



ORIGINAL

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética en Santander. Norte de España ☆



José María Castillo-Otí^a, Joaquín Cañal-Villanueva^b, María Teresa García-Unzueta^c, Ana Isabel Galván-Manso^d, María Rosa Callejas-Herrero^d y Pedro Muñoz-Cacho^{e,*}

^a Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria, Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega, España

^b Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^c Servicio Análisis clínico, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^d Centro de Salud La Marina, Santander, España

^e Unidad Docente de Atención Primaria de Cantabria, Santander, España

Recibido el 11 de junio de 2018; aceptado el 1 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Retinopatía diabética;
Prevalencia;
Factores de riesgo;
Diabetes;
Trastornos de la visión.

Resumen

Objetivos: Evaluar la prevalencia, severidad y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética (RD) en Cantabria.

Diseño: Estudio transversal de base poblacional.

Emplazamiento: Centro de salud de Cantabria.

Participantes: Muestra aleatoria de 442 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Mediciones principales: Retinografía no midriática, clasificándolas según la International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. Los factores de riesgo estudiados: edad, sexo, edad diagnóstica, años de evolución de la diabetes, grado de control glucémico (HbA1c), tratamiento de la diabetes, control de la tensión arterial, control lipídico, obesidad, tabaquismo, hematocrito bajo, embarazo, déficit de vitamina D, nefropatía y eventos cardiovasculares.

Resultados: Prevalencia de RD del 8,56% (IC: 5,81-11,32). RD no proliferativa leve: 5,07% (IC: 2,89-7,25); RD no proliferativa moderada: 1,38% (IC: 0,17-2,60); RD no proliferativa severa: 0,27% (IC: 0,006-1,28); RD proliferativa: 1,84% (IC: 0,46-3,22); edema macular diabético: 2,30% (IC: 0,77-3,83). Edad media: 70 años, edad de diagnóstico 58,97 años; índice de masa corporal 29,86; hipertensos 78,40%; dislipidemia 67,30% y HbA1c mediana 6,76%. El déficit de 25 (OH) D fue del 77%. En el análisis multivariante los factores independientes fueron tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, índice de masa corporal, años de evolución y control de la diabetes.

☆ El presente artículo forma parte de la tesis doctoral de Castillo-Otí JM, realizada en la Universidad de Cantabria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.munoz@sccsalud.es (P. Muñoz-Cacho).

KEYWORDS

Diabetic retinopathy;
Prevalence;
Risk factor;
Diabetes mellitus;
Vision disorders.

Conclusiones: La prevalencia de RD ha disminuido hasta el 8,56%; esta disminución se asocia a la mejora en el control de los factores de riesgo modificables. Los factores de riesgo asociados de forma independiente fueron: tratamiento, índice de masa corporal, años de evolución y control de la diabetes. Las variables control hipertensión arterial, eventos cardiovasculares y nefropatía también mostraron capacidad predictiva para la RD.

© 2018 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prevalence and risk factors associated with diabetic retinopathy in Santander. Northern Spain

Abstract

Objetive: To assess the prevalence and risk factors associated with diabetic retinopathy (DR) in Cantabria.

Design: cross-sectional population based study.

Location: Health center of Cantabria.

Participants: A random sample of 442 patients with type 2 diabetes.

Main measurements: Non-mydiatric retinography, classifying them according to the International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. The analyzed risk factors were: age, gender, age at diabetes onset, duration of diabetes, glycated haemoglobin levels (A1C), treatment of diabetes, blood pressure (systolic and diastolic), serum lipids concentration, body mass index, smoking status, hematocrit, pregnancy, serum vitamin D (25 OH D) levels, nephropathy and cardiovascular events.

Results: The prevalence of DR was 8.56% (CI: 5.81-11.32): Mild non-proliferative DR: 5.07% (CI: 2.89-7.25); Moderate non-proliferative DR: 1.38% (CI: 0.17-2.60); Severe non-proliferative DR: 0.27% (CI: 0.006-1.28); proliferative DR: 1.84% (CI: 0.46-3.22). Diabetic macular oedema: 2.30% (CI: 0.77-3.83). Mean age: 70 years, mean diagnostic age: 58.97 years, mean body mass index 29.86, 78.40% patients with hypertension, 67.30% dyslipidemia and median A1C: 6.7%. A deficit of 25 (OH) D was identified in 77% of patients. In the multivariate analysis, treatment of type 2 diabetes, body mass index, duration of diabetes and metabolic control of glycaemia were identified as independent risk factors.

Conclusions: The prevalence of DR, compared with former studies, has decreased to 8.56%; this decrease is associated with the improvement in the control of modifiable risk factors. The associated independent risk factors were: treatment, body mass index, duration and control of diabetes. The variables