** y el FO inicial. Los pacientes con FO normal, con RD de base y con RD proliferativa presentan un FG inferior a 60 en un 26,4%, 32,8% y 41,3% de los casos respectivamente ( $p=0,27$ ). (Gráfico III.17)

**Gráfico III. 17**



### **III.10. RELACIÓN ENTRE EL FONDO DE OJO Y LA MACROANGIOPATÍA INICIAL:**

Respecto a los eventos cardiovasculares globales se demostró en nuestro estudio una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de macroangiopatía inicial y la presencia y el grado de RD. De los pacientes con FO normal, el 16,4% habían presentado algún evento macrovascular; de los pacientes con RD de base el 29,6% habían presentado enfermedad cardiovascular previa y de los pacientes con retinopatía proliferativa hasta un 32,6% habían presentado un evento cardiovascular. (gráfico III.18).

**Gráfico III.18: FO según macroangiopatía previa.**

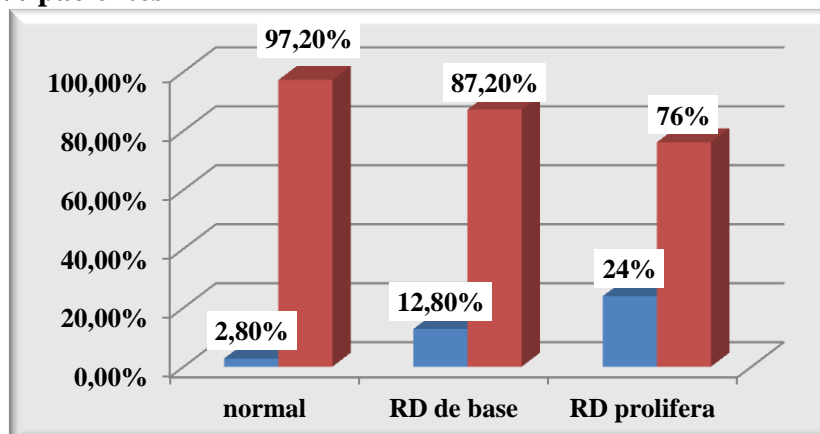
Al analizar por subgrupos la patología macrovascular y la relación con la exploración del FO, se obtenían los siguientes resultados:

Respecto a la presencia de **cardiopatía isquémica**. De los pacientes con FO normal el 9,1% tenían cardiopatía isquémica previa, con retinopatía de base el 13,6% de los pacientes tenían cardiopatía isquémica, y con RD proliferativa el 10,9%. La diferencia no era significativa. ( $p=0,383$ ).

Respecto a la **isquemia de EEII**, se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de RD. De los pacientes con FO normal, el 2,8% habían presentado isquemia de EEII; de los pacientes con RD base, el 12,8% habían presentado isquemia EEII, y de los pacientes con RD proliferativa, la habían presentado el 23,9%. ( $p<0,0001$ ). (gráfico III.19)

**Gráfico III.19. Isquemia EEII inicial y FO inicial:**

% pacientes





fondo de ojo inicial	MESES	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		N° de eventos acumulados	N° de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
NORMAL	1	1,000	si	.	.	1	286
	2	1,000	si	,993	,005	2	285
	3	2,000	si	,990	,006	3	284
	4	5,000	si	,986	,007	4	283
	5	6,000	si	.	.	5	282
	6	6,000	si	,979	,008	6	281
	7	7,000	si	,976	,009	7	280
	8	10,000	si	,972	,010	8	279
	9	11,000	si	,969	,010	9	278
	10	13,000	si	,965	,011	10	277
	11	14,000	si	,962	,011	11	276
	12	15,000	no	.	.	11	275
	13	17,000	si	.	.	12	274
	14	17,000	si	,955	,012	13	273
	15	19,000	si	,951	,013	14	272
	16	20,000	si	.	.	15	271
	17	20,000	si	.	.	16	270
	18	20,000	si	,941	,014	17	269
	19	21,000	si	,937	,014	18	268
	20	21,000	no	.	.	18	267
	21	22,000	si	,934	,015	19	266
	22	23,000	si	,930	,015	20	265
	23	24,000	si	.	.	21	264
	24	24,000	si	,923	,016	22	263
	25	25,000	si	.	.	23	262
	26	25,000	si	,916	,016	24	261
	27	25,000	no	.	.	24	260
	28	26,000	si	,913	,017	25	259
	29	27,000	si	,909	,017	26	258
	30	30,000	si	,906	,017	27	257
	31	30,000	no	.	.	27	256
	32	30,000	no	.	.	27	255
	33	34,000	si	.	.	28	254
	34	34,000	si	,898	,018	29	253
	35	35,000	si	,895	,018	30	252
	36	37,000	si	,891	,018	31	251
	37	38,000	si	.	.	32	250
	38	38,000	si	,884	,019	33	249
	39	38,000	no	.	.	33	248
	40	39,000	no	.	.	33	247
	41	42,000	si	,881	,019	34	246
	42	44,000	si	,877	,019	35	245
	43	44,000	no	.	.	35	244
	44	47,000	no	.	.	35	243



45	49,000	no	.	.	35	242
46	51,000	si	,873	,020	36	241
47	52,000	si	,870	,020	37	240
48	52,000	no	.	.	37	239
49	53,000	si	.	.	38	238
50	53,000	si	.	.	39	237
51	53,000	si	.	.	40	236
52	53,000	si	,855	,021	41	235
53	55,000	si	,852	,021	42	234
54	55,000	no	.	.	42	233
55	56,000	no	.	.	42	232
56	57,000	si	,848	,021	43	231
57	57,000	no	.	.	43	230
58	60,000	no	.	.	43	229
59	62,000	no	.	.	43	228
60	65,000	si	.	.	44	227
61	65,000	si	.	.	45	226
62	65,000	si	.	.	46	225
63	65,000	si	,833	,022	47	224
	66,000	no	.	.	47	223
64						
65	66,000	no	.	.	47	222
66	67,000	si	,829	,022	48	221
67	69,000	si	,826	,023	49	220
68	70,000	no	.	.	49	219
69	71,000	no	.	.	49	218
70	73,000	si	.	.	50	217
71	73,000	si	,818	,023	51	216
72	75,000	si	,814	,023	52	215
73	75,000	no	.	.	52	214
74	77,000	no	.	.	52	213
75	78,000	si	.	.	53	212
76	78,000	si	,807	,024	54	211
77	80,000	no	.	.	54	210
78	81,000	no	.	.	54	209
79	84,000	no	.	.	54	208
80	86,000	no	.	.	54	207
81	88,000	si	.	.	55	206
82	88,000	si	.	.	56	205
83	88,000	si	.	.	57	204
84	88,000	si	,791	,024	58	203
85	88,000	no	.	.	58	202
86	91,000	si	,787	,025	59	201
87	92,000	no	.	.	59	200
88	93,000	si	,783	,025	60	199
89	93,000	no	.	.	60	198
90	94,000	si	.	.	61	197
91	94,000	si	,775	,025	62	196
92	97,000	si	,771	,025	63	195
93	98,000	no	.	.	63	194

94	98,000	no	.	.	63	193
95	100,000	si	,767	,026	64	192
96	100,000	no	.	.	64	191
97	102,000	si	,763	,026	65	190
98	104,000	si	,759	,026	66	189
99	106,000	no	.	.	66	188
100	107,000	no	.	.	66	187
101	109,000	no	.	.	66	186
102	111,000	si	,755	,026	67	185
103	112,000	no	.	.	67	184
104	115,000	no	.	.	67	183
105	118,000	no	.	.	67	182
106	119,000	no	.	.	67	181
107	120,000	no	.	.	67	180
108	122,000	si	,751	,026	68	179
109	123,000	no	.	.	68	178
110	123,000	no	.	.	68	177
111	124,000	no	.	.	68	176
112	124,000	no	.	.	68	175
113	125,000	si	,747	,027	69	174
114	126,000	si	,742	,027	70	173
115	128,000	si	,738	,027	71	172
116	129,000	si	,734	,027	72	171
117	131,000	si	.	.	73	170
118	131,000	si	,725	,027	74	169
119	132,000	si	,721	,028	75	168
120	133,000	no	.	.	75	167
121	134,000	si	.	.	76	166
122	134,000	si	,712	,028	77	165
123	134,000	no	.	.	77	164
124	134,000	no	.	.	77	163
125	135,000	no	.	.	77	162
126	137,000	si	,708	,028	78	161
127	138,000	no	.	.	78	160
128	140,000	no	.	.	78	159
129	141,000	no	.	.	78	158
130	143,000	si	,703	,028	79	157
131	144,000	no	.	.	79	156
132	146,000	no	.	.	79	155
133	147,000	no	.	.	79	154
134	147,000	no	.	.	79	153
135	148,000	si	,699	,028	80	152
136	149,000	no	.	.	80	151
137	149,000	no	.	.	80	150
138	149,000	no	.	.	80	149
139	149,000	no	.	.	80	148
140	149,000	no	.	.	80	147
141	150,000	si	.	.	81	146
142	150,000	si	,689	,029	82	145
143	150,000	no	.	.	82	144
144	151,000	si	,685	,029	83	143

145	153,000	si	,680	,029	84	142
146	153,000	no	.	.	84	141
147	153,000	no	.	.	84	140
148	153,000	no	.	.	84	139
149	153,000	no	.	.	84	138
150	154,000	si	,675	,029	85	137
151	154,000	no	.	.	85	136
152	154,000	no	.	.	85	135
153	155,000	no	.	.	85	134
154	155,000	no	.	.	85	133
155	156,000	no	.	.	85	132
156	156,000	no	.	.	85	131
157	157,000	no	.	.	85	130
158	157,000	no	.	.	85	129
159	157,000	no	.	.	85	128
160	158,000	no	.	.	85	127
161	158,000	no	.	.	85	126
162	158,000	no	.	.	85	125
163	159,000	no	.	.	85	124
164	160,000	no	.	.	85	123
165	160,000	no	.	.	85	122
166	161,000	si	.	.	86	121
167	161,000	si	.	.	87	120
168	161,000	si	,658	,030	88	119
169	161,000	no	.	.	88	118
170	161,000	no	.	.	88	117
171	161,000	no	.	.	88	116
172	161,000	no	.	.	88	115
173	161,000	no	.	.	88	114
174	162,000	no	.	.	88	113
175	162,000	no	.	.	88	112
176	163,000	no	.	.	88	111
177	164,000	no	.	.	88	110
178	164,000	no	.	.	88	109
179	165,000	no	.	.	88	108
180	165,000	no	.	.	88	107
181	166,000	no	.	.	88	106
182	166,000	no	.	.	88	105
183	166,000	no	.	.	88	104
184	167,000	no	.	.	88	103
185	167,000	no	.	.	88	102
186	167,000	no	.	.	88	101
187	167,000	no	.	.	88	100
188	168,000	no	.	.	88	99
189	168,000	no	.	.	88	98
190	169,000	no	.	.	88	97
191	169,000	no	.	.	88	96
192	170,000	no	.	.	88	95
193	170,000	no	.	.	88	94
194	170,000	no	.	.	88	93
195	170,000	no	.	.	88	92

196	171,000	no	.	.	88	91
197	171,000	no	.	.	88	90
198	171,000	no	.	.	88	89
199	172,000	no	.	.	88	88
200	172,000	no	.	.	88	87
201	173,000	no	.	.	88	86
202	173,000	no	.	.	88	85
203	174,000	no	.	.	88	84
204	175,000	no	.	.	88	83
205	175,000	no	.	.	88	82
206	176,000	no	.	.	88	81
207	177,000	si	,650	,031	89	80
208	177,000	no	.	.	89	79
209	177,000	no	.	.	89	78
210	177,000	no	.	.	89	77
211	178,000	no	.	.	89	76
212	179,000	no	.	.	89	75
213	179,000	no	.	.	89	74
214	179,000	no	.	.	89	73
215	179,000	no	.	.	89	72
216	179,000	no	.	.	89	71
217	180,000	no	.	.	89	70
218	181,000	no	.	.	89	69
219	181,000	no	.	.	89	68
220	181,000	no	.	.	89	67
221	182,000	no	.	.	89	66
222	182,000	no	.	.	89	65
223	183,000	no	.	.	89	64
224	183,000	no	.	.	89	63
225	183,000	no	.	.	89	62
226	184,000	si	,640	,032	90	61
227	184,000	no	.	.	90	60
228	185,000	no	.	.	90	59
229	185,000	no	.	.	90	58
230	185,000	no	.	.	90	57
231	185,000	no	.	.	90	56
232	186,000	no	.	.	90	55
233	186,000	no	.	.	90	54
234	186,000	no	.	.	90	53
235	186,000	no	.	.	90	52
236	186,000	no	.	.	90	51
237	186,000	no	.	.	90	50
238	186,000	no	.	.	90	49
239	187,000	no	.	.	90	48
240	187,000	no	.	.	90	47
241	187,000	no	.	.	90	46
242	187,000	no	.	.	90	45
243	187,000	no	.	.	90	44
244	187,000	no	.	.	90	43
245	187,000	no	.	.	90	42
246	187,000	no	.	.	90	41

	247	188,000	si	,624	,035	91	40
	248	188,000	no	.	.	91	39
	249	188,000	no	.	.	91	38
	250	188,000	no	.	.	91	37
	251	188,000	no	.	.	91	36
	252	188,000	no	.	.	91	35
	253	188,000	no	.	.	91	34
	254	188,000	no	.	.	91	33
	255	189,000	no	.	.	91	32
	256	189,000	no	.	.	91	31
	257	189,000	no	.	.	91	30
	258	190,000	no	.	.	91	29
	259	190,000	no	.	.	91	28
	260	190,000	no	.	.	91	27
	261	190,000	no	.	.	91	26
	262	190,000	no	.	.	91	25
	263	191,000	no	.	.	91	24
	264	191,000	no	.	.	91	23
	265	191,000	no	.	.	91	22
	266	191,000	no	.	.	91	21
	267	191,000	no	.	.	91	20
	268	191,000	no	.	.	91	19
	269	192,000	no	.	.	91	18
	270	192,000	no	.	.	91	17
	271	192,000	no	.	.	91	16
	272	192,000	no	.	.	91	15
	273	192,000	no	.	.	91	14
	274	193,000	no	.	.	91	13
	275	193,000	no	.	.	91	12
	276	193,000	no	.	.	91	11
	277	194,000	no	.	.	91	10
	278	194,000	no	.	.	91	9
	279	195,000	no	.	.	91	8
	280	195,000	no	.	.	91	7
	281	195,000	no	.	.	91	6
	282	196,000	no	.	.	91	5
	283	197,000	no	.	.	91	4
	284	197,000	no	.	.	91	3
	285	198,000	no	.	.	91	2
	286	199,000	no	.	.	91	1
	287	201,000	no	.	.	91	0
BASE	1	1,000	si	.	.	1	124
	2	1,000	si	,984	,011	2	123
	3	9,000	si	,976	,014	3	122
	4	9,000	no	.	.	3	121
	5	10,000	si	,968	,016	4	120
	6	11,000	si	,960	,018	5	119
	7	17,000	si	.	.	6	118
	8	17,000	si	,944	,021	7	117
	9	20,000	si	,936	,022	8	116
	10	23,000	si	,928	,023	9	115

11	23,000	no	.	.	9	114
12	26,000	si	,919	,024	10	113
13	27,000	no	.	.	10	112
14	29,000	si	,911	,026	11	111
15	29,000	no	.	.	11	110
16	30,000	si	,903	,027	12	109
17	30,000	no	.	.	12	108
18	31,000	si	.	.	13	107
19	31,000	si	.	.	14	106
20	31,000	si	,878	,030	15	105
21	31,000	no	.	.	15	104
22	33,000	si	,869	,030	16	103
23	34,000	si	,861	,031	17	102
24	34,000	no	.	.	17	101
25	35,000	si	,852	,032	18	100
26	36,000	si	,844	,033	19	99
27	39,000	si	.	.	20	98
28	39,000	si	,827	,034	21	97
29	39,000	no	.	.	21	96
30	40,000	si	.	.	22	95
31	40,000	si	,810	,036	23	94
32	42,000	no	.	.	23	93
33	44,000	si	,801	,036	24	92
34	44,000	no	.	.	24	91
35	45,000	si	,792	,037	25	90
36	46,000	si	,783	,038	26	89
37	47,000	no	.	.	26	88
38	54,000	si	,774	,038	27	87
39	55,000	si	,766	,039	28	86
40	57,000	no	.	.	28	85
41	61,000	si	.	.	29	84
42	61,000	si	,748	,040	30	83
43	62,000	si	,739	,041	31	82
44	64,000	si	,730	,041	32	81
45	66,000	si	,721	,041	33	80
46	67,000	si	,712	,042	34	79
47	68,000	si	,703	,042	35	78
48	73,000	si	,694	,043	36	77
49	75,000	si	,685	,043	37	76
50	75,000	no	.	.	37	75
51	78,000	si	,675	,044	38	74
52	79,000	si	,666	,044	39	73
53	80,000	si	.	.	40	72
54	80,000	si	,648	,045	41	71
55	84,000	no	.	.	41	70
56	85,000	no	.	.	41	69
57	87,000	si	,639	,045	42	68
58	89,000	si	,629	,045	43	67
59	94,000	si	,620	,045	44	66
60	98,000	si	,610	,046	45	65
61	99,000	no	.	.	45	64

62	100,000	si	,601	,046	46	63
63	105,000	no	.	.	46	62
64	107,000	si	,591	,046	47	61
65	108,000	no	.	.	47	60
66	111,000	no	.	.	47	59
67	118,000	no	.	.	47	58
68	124,000	si	,581	,047	48	57
69	125,000	no	.	.	48	56
70	127,000	si	,571	,047	49	55
71	131,000	si	,560	,047	50	54
72	132,000	no	.	.	50	53
73	133,000	si	,550	,047	51	52
74	135,000	si	,539	,048	52	51
75	135,000	no	.	.	52	50
76	137,000	no	.	.	52	49
77	139,000	si	,528	,048	53	48
78	139,000	no	.	.	53	47
79	140,000	no	.	.	53	46
80	144,000	no	.	.	53	45
81	146,000	si	,516	,048	54	44
82	148,000	no	.	.	54	43
83	151,000	no	.	.	54	42
84	154,000	si	,504	,049	55	41
85	159,000	si	,492	,049	56	40
86	160,000	no	.	.	56	39
87	161,000	si	,479	,049	57	38
88	161,000	no	.	.	57	37
89	163,000	no	.	.	57	36
90	165,000	no	.	.	57	35
91	166,000	no	.	.	57	34
92	167,000	no	.	.	57	33
93	171,000	no	.	.	57	32
94	174,000	no	.	.	57	31
95	174,000	no	.	.	57	30
96	175,000	no	.	.	57	29
97	176,000	no	.	.	57	28
98	176,000	no	.	.	57	27
99	179,000	no	.	.	57	26
100	179,000	no	.	.	57	25
101	181,000	no	.	.	57	24
102	181,000	no	.	.	57	23
103	182,000	no	.	.	57	22
104	183,000	no	.	.	57	21
105	183,000	no	.	.	57	20
106	183,000	no	.	.	57	19
107	184,000	no	.	.	57	18
108	184,000	no	.	.	57	17
109	185,000	no	.	.	57	16
110	185,000	no	.	.	57	15
111	186,000	no	.	.	57	14
112	186,000	no	.	.	57	13

	113	188,000	no	.	.	57	12
	114	188,000	no	.	.	57	11
	115	189,000	no	.	.	57	10
	116	190,000	no	.	.	57	9
	117	192,000	no	.	.	57	8
	118	193,000	no	.	.	57	7
	119	194,000	no	.	.	57	6
	120	195,000	no	.	.	57	5
	121	196,000	no	.	.	57	4
	122	198,000	no	.	.	57	3
	123	198,000	no	.	.	57	2
	124	199,000	no	.	.	57	1
	125	200,000	no	.	.	57	0
PROLIF	1	8,000	si	,978	,022	1	45
	2	14,000	no	.	.	1	44
	3	28,000	si	,956	,030	2	43
	4	39,000	no	.	.	2	42
	5	40,000	si	.	.	3	41
	6	40,000	si	,911	,043	4	40
	7	44,000	si	,888	,047	5	39
	8	46,000	si	,865	,051	6	38
	9	49,000	no	.	.	6	37
	10	51,000	si	,842	,055	7	36
	11	52,000	si	,818	,058	8	35
	12	53,000	si	,795	,061	9	34
	13	54,000	si	,771	,064	10	33
	14	62,000	si	.	.	11	32
	15	62,000	si	,725	,068	12	31
	16	63,000	si	,701	,070	13	30
	17	64,000	si	,678	,071	14	29
	18	67,000	si	,655	,072	15	28
	19	70,000	si	,631	,073	16	27
	20	71,000	si	,608	,074	17	26
	21	75,000	no	.	.	17	25
	22	78,000	si	,584	,075	18	24
	23	79,000	no	.	.	18	23
	24	80,000	si	,558	,076	19	22
	25	81,000	si	,533	,077	20	21
	26	82,000	no	.	.	20	20
	27	87,000	si	,506	,077	21	19
	28	88,000	no	.	.	21	18
	29	93,000	si	,478	,078	22	17
	30	98,000	si	,450	,078	23	16
	31	104,000	si	,422	,078	24	15
	32	107,000	no	.	.	24	14
	33	108,000	si	.	.	25	13
	34	108,000	si	,362	,078	26	12
	35	114,000	no	.	.	26	11
	36	114,000	no	.	.	26	10
	37	135,000	si	,325	,078	27	9
	38	140,000	no	.	.	27	8
	39	141,000	si	,285	,078	28	7
	40	147,000	no	.	.	28	6
	41	156,000	no	.	.	28	5
	42	165,000	no	.	.	28	4
	43	165,000	no	.	.	28	3
	44	167,000	no	.	.	28	2
	45	184,000	no	.	.	28	1
	46	190,000	no	.	.	28	0



Hubo diferencias significativas en el tiempo libre de eventos según la presencia y el grado inicial de retinopatía. Así por ejemplo a los 5 años de evolución la probabilidad de estar libre de eventos es de un 84,8% en los pacientes con FO normal, de un 74,8% en pacientes con RD de base y de 72,5% en los pacientes con RD proliferativa. A los 10 años, la probabilidad era de 75,1%, de un 58,1% y de un 36,2% respectivamente.

**TABLA III.14:**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	25,011	2	,000

### **III.12. MODELOS DE COX PARA PREDECIR LA APARICIÓN DE EVENTOS VASCULARES:**

Los predictores univariantes de enfermedad cardiovascular incidente que alcanzaron significación estadística en el análisis de regresión de Cox fueron los siguientes (expresados como hazard ratio (HR)):

- La presencia de retinopatía de base: 1,721 ( $p=0,001$ ), la presencia de retinopatía proliferativa: 2,645 ( $p<0,001$ )
- Edad: 1,055, (aumento de un 5,5% por cada año) ( $p<0,001$ ).
- El tiempo de evolución: 1,036 (aumento del 3,6% por cada incremento en 1 año) ( $p<0,001$ ).
- El cociente CT/HDL: 1,13 (aumento del 13% por cada 1 U cociente) ( $p<0,0001$ )
- La presencia de macroangiopatía previa: 2,59 (el riesgo se multiplica por 2,6 si evento previo) ( $p<0,0001$ )
- El filtrado glomerular inferior a 60: 1,956 ( $p<0,0001$ )

- EAU: presencia de microalbuminuria: 1,677 (p=0,003), presencia de macroalbuminuria: 3,53 (p <0,0001)

**TABLA III.15:**

VARIABLE	HR	CI 95%	P
Edad (1 año)	1,055	1,036-1,074	<0,001
Duración DM (1año)	1,036	1,018-1,055	<0,0001
Cociente CT/HDL (1 punto)	1,13	1,050-1,215	<0,001
Macroangiopatía previa	2,59	1,895-3,540	<0,0001
Microalbuminuria	1,677	1,194-2,355	0,003
Macroalbuminuria	3,53	2,162-5,765	<0,0001

No fue significativa la Hba1c inicial (tabla 6).

### **III.13. MODELOS DE COX MULTIVARIANTE PARA EVALUAR LA CONTRIBUCIÓN INDEPENDIENTE DE LA RETINOPATIA A LA APARICIÓN DE EVENTOS VASCULARES:**

1. Como hemos visto en el apartado anterior en el **análisis univariante** la presencia de retinopatía diabética simple aumentaba el riesgo de aparición de eventos vasculares en 1,721 (IC: 1,235-2,398) y en el caso de pacientes con retinopatía diabética proliferativa el riesgo de eventos aumentaba en 2,645 (IC:

- 1,724-4,059); la asociación era estadísticamente significativa ( $p=0,001$  y  $p>0,0001$  respectivamente)
2. En el **análisis multivariante** ajustando progresivamente para potenciales factores de confusión los resultados fueron los siguientes:
- Edad y sexo: al ajustar por la edad y por el sexo la asociación entre la presencia de RD y el riesgo de eventos vasculares persistía significativamente elevada. En el caso de la RD de base el riesgo era de 1,626 (IC: 1,167-2,266)  $p=0,004$  y la asociación de la RD proliferativa con el riesgo de eventos era de 2,187 (IC: 1,420-3,369),  $p<0,0001$ . No obstante hubo una atenuación clínicamente importante al pasar el riesgo de RD proliferativa de 2,7 a 2,2.
  - Edad, sexo y tiempo de evolución: al ajustar por estas 3 variables la asociación permanecía estadísticamente significativa, siendo de 1,572 (IC: 1,11-2,226)  $p=0,11$  en el caso de la RD de base y de 2,029 (IC: 1,273-3,236)  $p=0,003$  en el caso de la RD proliferativa.
  - Edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL y presencia de macroangiopatía previa: la asociación persistía estadísticamente significativa, en los pacientes con RD de base siendo de 1,662 (IC: 1,156-2,388)  $p=0,006$  y en aquellos con RD proliferativa: 1,976 (1,235-3,163)  $p=0,005$ .
  - Edad, sexo, tiempo de evolución, cociente CT/HDL, presencia de macroangiopatía, filtrado glomerular y excreción urinaria de albúmina: al introducir la microalbuminuria y el filtrado glomerular la hazard ratio de la RD simple disminuía hasta 1,615 (IC: 1,112-2,345)  $p=0,012$  y la HR de la RD proliferativa disminuía hasta 1,721 (IC: 1,044-2,837)  $p=0,033$ . La atenuación del riesgo conferido por la RD proliferativa fue clínicamente significativa con este ajuste adicional para enfermedad renal.
3. En el **análisis multivariante con procedimiento de exclusión secuencial**, introduciendo inicialmente las variables significativas en el análisis univariante,

el mejor modelo fue el constituido por las variantes recogidas en el paso 3 de la tabla III.16.

**TABLA III.16**

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Fondoojo			7,797	2	,020			
	Nombre de variable fondoojo(1)	,479	,190	6,340	1	,012	1,615	1,112	2,345
	Nombre de variable fondoojo(2)	,543	,255	4,540	1	,033	1,721	1,044	2,837
	Edadcalc	,053	,011	22,278	1	,000	1,054	1,031	1,077
	Sex	,286	,175	2,666	1	,103	1,331	,944	1,876
	Evol	,009	,011	,624	1	,429	1,009	,987	1,032
	Indatin	,151	,042	12,799	1	,000	1,164	1,071	1,264
	Macroang	,633	,176	12,852	1	,000	1,883	1,332	2,661
	Malcual			5,037	2	,081			
	Nombre de variable malcual(1)	,226	,190	1,410	1	,235	1,254	,863	1,821
Paso 2	Nombre de variable malcual(2)	,615	,283	4,703	1	,030	1,849	1,061	3,223
	Fgcual	,373	,183	4,182	1	,041	1,453	1,016	2,078
	Fondoojo			11,013	2	,004			
	Nombre de variable fondoojo(1)	,521	,183	8,130	1	,004	1,683	1,177	2,408
	Nombre de variable fondoojo(2)	,613	,238	6,622	1	,010	1,847	1,157	2,946
	Edadcalc	,054	,011	24,544	1	,000	1,056	1,033	1,078
	Sex	,279	,175	2,554	1	,110	1,322	,939	1,861
	Indatin	,149	,042	12,458	1	,000	1,161	1,069	1,262
	Macroang	,638	,176	13,131	1	,000	1,893	1,340	2,673
	Malcual			5,095	2	,078			
Paso 3	Nombre de variable malcual(1)	,231	,191	1,473	1	,225	1,260	,867	1,831
	Nombre de variable malcual(2)	,617	,284	4,734	1	,030	1,854	1,063	3,233
	Fgcual	,380	,182	4,343	1	,037	1,462	1,023	2,090
	Fondoojo			11,769	2	,003			
	Nombre de variable fondoojo(1)	,530	,182	8,482	1	,004	1,699	1,189	2,428
	Nombre de variable fondoojo(2)	,639	,238	7,245	1	,007	1,895	1,190	3,019
	Edadcalc	,054	,011	24,779	1	,000	1,056	1,033	1,079
	Indatin	,156	,042	13,517	1	,000	1,168	1,075	1,269
	Macroang	,672	,176	14,650	1	,000	1,958	1,388	2,761
	Malcual			6,151	2	,046			
Nombre de variable malcual(1)	,240	,191	1,587	1	,208	1,272	,875	1,848	
Nombre de variable malcual(2)	,676	,280	5,820	1	,016	1,967	1,135	3,407	
Fgcual	,286	,172	2,776	1	,096	1,331	,951	1,863	

### III.14. FUNCIÓN DE RIESGO DE LA APARICIÓN DE EVENTOS VASCULARES SEGÚN EL FONDO DE OJO INICIAL:

La tasa de incidencia de eventos vasculares se fue incrementando a medida que se prolongaba el seguimiento en los pacientes con RD:

**Tabla III. 17:**

Controles de primer orden	Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
fondo de ojo inicial	NORMAL ,000	287	0	287,000	9	,03	,97	,97	,031	,010	,03	,01
	1,000	278	2	277,000	11	,04	,96	,93	,038	,011	,04	,01
	2,000	265	3	263,500	10	,04	,96	,89	,035	,011	,04	,01
	3,000	252	4	250,000	5	,02	,98	,88	,018	,008	,02	,01
	4,000	243	5	240,500	8	,03	,97	,85	,029	,010	,03	,01
	5,000	230	6	227,000	6	,03	,97	,83	,022	,009	,03	,01
	6,000	218	4	216,000	5	,02	,98	,81	,019	,008	,02	,01
	7,000	209	5	206,500	8	,04	,96	,78	,031	,011	,04	,01
	8,000	196	5	193,500	4	,02	,98	,76	,016	,008	,02	,01
	9,000	187	5	184,500	1	,01	,99	,75	,004	,004	,01	,01
	10,000	181	5	178,500	7	,04	,96	,73	,030	,011	,04	,02
	11,000	169	7	165,500	5	,03	,97	,70	,022	,010	,03	,01
	12,000	157	18	148,000	6	,04	,96	,67	,029	,011	,04	,02
	13,000	133	30	118,000	3	,03	,97	,66	,017	,010	,03	,01
BASE	14,000	100	28	86,000	1	,01	,99	,65	,008	,008	,01	,01
	,000	125	1	124,500	5	,04	,96	,96	,040	,018	,04	,02
	1,000	119	1	118,500	4	,03	,97	,93	,032	,016	,03	,02
	2,000	114	5	111,500	9	,08	,92	,85	,075	,024	,08	,03
	3,000	100	4	98,000	8	,08	,92	,78	,070	,024	,09	,03
	4,000	88	1	87,500	2	,02	,98	,77	,018	,013	,02	,02
	5,000	85	0	85,000	7	,08	,92	,70	,063	,023	,09	,03
	6,000	78	1	77,500	6	,08	,92	,65	,054	,022	,08	,03
	7,000	71	2	70,000	3	,04	,96	,62	,028	,016	,04	,03
	8,000	66	2	65,000	3	,05	,95	,59	,029	,016	,05	,03
	9,000	61	3	59,500	0	,00	1,00	,59	,000	,000	,00	,00
	10,000	58	1	57,500	3	,05	,95	,56	,031	,018	,05	,03
	11,000	54	5	51,500	3	,06	,94	,53	,033	,018	,06	,03
	12,000	46	3	44,500	2	,04	,96	,50	,024	,017	,05	,03
13,000	41	6	38,000	2	,05	,95	,48	,027	,018	,05	,04	
14,000	33	8	29,000	0	,00	1,00	,48	,000	,000	,00	,00	

PROLIF	,000	46	0	46,000	1	,02	,98	,98	,022	,022	,02	,02
	1,000	45	1	44,500	0	,00	1,00	,98	,000	,000	,00	,00
	2,000	44	0	44,000	1	,02	,98	,96	,022	,022	,02	,02
	3,000	43	1	42,500	4	,09	,91	,87	,090	,043	,10	,05
	4,000	38	1	37,500	4	,11	,89	,77	,092	,044	,11	,06
	5,000	33	0	33,000	7	,21	,79	,61	,164	,057	,24	,09
	6,000	26	3	24,500	3	,12	,88	,53	,075	,041	,13	,08
	7,000	20	1	19,500	2	,10	,90	,48	,055	,038	,11	,08
	8,000	17	1	16,500	2	,12	,88	,42	,058	,040	,13	,09
	9,000	14	2	13,000	2	,15	,85	,36	,065	,044	,17	,12
	10,000	10	0	10,000	0	,00	1,00	,36	,000	,000	,00	,00
	11,000	10	1	9,500	2	,21	,79	,28	,075	,050	,24	,17
	12,000	7	1	6,500	0	,00	1,00	,28	,000	,000	,00	,00
	13,000	6	4	4,000	0	,00	1,00	,28	,000	,000	,00	,00
	14,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,28	,000	,000	,00	,00

Sin embargo en pacientes con micro/macroalbuminuria la tasa de incidencia se incrementó hasta el sexto años de seguimiento descendiendo con posterioridad.

**TABLA III.18:**

Controles de primer orden		Momento de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número que sale en el intervalo	Número de experimentos a riesgos	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error típico de la proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error típico de la densidad de probabilidad	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
tasa excreción albuminicial	NO	,000	330	1	329,500	9	,03	,97	,97	,01	,027	,009	,03	,01
	RM	1,000	320	1	319,500	10	,03	,97	,94	,01	,030	,009	,03	,01
	O	2,000	309	6	306,000	12	,04	,96	,91	,02	,037	,010	,04	,01
		3,000	291	7	287,500	9	,03	,97	,88	,02	,028	,009	,03	,01
		4,000	275	4	273,000	5	,02	,98	,86	,02	,016	,007	,02	,01
		5,000	266	5	263,500	9	,03	,97	,83	,02	,029	,010	,03	,01
		6,000	252	6	249,000	5	,02	,98	,81	,02	,017	,007	,02	,01
		7,000	241	6	238,000	9	,04	,96	,78	,02	,031	,010	,04	,01
		8,000	226	6	223,000	8	,04	,96	,76	,02	,028	,010	,04	,01
		9,000	212	8	208,000	2	,01	,99	,75	,02	,007	,005	,01	,01
		10,000	202	5	199,500	9	,05	,95	,71	,03	,034	,011	,05	,02
		11,000	188	10	183,000	8	,04	,96	,68	,03	,031	,011	,04	,02
		12,000	170	19	160,500	8	,05	,95	,65	,03	,034	,012	,05	,02
		13,000	143	25	130,500	5	,04	,96	,62	,03	,025	,011	,04	,02
MICRO		14,000	113	29	98,500	1	,01	,99	,62	,03	,006	,006	,01	,01
		,000	106	0	106,000	4	,04	,96	,96	,02	,038	,019	,04	,02
		1,000	102	2	101,000	4	,04	,96	,92	,03	,038	,019	,04	,02
		2,000	96	3	94,500	7	,07	,93	,86	,03	,068	,025	,08	,03
		3,000	86	1	85,500	4	,05	,95	,82	,04	,040	,020	,05	,02
		4,000	81	3	79,500	6	,08	,92	,75	,04	,062	,024	,08	,03
		5,000	72	1	71,500	8	,11	,89	,67	,05	,084	,029	,12	,04
		6,000	63	2	62,000	7	,11	,89	,59	,05	,076	,027	,12	,05
		7,000	54	3	52,500	3	,06	,94	,56	,05	,034	,019	,06	,03
		8,000	48	0	48,000	1	,02	,98	,55	,05	,012	,012	,02	,02
		9,000	47	2	46,000	2	,04	,96	,52	,05	,024	,017	,04	,03
		10,000	43	2	42,000	1	,02	,98	,51	,05	,012	,012	,02	,02
		11,000	40	3	38,500	1	,03	,97	,50	,05	,013	,013	,03	,03
		12,000	36	3	34,500	0	,00	1,00	,50	,05	,000	,000	,00	,00



MA CR O	13,000,000	33	13	26,500	0	,00	1,00	,50	,05	,000	,000	,00	,00
	14,000,000	20	7	16,500	0	,00	1,00	,50	,05	,000	,000	,00	,00
	17,000,000	27	0	27,000	2	,07	,93	,93	,05	,074	,050	,08	,05
	20,000,000	25	1	24,500	1	,04	,96	,89	,06	,038	,037	,04	,04
	23,000,000	23	0	23,000	1	,04	,96	,85	,07	,039	,038	,04	,04
	26,000,000	22	1	21,500	5	,23	,77	,65	,09	,198	,079	,26	,12
	29,000,000	16	0	16,000	3	,19	,81	,53	,10	,122	,066	,21	,12
	32,000,000	13	0	13,000	3	,23	,77	,41	,10	,122	,066	,26	,15
	35,000,000	10	0	10,000	2	,20	,80	,33	,09	,081	,055	,22	,16
	38,000,000	8	0	8,000	1	,13	,88	,29	,09	,041	,040	,13	,13
	41,000,000	7	2	6,000	0	,00	1,00	,29	,09	,000	,000	,00	,00
	44,000,000	5	0	5,000	0	,00	1,00	,29	,09	,000	,000	,00	,00
	47,000,000	5	0	5,000	0	,00	1,00	,29	,09	,000	,000	,00	,00
	50,000,000	5	0	5,000	1	,20	,80	,23	,09	,057	,054	,22	,22
	53,000,000	4	0	4,000	0	,00	1,00	,23	,09	,000	,000	,00	,00
56,000,000	4	2	3,000	0	,00	1,00	,23	,09	,000	,000	,00	,00	
59,000,000	2	0	2,000	0	,00	1,00	,23	,09	,000	,000	,00	,00	

## **IV. DISCUSION**

## **IV.1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS:**

Nuestro estudio incluye un total de 463 pacientes, de los cuales 458 tenían una exploración ocular completa y una visualización clara del fondo de ojo. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos según el FO inicial: 287 presentaban un fondo de ojo normal, 125 RD de base y 46 RD proliferativa.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos respecto a las siguientes variables: edad de los pacientes, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento, glucemia inicial, HbA1c inicial y la PAD inicial. Respecto a la patología renal se encontró una relación estadísticamente significativa con la tasa de excreción de albúmina en orina y con la función renal (FG inferior a 60ml/min).

Respecto a la presencia de eventos CV se encontró una relación estadísticamente significativa con la presencia de al menos un evento cardiovascular previo. Al analizar por subgrupos solo la presencia de isquemia de EEII presentó una asociación significativa, mientras que la presencia de cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular no alcanzó la significación estadística.

No se encontraron diferencias significativas para el resto de variables analizadas: el sexo, el BMI, el colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, Ct/HDL, colesterol no HDL y PAS.

Respecto a la HTA y el tabaquismo tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa con el fondo de ojo inicial.

Al analizar la supervivencia libre de eventos según la clasificación del FO inicial se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos, así a los 5 años de evolución la probabilidad de estar libre de eventos es de un 84,8% en los pacientes con FO normal, de un 74,8% en pacientes con RD de base y de 72,5% en los pacientes con RD proliferativa; mientras que a los 10 años, la probabilidad era de 75,1%, de un 58,1% y de un 36,2% respectivamente.

En nuestro estudio los predictores univariantes de enfermedad CV que alcanzaron significación estadística fueron: la presencia de RD (de base y proliferativa), la edad, el tiempo de evolución de la DM, el cociente CT/HDL, la presencia de

macroangiopatía previa, el filtrado glomerular inferior a 60 y la tasa de excreción urinaria de albúmina.

Al ajustar en el análisis multivariante para potenciales factores de confusión la asociación entre el FO inicial y la aparición de enfermedad CV permanecía significativa.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es el ritmo constante de aparición de eventos cardiovasculares según el FO inicial a medida que se prolongaba el seguimiento de los pacientes, siendo incluso mayor al final del seguimiento. No ocurría lo mismo con la EAU que incrementaba la incidencia de eventos hasta el sexto año para disminuir con posterioridad.

## **IV.2. INFLUENCIA DE LA HbA1c SOBRE EL RIESGO DE EVENTOS: COMPARACIÓN CON LOS ESTUDIOS DE COHORTES (VARIABLES DE AJUSTE CON CADA UNO DE ELLOS)**

En nuestro estudio la HbA1c media inicial era de 7,76% (DE: 1,56) con un rango entre 4,40 y 13%.

No se encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos vasculares (mortal y no mortal), según la HbA1c inicial. (tabla IV.1).

**TABLA IV.1**

Evento vascular	N	Media	Desviación Típica	Error típ. de la media
HbA1c inicial no	<b>284</b>	<b>7,7141</b>	<b>1,55977</b>	<b>0,09256</b>
sí	<b>176</b>	<b>7,8352</b>	<b>1,57531</b>	<b>0,11874</b>

Si analizamos la relación entre el control glucémico a largo plazo (medido por la HbA1c) y los eventos CV (enfermedad coronaria, periférica y cerebrovascular), el estudio más extenso se publicó en 2004 en un exhaustivo **metanálisis**<sup>121</sup>. El

metaanálisis incluía 3 estudios, en pacientes con DM1 (n=1688) y 10 estudios en DM2 (n=7435) publicados entre 1966 y Julio de 2003.

El análisis de los estudios<sup>163,164,165</sup> que incluían pacientes con **DM1**, demostró un incremento del riesgo relativo global del 15% (HR=1,15; 95% IC:0,92-1,43) de enfermedad coronaria por cada 1% de incremento de la Hba1c. El riesgo relativo fue de 1,32 de enfermedad vascular periférica por cada incremento del 1% de la Hba1c<sup>166,167</sup>. Ningún estudio valoró la relación entre el ACV y la Hba1c.

Respecto a los estudios realizados en pacientes con **DM2**<sup>168-177</sup>, el riesgo relativo de enfermedad CV global (incluyendo enfermedad coronaria y ACV) fue de 1,18 (CI: 1,10-1,26) por cada 1% de HbA1c.

Analizando por subgrupos el riesgo relativo de enfermedad coronaria fatal y no fatal (valorada en 5 estudios independientes)<sup>169,171,172,175-177</sup> fue de 1,13 (IC: 1,06-1,20) por cada 1% incremento de la Hba1c.

El riesgo relativo global de enfermedad coronaria fatal (en los 5 estudios anteriores) era de 1,16 (IC: 1,07-1,26).

Sólo 3 estudios independientes<sup>176-178</sup> examinaron la relación entre HbA1c y el riesgo de ACV; el RR global para estos 3 estudios fue de 1,17 (IC: 1,09-1,25). Respecto a la relación entre HbA1c y enfermedad arterial periférica, se valoró en 3 estudios<sup>179,180,166</sup> y fue de 1,28 (IC: 1,18-1,39).

Estos estudios demuestran un incremento moderado en el RCV asociado a un incremento de la Hba1c en pacientes con DM. Esta asociación es similar en DM1 y en DM2, pero el intervalo de confianza es más amplio en el caso de la DM1 debido al menor número de sujetos.

En algunos estudios, esta asociación parece ser independiente de otros FRCV. La magnitud del efecto de la HbA1c sobre la ECV total, la enfermedad coronaria fatal y no fatal y el ACV fue similar. Comparados con la enfermedad coronaria y el ACV, los resultados de todos los estudios de enfermedad arterial periférica y HbA1c en pacientes con DM1 y DM2 sugieren la posibilidad de una asociación mayor entre HbA1c y esta complicación (RR estimado: 1,32 y 1,28 en pacientes con DM1 y DM2, respectivamente).

El **UKPDS**<sup>122</sup>, el mayor estudio diseñado específicamente para valorar la hipótesis de que el tratamiento hipoglucemiante puede reducir la morbi-mortalidad CV en pacientes con DM2, demostró una reducción no significativa del 16% del riesgo combinado de IAM fatal y no fatal y de muerte súbita en el grupo de control intensivo,

(tampoco se pudo demostrar una reducción significativa de los accidentes vasculares cerebrales). Sin embargo el **UPKDS FOLLOW-UP**<sup>125</sup>, demostró una reducción significativa (tras un seguimiento total de aproximadamente 17 años), de la mortalidad por cualquier causa y de las muertes relacionadas con la diabetes en sujetos asignados inicialmente al tratamiento intensivo comparado con aquellos asignados al tratamiento convencional. Este efecto se ha definido como “memoria metabólica”.

Un **metaanálisis** previo<sup>181</sup> publicado en 2001 por Huang et al, cuantificaba el beneficio CV del control del colesterol, de la PA y de los niveles de glucemia en pacientes con DM2. Este metaanálisis incluía 5 EC randomizados que valoraban el efecto del control de la glucemia (el UKPDS y otros 4 estudios amplios (aquellos con más de 100 pacientes)). El metaanálisis demostró una reducción no significativa en la mortalidad CV de 0,89 (CI: 0,74-1,08).

Este metaanálisis amplía las revisiones no sistemáticas previas<sup>182-184</sup> en ECV y Hba1c y en revisiones focalizadas en niveles de glucosa y postprandiales<sup>185-186</sup> o en poblaciones no diabéticas.<sup>187</sup>

El resultado de este metaanálisis no es sorprendente ya que el análisis de estudios posteriores tampoco demostró una reducción de los eventos CV con un control glucémico intensivo.

El estudio VADT<sup>127</sup> (Veteran’s Affairs Diabetes Trial) no demostró un descenso en la aparición de eventos CV ni en la tasa de mortalidad por cualquier causa, en el grupo de control intensivo. Los autores advirtieron que este hallazgo debería ser interpretado con cautela, por el corto seguimiento (5,6 años) y el escaso número de eventos. El estudio ACCORD<sup>128</sup> fue suspendido precozmente por un aumento del número de muertes de causa CV en el grupo de control intensivo. Sin embargo la tasa de mortalidad en ambos grupos era inferior a la esperada. El estudio ADVANCE<sup>132</sup> tampoco demostró un beneficio en la terapia intensiva en el objetivo primario: muerte CV, IAM no fatal, ACV no fatal.

Estos resultados que plantean el debate sobre si el control estricto de la glucemia es beneficioso. Los 3 demostraban de forma consistente que el control glucémico intensivo no reducía los eventos CV durante el periodo de estudio (3,5 a 6 años).

Dos metaanálisis posteriores ayudan a responder a esta cuestión<sup>134,135</sup>, el primero publicado por Rai K en 2009 concluyó que el control intensivo reducía un 17% el IAM no fatal y un 15% la enfermedad coronaria (no se demostró reducción en la enfermedad cerebrovascular ni en la mortalidad). El segundo publicado en Diabetología concluyó

que el control intensivo de la glucosa reducía el riesgo de ECV en un 9%, y del riesgo de IAM del 15%. La mortalidad (por cualquier causa y por ECV no se reducía).

Sin embargo, dados los resultados del UPKDS-follow up el problema podría ser la falta de duración suficiente del seguimiento. Al término del estudio UKPDS de intervención, los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a un régimen de control intensivo de la glucemia o a un tratamiento convencional, fueron seguidos cada año durante los 5 primeros años en los centros UKPDS originales. A partir del 6º año, el control se realizó anualmente mediante cumplimentación de un cuestionario europeo de 5 categorías- EuroQoL (EQ-5D) hasta finalizar el seguimiento a los 10 años. El objetivo primario era determinar si el beneficio derivado del control temprano de la glucemia, obtenido en los pacientes con diabetes tipo 2 durante el estudio UKPDS, persistía a largo plazo y si lo hiciera en qué grado. Los resultados fueron una reducción significativa (tras un seguimiento de aproximadamente 17 años), de la mortalidad por cualquier causa (RR 0,87, 95% IC 0,79-0,96 y 0,73, 95% IC 0,59-0,89) y de las muertes relacionadas con la diabetes (RR 0,83, 95% IC 0,73-0,96 y 0,70, 95% IC 0,53-0,92), y IAM (RR 0,85, 95% IC 0,74-0,97 y 0,67, 95% IC 0,51-0,89) en sujetos que inicialmente fueron asignados al tratamiento intensivo con SU-insulina o metformina, respectivamente, comparado con aquellos asignados a terapia convencional.

Estos resultados indican que un periodo de control glucémico sostenido (10 años) en pacientes recién diagnosticados de DM2 tiene un beneficio a largo plazo en la reducción de la morbi-mortalidad CV. Los beneficios persistían a pesar de la precoz pérdida (a partir de 1 año) de la diferencia en la HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos al finalizar el ensayo, el llamado efecto del “legado”. Estos resultados muestran un efecto del legado del control intensivo glucémico más prolongado de lo conocido previamente.

Así el control intensivo desde el momento del diagnóstico se asocia con un descenso significativo del riesgo de IAM y muerte por cualquier causa, además de la bien demostrada reducción de la microangiopatía. Estos resultados son concordantes con los del seguimiento postintervención en pacientes del STENO 2<sup>75</sup>.

Este efecto de “legado metabólico” demostrado en el UKPDS con el control intensivo glucémico, difiere de los resultados obtenidos en este mismo estudio en el control intensivo de la PA. A pesar de que el control óptimo de la PA es clave en la reducción de los eventos micro y macrovasculares en pacientes con DM2; tras finalizar el estudio y reducirse las diferencias de PA entre el grupo convencional e intensivo los

beneficios del control estricto, al contrario de lo ocurrido con el control glucémico, no se prolongaban.

Los mecanismos subyacentes responsables de este efecto permanecen sin clarificar. Una de las hipótesis más plausibles para explicar el efecto del legado es que los AGES formados durante la hiperglucemia crónica son menores en los pacientes mejor controlados, lo que confiere protección a largo plazo. Otra explicación posible es que la reducción en la progresión de la enfermedad renal se traduce en una protección en la enfermedad CV.

En nuestro estudio el grupo con eventos CV presentó un nivel de Hba1c superior al del grupo sin eventos CV. A pesar de que no se alcanzó la significación estadística, los intervalos de confianza incluyeron los valores (tabla IV.2) del estudio de Selvin<sup>121</sup>.

**TABLA IV.2** Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
hba1cin	,053	,048	1,244	1	,265	1,055	,960	1,159

Uno de los inconvenientes de nuestro estudio fue que en la valoración de la relación entre hba1c y los eventos CV, sólo se ha tenido en cuenta la Hba1c al inicio del seguimiento y no de forma periódica a lo largo del seguimiento, lo que habría conferido mayor valor a esta determinación.

No se estudió la relación entre Hba1c y los eventos CV por subgrupos de eventos como en el metaanálisis de Selvin et al.

### **IV.3. RELEVANCIA DE LA RETINOPATÍA: COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS:**

La RD es la complicación más específica de la hiperglucemia crónica. Representa la causa más frecuente de ceguera en adultos en edad laboral<sup>188</sup>. La evaluación más exhaustiva de su prevalencia se ha publicado en un metaanálisis reciente<sup>189</sup> que incluye 35 estudios y 22896 participantes. La prevalencia global de



cualquier forma de RD es del 34,6% (95% IC: 34,5-34,8%) y de RD proliferativa del 7,24% (95% IC: 7,15-7,33).

Su papel como predictor de mortalidad y de eventos CV es controvertido.

A pesar de ello numerosos estudios epidemiológicos y EC, la mayoría realizados en pacientes con DM2, han evaluado y demostrado la relación entre la RD y la enfermedad cardiovascular (fatal y no fatal).

Los resultados de nuestro estudio confirman el valor predictivo de la RD respecto al riesgo de eventos CV.

Nuestra aportación a los estudios previamente publicados es que está realizado en nuestra población de referencia (la Comunidad Autónoma de Aragón). El hallazgo más importante es la asociación entre la incidencia de eventos cardiovasculares y la presencia de RD al inicio. Esta asociación es creciente a medida que se prolonga el seguimiento de los pacientes, siendo incluso mayor al final del estudio. Estos datos difieren de lo que ocurre con la presencia de la albuminuria, que incrementa la incidencia de eventos hasta el sexto año para disminuir con posterioridad.

La HR de eventos CV (fatales y no fatales) en nuestro estudio fue la siguiente: 1,721 (95% IC: 1,235-2,398)  $p=0,001$  en el grupo de pacientes con RD simple y 2,645 (CI 95%: 1,724-4,059)  $p < 0,0001$  en el grupo con RD proliferativa.

El análisis multivariante incluía edad, sexo, duración de la DM, cociente CT/HDL, presencia de macroangiopatía, filtrado glomerular y tasa excreción urinaria de albúmina (TEUA). Al introducir la TEUA y el FG, la hazard ratio disminuía en la RD simple a 1,615 (IC: 1,112-2,345)  $p=0,012$  y en la RD proliferativa hasta 1,721 (IC: 1,044-2,837)  $p=0,033$ , lo que indica que la ERC representa un factor de confusión que hay que controlar cuando se evalúa el riesgo vascular de la retinopatía.

Respecto a la supervivencia libre de eventos en relación con la presencia y el grado de RD los resultados fueron los siguientes: a los 5 años la supervivencia libre de eventos era de un 84,8% en el grupo con el FO normal, de un 74,8% en el grupo con RD simple y de un 72,5% en el grupo con RD proliferativa. A los 10 años, la supervivencia libre de eventos era: 75,1%, 58,1% y 36,2% respectivamente.

Teniendo en cuenta estos datos, la presencia de RD podría utilizarse en la estratificación del riesgo CV del paciente con DM2. Su principal ventaja sería que su realización ya está incluida en el screening de las complicaciones crónicas de la DM, lo que no supondría un coste adicional.

Numerosos estudios han descrito la asociación entre la RD y el aumento de eventos CV.

Esta asociación persiste significativa tras el ajuste para diversos factores de confusión. Sin embargo al incluir el ajuste para la tasa de excreción urinaria de albúmina, se produce una reducción significativa en la HR.

La evaluación más exhaustiva hasta la fecha se resume en un metaanálisis publicado en mayo de 2011<sup>151</sup>. Dicho metaanálisis incluye 20 estudios, 17 de los cuales se realizaron en pacientes con DM2 (n=14896, edad media de 58,4 años y un seguimiento medio de 8,95 años). El tiempo de seguimiento medio de nuestro estudio fue de 9,76 años y la edad media de los pacientes de 64,92 años.

Los resultados del análisis global de los 17 estudios fueron los siguientes:

- a) la OR para la mortalidad global y/o los eventos CV fue del 2,34 (95% IC 1,96-2,80) en pacientes con RD comparada con aquellos sin RD. Todos excepto 3 demostraron un aumento del riesgo de eventos.<sup>181,182,183</sup>
- b) 12 de los estudios incluían el ajuste multivariante para edad, sexo, duración de la DM, PA, tabaquismo, albuminuria y perfil lipídico. Tras el ajuste la presencia de RD seguía siendo un predictor de eventos CV. (OR=1,61 (95% CI: 1,32-1,90)).
- c) La sensibilidad global de la RD para cualquier evento fue de 43% (95% IC: 36-50) y la especificidad del 75% (95% IC: 71-80). La razón de verosimilitud positiva fue del 1,78(1,57-2,00) y la razón de verosimilitud negativa del 0,75(0,68-0,82).
- d) La probabilidad post-test, utilizando el normograma de Bayes, de un evento combinado fue del 34% considerando una probabilidad pre-test del 23%.

Al evaluar el grupo con RD proliferativa (10 estudios), los resultados fueron los siguientes:

- e) la OR para la mortalidad global y/o los eventos CV alcanzaba el 4,22 (IC 95% 2,81-6,33) respecto a los pacientes sin RD (p=0,004). La OR en este grupo con RD proliferativa era muy superior a la nuestra, lo que se debe probablemente a la ausencia de ajuste para el filtrado glomerular y TEUA en la mayoría de ellos.
- f) la sensibilidad global para los eventos combinados era de 19% (13-28) y la especificidad alcanzaba el 94% (91-96). La razón de verosimilitud positiva era del 3,64 (2,52-5,26) y la razón de verosimilitud negativa del 0,84 (0,77-0,92).

- g) La probabilidad post-test de un evento combinado era del 48% considerando una probabilidad pre-test del 23%.

Si analizamos de forma individual cada uno de los estudios, 4 de ellos no incluyen la evaluación de eventos CV y no permiten, por tanto, establecer comparación con el nuestro:

- **Cheung**<sup>190</sup> et al valoraron en un estudio prospectivo (n= 1617) la asociación entre RD y el ACV isquémico. Tras el ajuste multivariante, la RD se asoció a un incremento del ACV isquémico (HR= 2,34; 95% IC, 1,13-4,86).
- **Cheung** et al<sup>191</sup>, en otro estudio evaluaron la asociación entre RD y la incidencia de fallo cardiaco (n=1021). Todos los pacientes tenían una función renal normal, no presentaban enfermedad coronaria ni cardiaca y el 12,8% de los pacientes presentaban RD. Tras 9 años de seguimiento, el 10,1% desarrolló fallo cardiaco. La IA era mayor en pacientes con RD (21,6%) respecto a aquellos sin RD (8,5%). Tras el ajuste multivariante, la IA en el grupo con RD persistía más elevada, HR=2,71 (95% IC: 1,46-5,05).
- **Gimeno**<sup>192</sup> et al evaluaron en los 458 pacientes de nuestro estudio la asociación entre RD y mortalidad global. La tasa de mortalidad fue de 20,1/1000 en pacientes sin RD, de 36,8 en pacientes con RD de base y de 45,9 en pacientes con RD proliferativa (p=0,0021). Tras el análisis multivariante, la RD de base (HR=1,87; 95% IC: 1,1-3,1; p=0,019) y la RD proliferativa (HR=2,6 (95% IC: 1,3-5,1; p=0,0048)) fueron predictores independientes de mortalidad.
- **Sasaki**<sup>193</sup> et al evaluaron el exceso de mortalidad según diversos factores de riesgo (n=1939). El tiempo medio de seguimiento fue de 9,4 años. La tasa de mortalidad fue de 31,35 en varones y de 21,99 en mujeres. La tasa de mortalidad observada frente a la esperada fue de 1,69 en varones y de 1,74 en mujeres. (p<0,01). La mortalidad de causa cardiovascular y renal alcanzó la mitad del total (50,5%). El exceso de mortalidad se analizó para distintos

factores de riesgo, siendo en el caso de la RD (no se diferenció entre RD de base y proliferativa) significativa tras el ajuste multivariante.

Los otros 13 estudios incluyen como objetivo primario la relación entre la RD y la aparición de eventos vasculares, lo que permite establecer comparación con los resultados de nuestro estudio:

1. **Hanis et al**<sup>194</sup>, evaluaron la relación existente entre la presencia de RD y la mortalidad. Para ello reclutaron a 321 pacientes en los cuales se visualizaba claramente el FO y los dividieron en 3 grupos: 199 pacientes con FO normal, 85 con RD de base y 37 con RD proliferativa. Tras 8 años de seguimiento habían fallecido 67 pacientes, de los cuales la patología cardíaca era la causa o había contribuido en el 72,7% de los casos. Al analizar la mortalidad según la clasificación del FO se encontraron los siguientes hallazgos: la mortalidad fue del 13,1% en los pacientes sin RD, del 21,4% en pacientes con RD de base y del 39,5% en pacientes con RD proliferativa.

Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo y duración de la DM) se demostró una relación entre la presencia de RD proliferativa y la mortalidad global de los pacientes; siendo la OR=4 en varones y a 4,4 en mujeres.

La ventaja de nuestro estudio es que incluye mayor número de pacientes, con un tiempo de seguimiento más prolongado. Además la inclusión en el análisis multivariante del filtrado glomerular y la TEUA disminuye la HR y confiere mayor validez a nuestros resultados.

2. **Forsblom et al**<sup>195</sup> evaluaron los factores predictivos de mortalidad global. Para ello reclutaron a 134 pacientes y los siguieron durante 9 años. 38 pacientes fallecieron durante el seguimiento, la mayoría (68%) por enfermedad CV. Los factores predictivos de mortalidad fueron los siguientes: la presencia de RD (42% en pacientes con RD vs 16% en pacientes con FO normal,  $p=0,002$ ), la neuropatía diabética, la microalbuminuria, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular

periférica. Tras el análisis multivariante (edad, HbA1c, Cpéptido, c-HDL, TGs, ácidos grasos no esterificados (NEFA), FG, TEUA, macroangiopatía, enfermedad arterial periférica, RD, neuropatía, HLA-DR4) solamente la macroangiopatía, la neuropatía, la TEUA, y el control glucémico se asociaban de forma independiente con la mortalidad.

A diferencia de nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre la RD y la mortalidad CV probablemente por el menor número de pacientes incluidos en el estudio y por el hecho de no discriminar entre RD simple y proliferativa.

3. **El estudio de Klein et al, el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>153</sup>** es el único que incluye pacientes con DM1 y DM2. Es el estudio que incluye mayor número de pacientes, con seguimiento más prolongado y un ajuste de los factores de confusión más exhaustivo.

Un total de 1370 pacientes con DM2 fueron seguidos durante una media de 16 años. Se evaluó la relación entre el FO inicial y:

La mortalidad global. Tras el ajuste multivariante (para duración DM, HbA1c, HTA, proteinuria, ECV, tabaquismo, uso de diuréticos y neuropatía) se detectó una HR= 1,34 (1,14-1,57) en el caso de RD de base y una HR= 1,89 (1,43- 2,50) en el caso de RD proliferativa.

La enfermedad coronaria. Tras el ajuste multivariante (para duración DM, HbA1c, PAS, proteinuria, ECV, tabaquismo, uso de diuréticos): se encontró una HR=1,21 (0,95-1,53) en el grupo con RD de base y una HR=1,43 (0,94-2,17) en el grupo con RD proliferativa.

El ACV. Tras el ajuste multivariante (para HbA1c, HTA, proteinuria, ECV previa) la HR fue de 1,30(0,92-1,85) en el grupo con RD de base y de 1,88 (0,65-2,10) en el grupo con RD proliferativa.

El estudio incluyó también un análisis de la mortalidad global y coronaria según la progresión de la RD. Para ello se realizó una nueva valoración del FO a los 4 años del inicio del estudio. Los resultados fueron los siguientes: la progresión a RD proliferativa se asoció con una mortalidad global de 2,15 (1,44-3,19) y coronaria de 2,07(1,13-3,79).

Nuestro estudio presenta los inconvenientes de que incluye menor número de pacientes y el tiempo de seguimiento ha sido inferior, además la valoración de los eventos CV sólo se ha realizado teniendo en cuenta el FO inicial. Sin embargo nuestros resultados son comparables con los de este estudio, lo que apoya la validez de los mismos.

4. Por el contrario el estudio de **Lövestam-Adrian**<sup>196</sup> et al no detectó un incremento de la mortalidad asociada a la RD proliferativa. Dicho estudio incluía a 363 pacientes que se siguieron durante 10 años. La revisión oftalmológica del FO se realizó al inicio y posteriormente al menos cada 2 años.

Se dividió a los pacientes en 3 grupos según el resultado del FO inicial: 226 pacientes presentaban un FO normal, 96 presentaban RD de base y 41 presentaban RD proliferativa. La edad media de los pacientes en los 3 grupos fue de 52,5; 56,7 y 57,2 años respectivamente, y la duración de la DM de 5,5, 12,6 y 15,9 años; muy inferiores ambas a las de nuestro estudio.

Se evaluó la aparición de eventos CV según el FO inicial y también según la progresión de la RD. Los resultados tras el ajuste multivariante (para Hba1c, PA, albuminuria, creatinina plasmática, edad, sexo y duración de la DM) fueron los siguientes:

- a) los pacientes con RD proliferativa al inicio presentaban una mortalidad 2,2 veces superior respecto a aquellos con RD de base o sin RD ( $p < 0,001$ ). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de IAM o de ACV según la clasificación inicial del FO (normal, RD de base o proliferativa).

- b) los pacientes con FO normal al inicio que no desarrollaban RD proliferativa presentaron una incidencia de IAM mayor que aquellos que la desarrollaban (21/116 vs 2/39) ( $p = 0,049$ ). La tasa de mortalidad también fue mayor en pacientes que no desarrollaron RD (30/116 vs 3/39;  $p = 0,016$ ) y en pacientes que desarrollaron RD de base comparado con aquellos que desarrollaron RD proliferativa (18/71 vs 3/39)  $p = 0,024$ . No hubo diferencias respecto a la aparición de ACV.

c) al comparar los pacientes con RD de base al inicio que evolucionaban a RD proliferativa frente a aquellos que no la desarrollaron no se encontraron diferencias en la mortalidad. (49/96 vs 47/96)

Los resultados discordantes de este estudio podrían deberse como explican los autores al efecto protector vascular de los IECAs: el 41% de los pacientes que desarrollaban RD proliferativa durante el seguimiento recibieron tratamiento con IECAs frente al 24% de los pacientes cuya exploración del FO persistía normal o bien evolucionaba a RD de base. ( $p=0,046$ ). Otra de las limitaciones de este estudio es el escaso número de eventos vasculares que aparecen en los 3 grupos (probablemente por la menor edad media de los pacientes y el menor tiempo de evolución de la DM) lo que podría limitar la validez de los resultados.

5. **Tong et al**<sup>197</sup> evaluaron la relación entre la presencia de la albuminuria y la RD en la aparición de eventos CV, renales y en la mortalidad global. Para ello se reclutaron a 4416 pacientes sin antecedentes de enfermedad CV y se siguieron durante 41 meses. Se dividieron en 6 grupos según la valoración de la TEUA (normal, microalbuminuria o macroalbuminuria) y la valoración del FO (normal o RD): pacientes sin complicaciones (el 51,35%), pacientes sólo RD (el 9,4%), pacientes sólo con microalbuminuria (el 19,13%), pacientes sólo con macroalbuminuria (el 6,9%), pacientes con RD + microalbuminuria (6,9%) y pacientes con RD + macroalbuminuria (el 6,1%).
6. Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, historia de tabaquismo, duración DM, BMI, PAS, PAD, perímetro de cintura, HbA1c, glucemia ayunas, HDL, LDL, TGs, uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina) obtuvieron los siguientes resultados:
  - un incremento del riesgo de eventos CV en los siguientes grupos:
    - pacientes con microalbuminuria aislada (OR=1,68 (1,11-2,55,  $p=0,014$ ), pacientes con macroalbuminuria aislada (OR= 2,45 (1,51-3,99  $p<0,001$ )), pacientes con RD y microalbuminuria (OR= 2,25

(1,40-3,63  $p=0,001$ ) y pacientes con RD y macroalbuminuria (OR=2,85(1,79-4,54,  $p<0,001$ )

- Los pacientes con RD y macroalbuminuria presentaron las mayores tasas de eventos CV (14,1%), eventos renales (40%) y mortalidad (9,3%) frente a aquellos sin complicaciones (2,4%; 0,8% y 1,7% respectivamente).
- El grupo con RD (no se discriminó entre RD de base y proliferativa) sin micro ni macroalbuminuria, presentó una OR=1,69 (CI 0,99-2,89) que no resultó significativa ( $p=0,055$ ).

A pesar del elevado número de pacientes, este estudio presenta 2 inconvenientes respecto al nuestro: el primero es la corta duración y el segundo la falta de clasificación de la RD (no se distinguía entre RD simple y proliferativa, y el FO, que no se realizó con oftalmoscopia indirecta, no siempre estaba realizado por un oftalmólogo).

7. **Ono et al**<sup>198</sup> estudiaron el impacto de la RD en el resultado a largo plazo del bypass coronario por enfermedad multivaso. Para ello se reclutaron 223 pacientes y se dividieron en 2 grupos según la valoración del FO inicial: 144 pacientes con FO normal y 79 con RD (39 de base, 14 preproliferativa y 26 proliferativa). La edad media era de 60,8 años y el tiempo medio de seguimiento fue de 11,6 años. Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, antecedentes de IAM, angor inestable, HTA, tabaquismo, tratamiento con insulina, (glucosa ayunas >140mgr/dl), hipercolesterolemia, LDL, HDL, TGS, disfunción renal, enfermedad triple vaso, FE, injerto arteria torácica interna, número de injertos, revascularización completa y estenosis >50% al alta) obtuvieron los siguientes resultados:

**Un incremento de la mortalidad en el grupo de pacientes con RD** que alcanzó el 59,5% (IC: 47,9-71,2%) frente al 18,0% (95% IC, 11,5-24,5%) en pacientes sin RD ( $p<0,001$ ). La presencia de RD era un importante predictor independiente de la mortalidad global (RR=4,0, 95% IC, 2,41-6,68).



Al evaluar la mortalidad según el grado de RD se obtuvieron los siguientes resultados: tras 12 años de seguimiento la mortalidad fue del 44,1% en pacientes con RD de base, del 64,3% en pacientes con RD preproliferativa severa y del 82,1% en pacientes con RD proliferativa. Al utilizar el grupo sin RD como referente se demostró que los pacientes con RD leve a moderada y proliferativa tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad por cualquier causa (OR de 2,41 (1,28-4,53,  $p=0,007$ ) y de 5,62 (3,07-10,3),  $p<0,001$  respectivamente).

**Un incremento del número de revascularizaciones** en pacientes con RD (45,6%) respecto a los pacientes sin RD (16,1%). La presencia de RD era un predictor independiente del riesgo de precisar una segunda revascularización (RR=3,04; 95% IC: 1,89-4,87;  $p<0,001$ ).

Dada la peor evolución del bypass coronario en pacientes con RD, su evaluación podría utilizarse como un predictor en el pronóstico y el manejo de diabéticos que requieran un bypass coronario.

En nuestro estudio se valoró la asociación entre la presencia de RD al inicio y los eventos coronarios previos. En el seguimiento se valoró la aparición de eventos cardiovasculares en su conjunto (tanto coronarios como cerebrovasculares). Aunque la presencia de retinopatía incrementaba la prevalencia inicial de enfermedad coronaria, no se alcanzó la significación estadística. Sin embargo nuestro estudio sí apoya el valor predictivo de la RD en la aparición de eventos cardiovasculares.

8. **Kim et al**<sup>199</sup> evaluaron la relación entre la RD y la aparición de eventos CV tras el intervencionismo coronario percutáneo. Para ello reclutaron a 365 pacientes y los dividieron en 2 grupos según la valoración del FO: 115 con RD (75 de base y 40 proliferativa) y 250 sin RD. El seguimiento medio fue de 28 meses en pacientes con RD y de 26 en pacientes sin RD. 5 pacientes fallecieron durante los 2 años. La supervivencia fue de 96,3% y de 99,6% en pacientes con y sin RD ( $p=0,02$ ). La supervivencia libre de eventos era similar en ambos grupos (67,7% y 73,8% respectivamente,  $p=0,17$ ). Tampoco se encontró relación entre la RD y la

reestenosis tras la intervención coronaria percutánea, a diferencia de los hallazgos del estudio de Ono.

El corto seguimiento y el escaso número de eventos cardiovasculares representan una limitación importante en la validez de los resultados. Lo que explicaría los resultados discordantes de este estudio.

**9. Juutilainen<sup>200</sup>** et al estudiaron la asociación entre la RD y el riesgo de mortalidad global, CV y coronaria. Para ello reclutaron a 824 pacientes (425 hombres y 399 mujeres). Se dividieron en 3 grupos según la exploración del FO inicial: pacientes con FO normal, con RD simple y RD proliferativa. Tras 18 años de seguimiento fallecieron el 67,5% de las mujeres (el 46,3% por ECV) y el 67,9% de los varones, (el 61,7% por ECV).

Tras el ajuste multivariante la OR para la mortalidad global, CV y coronaria fue la siguiente:

RD base	OR varones	OR mujeres
Mortalidad global	<b>1,34 (0,98-1,83)</b>	<b>1,61 (1,17-2,22)</b>
Mortalidad CV	<b>1,30 (0,86-1,96)</b>	<b>1,71 (1,17-2,51)</b>
Mortalidad coronaria	<b>1,18 (0,74-1,89)</b>	<b>1,79 (1,13-2,85)</b>
RD proliferativa		
Mortalidad global	<b>3,05 (1,70-5,45)</b>	<b>2,92 (1,41-6,06)</b>
Mortalidad CV	<b>3,32 (1,61-6,78)</b>	<b>3,17 (1,38-7,30)</b>
Mortalidad coronaria	<b>2,54 (1,07-6,04)</b>	<b>4,98 (2,06-12,06)</b>

Se demostró que la presencia de RD proliferativa predecía la mortalidad global, coronaria y la ECV en ambos sexos, mientras que la RD de base solo predecía la mortalidad vascular en mujeres. La asociación era independiente de la presencia de tabaquismo, HTA, colesterol total, HDL colesterol, control glucémico, duración de la DM y proteinuria.

Al igual que en nuestro estudio se demuestra el valor predictivo de la RD en la aparición de eventos vasculares. Aunque solo evalúa los eventos vasculares fatales, incluye un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado. En nuestro estudio no hubo diferencias en la comparación entre varones y mujeres en los eventos vasculares pero no se valoraron los eventos en ambos sexos según la clasificación del FO inicial debido al limitado número de sujetos.

**9. Liew et al<sup>201</sup>** en el estudio Blue Mountains Eye Study evaluaron la asociación entre la RD y la mortalidad CV. El estudio incluía 2967 participantes, de los cuales 199 eran DM2. Al inicio del estudio la RD estaba presente en el 28,6% de los pacientes diabéticos y en el 9,7% de los pacientes no diabéticos.

Tras un seguimiento medio de 12 años, 353 participantes (el 11,9%) fallecieron por causa CV (10/1000 en el grupo sin RD y sin DM, 15/1000 en pacientes con DM sin RD y 16/1000 en el grupo con RD sin DM).

Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, tabaquismo, HTA y diabetes) la RD persistía como predictor independiente de mortalidad CV tanto en pacientes diabéticos (HR=2,21, 95% IC: 1,20-4,05) como en no diabéticos (HR=1,33; 95% IC: 1,02-1,83). Al evaluar el subgrupo con RD proliferativa la OR alcanzó el 6,68 (95% IC: 2,24-20,0) en pacientes con DM y el 2,29 (95% IC: 1,10-4,76) en pacientes sin DM.

Se concluyó que la presencia de RD incrementaba la tasa de mortalidad por persona-año de forma equivalente a la presencia de DM

Nuestro estudio evaluó los eventos cardiovasculares fatales y no fatales y no incluyó pacientes sin DM. Por otro lado aunque la duración del seguimiento fue inferior, el número de pacientes diabéticos fue superior y el ajuste multivariante incluía la TEUA lo que reducía la OR significativamente, especialmente en el grupo con RD proliferativa.

**10. Miettinen et al<sup>202</sup>** estudiaron la relación entre los distintos grados de RD y la aparición de eventos coronarios. Se reclutaron 1040 pacientes y se dividieron en 3 grupos según el estatus del FO: 753 con FO normal, 242 con RD de base y 45 con RD proliferativa. Tras un seguimiento medio de 7 años, el 24% de los pacientes desarrollaron un evento coronario grave (muerte coronaria o IAM no fatal). La OR en el grupo de pacientes con RD de base respecto al grupo con el FO normal, no fue significativa (1,32 (95% IC: 0,94-1,85)), mientras que en el grupo con RD proliferativa fue de 2,31 (95% IC: 1,21-4,40). Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, IAM previo, HDL, TGS, tabaquismo, HTA, CT, duración de la DM, Hba1c y proteinuria) la asociación permanecía significativa (OR=2,12 (1,02-4,39)).

El estudio de Miettinen incluye un número superior de pacientes respecto al nuestro y realiza un ajuste de los factores de confusión similar, pero el tiempo de seguimiento es inferior. A diferencia de los resultados de nuestro trabajo solo la RD proliferativa presenta una asociación significativa con los eventos vasculares.

**11. Cheung et al en el estudio ARIC<sup>203</sup>**, valoraron la relación entre la RD y la enfermedad coronaria. Se reclutaron 1524 pacientes, de los cuales 214 (el 14,7%) presentaban RD.

El seguimiento medio fue de 7,8 años. Al cabo de los cuales 209 pacientes (el 13,7%) presentaron un evento coronario (34 episodios mortales, 110 IAM y 154 procedimientos de revascularización).

Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, raza, glucosa en ayunas, Hba1c, duración de la DM, glucosa en ayunas, tratamiento antihipertensivo, tabaquismo, BMI y perfil lipídico) la presencia de RD se asociaba a la incidencia de eventos coronarios, siendo la HR de 2,07 (95% IC 1,38-3,11).

El riesgo de enfermedad coronaria era mayor en pacientes con RD más severa (HR=1,96 en la RD de base vs 2,69 en la RD proliferativa). Al analizar por subgrupos la RD también se asociaba de forma significativa con eventos específicos, como el IAM (OR=1,88 (1,06-3,32) y la revascularización cardiaca (1,93 (1,17-3,19)). Tras el ajuste adicional para

marcadores inflamatorios, grosor de la intima-media de la carótida, o nefropatía, la asociación entre RD y enfermedad coronaria persistía significativa.

Los resultados son concordantes con el previo, cuyo objetivo primario era el mismo.

Solamente 2 de los estudios incluidos en el metanálisis tenían el mismo objetivo primario que nuestro trabajo: el **significado pronóstico de la RD en la ECV fatal y no fatal**:

- **Rius et al**<sup>204</sup> evaluaron los factores predictivos de ECV. Para ello se reclutaron 176 pacientes (112 mujeres y 64 varones) con DM2 sin macroangiopatía. El 12,5% estaban tratados con dieta, el 45,5% con ADO y el 42% con insulina. Se dividieron en 3 grupos según la valoración del FO inicial: el 58,9% de los pacientes no presentaban RD, el 34,3% presentaban RD de base y el 6,9% RD proliferativa.

Tras un seguimiento medio de 6,3 años, hubo un total de 32 eventos en 28 pacientes (15,9%) y 12 fallecimientos (6,9%). La distribución de los eventos fue la siguiente: 11 eventos coronarios (6,3%), 14 (8%) eventos cerebrovasculares y 7 (el 4%) eventos de enfermedad vascular periférica. El 84,1% de los pacientes permanecía libre de enfermedad.

Tras el ajuste multivariante se encontró una asociación significativa independiente con las siguientes variables: con la HbA1c media (OR= 1,507 IC: 1,13-2,059), con la TEUA (OR=1,44 IC: 1,153-1,798) y con la presencia de RD proliferativa (OR=2,232 IC: 95%: 1,203-4,142).

Al comparar la población de este estudio con la del nuestro la distribución por sexos (63% mujeres vs 36,4% varones), la duración de la DM (9,8años), el BMI (28,8kg/m<sup>2</sup>) y la PAS (144mmHg) son muy similares. Respecto a la HbA1c (7,2%) y la edad media (54 años) de los pacientes son inferiores y el filtrado glomerular superior (123,6ml/min/m<sup>2</sup>), un porcentaje muy similar de pacientes estaba tratado con insulina, pero el número de pacientes tratado solo con dieta era muy superior al nuestro (12,5% vs 3,7%).

En resumen, el estudio de Rius incluye una población más joven, sin ECV, con mejor control y función renal, lo que justifica la menor IA de

eventos CV (15,9%), respecto a la nuestra (21,4%) y a la descrita en la literatura<sup>205,206</sup>. La duración más prolongada y el mayor número de pacientes en nuestro estudio, le confieren más validez a los resultados.

- **Gimeno**<sup>207</sup> et al evaluaron previamente a los 458 pacientes de nuestro trabajo con un seguimiento medio de 6,7 años. Se valoró la asociación entre RD y la incidencia de eventos CV (angor inestable incluyendo revascularización, IAM fatal y no fatal, AIT, ACV fatal y no fatal, amputación infracondílea de EEII, insuficiencia cardiaca fatal y muerte súbita). La tasa de eventos CV en el grupo con FO normal fue de 30,7 /1000 frente a 56,7 en el grupo con RD de base y a 90,7 en aquellos con RD proliferativa. ( $p < 0,0001$ ). En nuestro seguimiento más prolongado la tasa de eventos se mantuvo estable: 29,9, 51,3 y 82,7 respectivamente.

Tras el ajuste multivariante (para edad, sexo, PA, tabaquismo, CT/HDL, HbA1c, duración de la DM, tratamiento con insulina, enfermedad macrovascular previa y TEUA) la asociación entre la RD (de base y proliferativa) se asociaba de forma significativa con la incidencia de ECV (HR: 1,71 (IC: 95%, 1,26-2,66 ( $p=0,017$ ) y HR: 2 (IC: 95% 1,1-2,66 ( $p=0,017$ ) respectivamente)). En nuestro estudio el análisis multivariante incluía además el filtrado glomerular, lo que reducía la OR a 1,615 en el grupo con RD simple y a 1,721 en el grupo con RD proliferativa.

Las principales diferencias en la supervivencia libre de eventos entre los 3 grupos aparecieron a partir del quinto año: así 5 años era de 84,8% en los pacientes con FO normal, de 74,8% en pacientes con RD de base y de 72,5% en los pacientes con RD proliferativa. A los 10 años, la diferencia en la probabilidad de supervivencia se ampliaba entre los 3 grupos al 75,1%, el 58,1% y el 36,2% respectivamente.

Ninguno de los estudios previos describe la asociación creciente entre la RD y el ritmo de aparición de los eventos CV a medida que se prolonga el seguimiento de los pacientes (siendo máxima al final de los 14 años del estudio), ni la diferencia entre este marcador de riesgo CV y la TEUA. En este caso la asociación no se mantenía a partir del sexto año de seguimiento.

#### **IV.4. IMPORTANCIA DE LA MEMORIA METABÓLICA:**

Como hemos visto previamente, el papel del control glucémico en el desarrollo de complicaciones microvasculares está demostrado tanto en la DM1 como en la DM2.

También se ha demostrado la relación entre la hiperglucemia y la enfermedad cardiovascular en la DM1, mientras que esta asociación continúa siendo controvertida en la DM2.

Como se ha explicado en el apartado 2, el decalaje entre el control glucémico y la incidencia y la severidad de las complicaciones diabéticas se ha denominado

“memoria metabólica”<sup>208</sup>. Este concepto define el hecho de que el control glucémico precoz es “recordado” en los órganos diana. 2 estudios clave demuestran su efecto, el estudio EDIC en pacientes con DM1 y el UPKDS follow-up en pacientes con DM2:

- El estudio **EDIC**<sup>59</sup> demostró que el efecto del tratamiento intensivo y convencional durante el DCCT persiste al menos durante 12 años. Así en los pacientes del grupo convencional, los cambios ateroscleróticos que no estaban presentes al final del DCCT aparecieron posteriormente. Como resultado en el grupo de tratamiento convencional la incidencia de infarto agudo de miocardio, del ACV y de la mortalidad CV fue el doble que en el grupo de tratamiento intensivo.<sup>103</sup>

Así, el estudio EDIC demostró que el efecto deletéreo de la hiperglucemia persiste a pesar de la mejoría metabólica posterior, y al contrario, los pacientes sometidos a control intensivo mantienen el efecto beneficioso a pesar del deterioro posterior. Este fenómeno se ha definido como “memoria metabólica”. La duración de este efecto se estima en al menos 10 años. Lind et al <sup>210</sup> utilizando los datos del DCCT determinaron la forma de la memoria metabólica y su influencia sobre la RD, concluyendo que las cifras de HbA1c de 5 años previos contribuyen a la lesión vascular en mayor medida que la actual.

A pesar de tratarse de un estudio realizado en población con DM1, a diferencia de la nuestra, los resultados de nuestro trabajo, confirman el efecto del legado metabólico. De hecho nosotros utilizamos la presencia y la severidad de

la retinopatía como el mejor marcador del grado de hiperglucemia crónica a que habían estado sometidos los sujetos. La diferencia en la aparición de eventos CV se hacía evidente a partir del quinto año en pacientes con peor control metabólico previo (demostrado por la presencia de RD proliferativa) y aumentaba de forma creciente hasta finalizar nuestro seguimiento.

- A pesar de que el UKPDS no pudo demostrar un efecto beneficioso del control glucémico en el IAM, el seguimiento posterior en el UKPDS follow-up confirmó la utilidad del control glucémico a largo plazo en la prevención de ECV.

### **Posible base molecular de la memoria metabólica:**

Las primeras investigaciones de la memoria metabólica fueron documentadas en el año 1987 por **Kern et al** estudiando la retina de perros diabéticos sometidos a un control glucémico estricto tras un periodo de 2 meses a 2.5 años de mal control.<sup>210</sup>

Tras la publicación de este estudio en ese mismo año, **Lorenzi**<sup>211</sup> demostró que había una alteración en el RNA de las células de la membrana basal en riñones de ratas diabéticas, 1 semana después de normalizar la glucosa tras 2 semanas de hiperglucemia.

**Hammes et al**<sup>212</sup> detectaron que el trasplante de islotes pancreáticos a ratas diabéticas a las 6 semanas, pero no a las 12 semanas, desde el establecimiento de la DM mejoraba la retinopatía.

Más recientemente el laboratorio de Brownlee describió la presencia de un exceso del anión superóxido (una especie reactiva asociada al estrés oxidativo), en la mitocondria de la célula endotelial. Este exceso del anión superóxido se produciría en respuesta a la hiperglucemia y sería el responsable del desarrollo de las complicaciones de la DM.

Como habíamos explicado previamente el exceso del anión superóxido sería el mecanismo unificador de las 4 vías implicadas en el desarrollo de las complicaciones



diabéticas (incremento del poliol, incremento síntesis AGE, activación de la proteincinasa C y del flujo de la hexosamina).

Los superóxidos inducen cambios bioquímicos intracelulares, algunos de ellos irreversibles, en ácidos nucleicos, proteínas y lípidos/lipoproteínas con vida media larga, lo que justifica la duración de la memoria metabólica.

Este fenómeno se ha estudiado en modelos animales. Además de los estudios previos de Kern, Lorenzi y Hammes, otros autores como Kowluru<sup>213</sup> y Roy<sup>211</sup> han demostrado la persistencia del efecto deletéreo de la hiperglucemia tras su normalización en la retina de ratas diabéticas.

Un estudio más reciente de **Ceriello et al**<sup>214</sup> ha confirmado que la disfunción endotelial en pacientes con DM1 persiste tras la normalización de la glucemia. El efecto de memoria de disfunción endotelial y estrés oxidativo también se demostró en pacientes no diabéticos tras dos periodos de hiperglucemia (180 a 270 mgr/dl).<sup>215</sup>

Respecto a los ensayos clínicos, este fenómeno ha sido más exhaustivamente valorado en el **DCCT**. Para ello se sometió a 211 participantes a una biopsia cutánea 1 año antes de finalizar el estudio:

- Comparado con el grupo convencional, el intensivo presentaba de manera significativa niveles más bajos de AGEs.
- La IA a los 10 años de nefropatía y retinopatía se asociaba de forma significativa a los niveles de AGEs<sup>216</sup>.

Finalmente la evidencia sugiere que AGE y también su receptor “RAGE” puede estar implicado en la memoria metabólica. La unión de AGE a RAGE genera una síntesis intracelular de radicales libres (ROS) que promueve la expresión de genes de daño vascular incluyendo el propio RAGE<sup>217</sup>.

Todo ello da plausibilidad biológica a la hipótesis de que la hiperglucemia mantenida es deletérea para la pared vascular. Es un proceso de aparición lenta y progresiva, por lo que se hace necesario un buen control metabólico precoz y mantenido para prevenir su desarrollo.

Todos los vasos del organismo estarán sometidos a este fenómeno, aunque en mayor medida los pequeños vasos de la retina.

La exploración del fondo de ojo aporta una visión directa de los vasos, y nos indica el grado general de afectación vascular del individuo.

En nuestro trabajo queda demostrado que la lesión de los vasos de la retina es una lesión de órgano diana y un potente marcador de riesgo de eventos vasculares.

Por ello consideramos que la presencia de retinopatía debe elevar al paciente con diabetes a la categoría de muy alto riesgo vascular.

# V. CONCLUSIONES

Del trabajo realizado se pueden deducir las siguientes conclusiones:

**PRIMERA.-**

La incidencia acumulada de eventos cardiovasculares en nuestros pacientes diabéticos, tras casi 10 años de seguimiento es alta, alcanzando un 38,4%.

**SEGUNDA.-**

La presencia de retinopatía diabética al inicio del estudio es un potente marcador independiente de riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular.

**TERCERA.-**

Otros predictores independientes de eventos vasculares son la edad, el cociente CT/HDL, la enfermedad cardiovascular prevalente y la EAU.

**CUARTA.-**

El ritmo de aparición elevado de eventos vasculares en pacientes con retinopatía se mantiene durante el seguimiento prolongado, mientras que en pacientes con aumento de la excreción urinaria de albúmina el ritmo de aparición es alto los primeros 6 años para decaer con posterioridad.

**QUINTA.-**

La presencia de retinopatía diabética debería incluirse en la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente diabético.

# **VI. BIBLIOGRAFÍA**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification de diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006; 29 (suppl. 1): S43-S48.
2. Danaei G, Lawes CMM, Vander Hoorn S, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368:1651-59.
3. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27:2836-42.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 to 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4-14.
5. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2-7 million participants. *Lancet* 2011 Jul 2; 378(9785):31-40.
6. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1 (2003); pp:S5-S20.
7. Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence, Numerical Estimates and Projections (Impacto global de la Diabetes 1995-2025: Prevalencia, Estimaciones cuantitativas y Previsiones futuras).
8. Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007 Sep 15; 129 (9) ;352-5.
9. *Gaceta sanitaria* 2006 Mar; 20 Suppl 1:15-24.
10. Cuñat A. Diabetes mellitus: epidemia silenciosa. *Semergen* 2001; 27:115. Vol 27 núm 03.
11. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*, 1997 Apr; 20(4):534-6.
12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the [Dia@bet.es](mailto:Dia@bet.es) Study. *Diabetologia*. 2011 Oct 11.
13. Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health* 2011 Jul; 39(7 Suppl):175-9.
14. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207-21
15. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350(1):48
16. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization: Geneva, 2006.
17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1197.
18. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1.998: 15: 539-553.
19. INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
20. *Diabetes Care*. January 2011;34 (Supplement 1)
21. Oliva J, Lobo F, Molina B, et al. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004; 27: 2616-2621.
22. Oliveira G, Carral F. Costes de la Diabetes: una reflexión desde la situación asistencial en España. *Av Diabetol*, 2000; 16:121-130.
23. Tunceli K, Bradley CJ, Nerenz D, et al. Harris, MI (Ed). The impact of diabetes on employment and work productivity. *Diabetes Care*.2005; 28(11):2662.

24. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
25. Turner RC, Mills H, Neil HA, et al. (UKPDS 23). Risk factors for coronary arterial disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ*, 1998; 316:823-828.
26. Conthe P, Visus E. Diabetes y corazón: repercusión cardiovascular de la diabetes mellitus tipo 2. En: Factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético. Serrano Ríos M (edit.). Jarpyo Editores, 2004; 63-90.
27. Klein R, Klein BE, MOSS SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992 Dec; 15(12):1875-91.
28. Mayurasakorn K, Somthip N, Caengow S, et al. Glycemic control and microvascular complications among type 2 diabetes at primary care units. *J Med Assoc Thai* 2009 Aug;92(8):1094-101
29. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, et al. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989 Feb 24; 261(8):1155-60.
30. Dahl-Jorgensen K, Bjoro T, Kierulf P, et al. Long-term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1992 Apr; 41(4):920-3.
31. Colagiuri S, Lee C, Wong T et al. Glycemic Thresholds for Diabetes-Specific Retinopathy. Implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 145-50.
32. Tapp RJ, Zimmer PZ, Harper CA et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73:315-321.
33. Pradeepa R, Anitha B, Mohan V et al. Risk factors for diabetic retinopathy in a South Indian Type 2 diabetic population—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study 4. *Diabet Med* 2008 May; 25(5):536-42.
34. Ito C, Maeda R, Ishida et al. Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49:181-186.
35. Harris MI, Klein R, Cowie et al. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A US population study. *Diabetes Care* 1998; 21:1230-1235.
36. McCance DR, Hanson RL, Charles MA et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308:1323-1328.
37. Wong TY, Klein R, Amirul Islam FM et al. Three-year incidence and cumulative prevalence of retinopathy: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Am J Ophthalmology* 2007;143:970-976
38. Mitchell P, Smith W, Wang JJ et al. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:406-411
39. Wong TY, Cheung N, Tay WT et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy. The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-1875.
40. Wong TY, Klein R, Islam FM et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006 Mar;141(3): 446-455
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329 (14):977-86.
42. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995 Apr; 102(4):647-61.
43. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116 (7):874.
44. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY; et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive

- diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643).
45. The relationship of glycemic exposure (HbA<sub>1c</sub>) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995 Aug;44(8):968-83.
  46. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22:99-111.
  47. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:381-9.
  48. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287 (19):2563.
  49. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318(4):208).
  50. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1.998.
  51. UKPDS Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 854-865, 1.998.
  52. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 2008 Aug; 25 Suppl 2:20-4.
  53. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005 May; 67(5):1684-91.
  54. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367(9513):847.
  55. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294(14):1782.
  56. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan;27 Suppl 1:S79-83.
  57. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995 Jun; 47(6):1703-20.
  58. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011 Mar 14; 171(5):412-20.
  59. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290 (16):2159.
  60. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329 (5):304.
  61. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341(8856):1306
  62. Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycaemic control. Bending JJ, Viberti GC, Watkins PJ; Keen H. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 292(6513):83.
  63. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Breyer JA. *Am J Kidney Dis.* 1992; 20 (6):533.
  64. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. *N Engl J Med* 1998; 329(2):69.



65. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011 Dec 22; 365(25):2366-76.
66. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36:1-5
67. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817-824.
68. Pirart J. (Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973 (3<sup>rd</sup> and last part) (author`s transl)). *Diabete Metab* 1977 Jun; 3(2): 97-107.
69. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1982; Jul-Aug 5 (4):386-90.
70. Jakobsen J, Sidenius P. Diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1994 Oct; 7(5):381-5.
71. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group .The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*.1995; 122(8):561.
72. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006 Feb;29(2):340-4
73. Amthor KF, Dahl-Jorgenesen K, Berg TJ, et al.The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37 (6):579.
74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 1998 Sep 12; 352 (9131):837-53.
75. Gaede P, Vedel P, Parvin HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised Study. *Lancet* 1999; 353:617-622.
76. Kaiser N, Sasson S, Feener EP et al. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 42:80-89, 1993.
77. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988 May; 318(20):1315-21.
78. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54: 1615-25
79. Brownlee M. the pathological implications of protein glycation. *Clin Invest Med* 1995 Aug; 18(4):275-81.
80. Gabbay KH, Merola LO, Field RA: Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* 151:209-210, 1966.
81. Lee A, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J*, 1999; 13: 23-30.
82. Engerman RL, Kern TS, Larson ME. Nerve conduction and aldose reductasa inhibition during 5 years if diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia* 1994 Feb;37(2):141-4
83. Suzen S, Buyukbingol E. Recent studies of aldose reductasa enzyme inhibition for diabetic complications. *Curr Med Chem*. 2003 Aug;10(15):1329-52.
84. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR, et al. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins:role in normal tissue remodeling. *Science* 240:1546-1548, 1988.
85. Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al: Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11555-11558, 1991.
86. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr; 93(4):1143-52.
87. Semba RD, Ferrucci L, Fink JC et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors and level of kidney function in older community-dwelling women. *Am J Kidney Dis* 2009 Jan; 53(1):51-8.

88. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 272:728-731, 1996.
89. Kuboki K, Jiang ZY, Takahora N, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 101:676-681,2000.
90. Kolm-litty V, Sauer U, Nerlich A, et al. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 101:160-169, 1998.
91. Sayeski PP, Kudlow JE: glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem* 271:15237-15243, 1996.
92. Wells L, Hart G: O-GlcNAc turns twenty: functional implications for posttranslational modification of nuclear and cytosolic protein with a sugar. *FEBS Lett* 546:154-158, 2003.
93. Mahdy RA, Nada WM. Evaluation of the role of vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2011; 45(2):87-91.
94. Hirasawa Y, Sakai T, Ito M, Yoshimura H, Feng Y, Nagamatsu T. Advanced-glycation-end-product-cholesterol-aggregated-protein accelerates the proliferation of mesangial cells mediated by transforming-growth-factor-beta 1 receptors and the ERK-MAPK pathway. *Eur J Pharmacol.* 2011 Oct 2.
95. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404:787-790, 2000.
96. Granger CB, Califf RM, Young S. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J. Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920-25.
97. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413
98. Yu PC, et al. The importance of glycated haemoglobin (HbA1c) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010.
99. Serdlow AJ, Jones ME. Mortality during 25 years of follow-up of a cohort with diabetes. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1250-1261.
100. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006; 29:798-804.
101. Shankar A, Klein R, Klein BE, et al. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol.* 2007;166 (4):393
102. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol.* 1995; 75 (14):894.
103. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643-53.
104. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2003; 348 (23):2294.
105. Polak JF, Backlund J-Y, Cleary PA, et al. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DDCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2011; 60:607-13.
106. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years.. *Diabetes Care* 1999; 22 (2):233.

107. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2147
108. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med* 2005; 118 (9):939
109. Balkau B, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. THE DECODE Study. *Diabetologia*. 2004.
110. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criterion. *Lancet* 1999 Aug 21;354 (9179), 617-621.
111. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al : Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *BMJ*, 287: 867-870, 1.983.
112. Wilson PWF, Cupples LA, Kannel WB: Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham study. *Am Heart J* 121: 586-590, 1.991
113. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002; 25:1845-50.
114. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cáncer and nutrition (EPIC-Norfolk) *BMJ* 2001;322(7277):15.
115. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults.. *N Engl J med* 2010; 362 (9):800.
116. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL, Shan J, Edelstein S. Ghb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1996; 19: 450-6.
117. Barret-Connor E, Ferrara A: Isolated poschallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 21 (8): 1.236-1.239, 1.998.
118. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1999; 42:926-31.
119. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-22.
120. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364:829-41
121. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-31.
122. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control and sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837 853.
123. Holman R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2007:13-20.
124. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6):616.
125. Holman RR, Paul SK, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9; 359(15):1577-89. Epub2008 Sep 10.
126. Colwell JA. The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 1996 Jan 1; 124(1Pt2):131-5.
127. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al, VADT Investigators Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.. *N Engl J MED* 2009; 360(2):129.

128. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, et al, ACCORD Study Group Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (12A):34i.
129. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
130. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes.. *N Engl J Med* 2011; 364(9):818.
131. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2545.
132. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560.
133. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death.. *N Engl J Med* 2010; 363(15):1410.
134. Kausik K Ray, Screenivasa Rao, Shanella Wijesuriya et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009 May 23; 373:1765-72.
135. Control group. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 Nov; 52(11): 2288-98.
136. Goy SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 1143-52.
137. Mafriqi A, Proietti R Atherothrombosis in patients with type 2 diabetes mellitus: an overview of pathophysiology. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010 Jun;11(6):467-77
138. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26:1374-9.
139. JA, Creager MA, Libby P Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. Beckman. *JAMA* 2002 May 15; 287(19):2570-81.
140. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
141. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496-1504.
142. Perez A, Wagner AM. Diabetic dyslipidaemia: new evidences for a correct diagnostic approach. *Av Diabetol* 2006; 22: 245-54.
143. The Emerging Risk Factor Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993-2000.
144. Wagner AM, Perez A, Zapico E et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2003; 26:2048-51.
145. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C et al. Total Cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men. The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2685-92.
146. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:16.23.
147. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C. Ability of tradicional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetología* 2010; 53: 1846-55.

148. Horlman RR, Coleman RL, Shine BSF et al. Non-HDL cholesterol is less informative than the total to HDL cholesterol ratio in predicting cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1796-7.
149. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 2073-81
150. Drury PL, Ting R, Zannino D et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54: 32-43.
151. Kramer K, Rodrigues T, Canani L, et al. Diabetic Retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes. *Diabetes care*, volume 34, may 2011:1238-1244.
152. Cheung N, Mitchell P, Wong TH. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124-36.
153. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999 Nov; 117 (11):1487-95.
154. Weis U, Turner B, Gibney J, et al. Long-term predictors of coronary artery disease and mortality in type 1 diabetes. *QJM* 2001; 94:623-630.
155. Torffvit O, Löwenstam-Adrian M, Agardh E, et al. Nephropathy, but not retinopathy, is associated with the development of heart disease in type 1 diabetes: a 12-year observation study of 462 patients. *Diabet Med* 2005; 22:723-729.
156. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008; 31:1360-1366.
157. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998, 158. 617-621.
158. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. *Am J Med* 1.983, 74: 256-264.
159. Jover E, Millan J: Dislipemia y obesidad. Documento de consenso. *Nutrición y Obesidad*, 1.998, 1:58-92.
160. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991;98: 766-85.
161. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107:237-243.
162. Pesce A, de Santiago F (2006). Epidemiología de la retinopatía diabética. En: Virgil Alfaro et al. *Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico* (43-46).
163. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:1014-9.
164. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26:1374-9.
165. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med*. 1994; 154:2473-9.
166. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999; 22:951-9.
167. Olson JC, Erbey Jr, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predicts lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002; 51: 248-54.

168. Roselli della Rovere G, Lapolla A, Sartore G, Roseetti C, Zambon S, Minucini N, et al. Plasma lipoproteins, apoproteins and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. A nine-year follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003; 13:46-51.
169. Florkowski CM, Scott RS, Moir CL, Graham PJ. Lipid but not glycaemic parameters predict total mortality from type 2 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *Diabet Med.* 1998; 15:386-92.
170. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol.* 1997; 80:164-9.
171. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke.* 1994; 25:1157-64.
172. Mattock MB, Barnes DJ, Viberty G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998; 47:1786-92.
173. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44:1303-9.
174. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996; 39:1540-5.
175. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes.* 1997; 46:1354-9.
176. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405-12.
177. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994; 154:2473-9.
178. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke.* 1996; 27:63-8.
179. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1996;19:607-12.
180. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglucemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 894-9.
181. Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2001; 111: 633-42.
182. Wild SH, Dunn CJ, McKeigue PM, Comte S. Glycemia control and cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999; 15: 197-204.
183. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med.* 1996; 28:415-8.
184. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
185. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care.* 1992; 15:1141-55.
186. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1306-16.
187. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233-40.
188. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14:179-183.

189. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012 Mar; 35 (3):556-564.
190. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, et al. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007 Feb; 38 (2):398-401.
191. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008 Apr 22; 51 (16):1573-8.
192. Gimeno-Orna, Castro Alonso, Sánchez Vañó et al. Diabetic retinopathy and mortality in type 2 diabetic patients. *Med Clin (Barc)* 2006 May 13; 126(18):686-9.
193. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K et al. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 7(1989)33-40
194. Hanis CL, Chu HH, Lawson K et al. Mortality of Mexican Americans with NIDDM. Retinopathy and other predictors in Starr County, Texas. *Diabetes Care*, 1993 Jan;16(1):82-9.
195. Forsblom CM, Sane T, Groop PH et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4.
196. Löwestam-Adrian M, Hansson-Lundblad C, Torffvit O. Sight-threatening retinopathy is associated with lower mortality in type 2 diabetic subjects: a 10-year observation study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jul; 77(1):141-7.
197. Tong PC, Kong AP, So WY et al. Interactive effect of retinopathy and macroalbuminuria on all-cause mortality, cardiovascular and renal end points in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus
198. Ono T, Kobayashi J, Sasako Y et al. The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 7;40(3):428-36.
199. Kim YH, Hong MK, Song JM et al. Diabetic retinopathy as a predictor of late clinical events following percutaneous coronary intervention. *J invasive cardiol* 2002 Oct;14 (10):599-602.
200. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T et al. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes care* 2007 Feb; 30(2)292-9.
201. Liew G, Wong TY, Mitchell P. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart* 2009 Mar; 95 (5):391-4.
202. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S et al. Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996 Dec;19(12):1445-8.
203. Cheung N, Wang JJ, Klein R, et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007 Jul; 30(7):1742-6.
204. Rius Riu F, Salinas Vert I, Lucas Martin A et al. A prospective study of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications* 2003 Sep-Oct;17(5):235-42
205. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352, 837-853.
206. Maatock MB, Barnes DJ, Viberti G, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM. An incidence study. *Diabetes*, 47, 1786-1792.
207. Gimeno-Orna, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, et al. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus). *Am J Cardiol* 2009 May 15; 103(10):1364-7.
208. Jax TW Metabolic memory: a vascular perspective. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Sep 14; 9: 51
209. Lind M, Oden A, Fahlen M, et al. The shape of the metabolic memory of HbA1c: reanalysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia* 2010; 53:1093-8.
210. Engerman RL, Kern TS. 1987. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 36:808-812.
211. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M 1990 Overexpresión of fibronectin induced by diabetes or high glucose:phenomenon with a memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:404-408.

212. Hammes HP, Klinzing I, Wiegand S et al. 1993 Islet transplantation inhibits diabetic retinopathy in the sucrose-fed diabetic Cohen rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:2092-2096.
213. Kowluru RA 2003. Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats. *Diabetes* 52; 818-823.
214. Ceriello A, Esposito K et Piconi L. 2008 Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 57:1349-1354.
215. Ceriello A et al. Intracellular hyperglycemia induces overproduction of superoxide, a ROS, at the mitochondrial level as a possible cause of the metabolic memory of hyperglycemic stress after glucose normalization. *JCEM* 2009;94: 410-415
216. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, et al 1999 Skin collagen glycation, glycooxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial Diabetes* 48:870-880.
217. Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi S, et al 2000 The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor- $\alpha$  through nuclear factor- $\kappa$ B, and by 17 $\beta$ -estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 275:25781-25790.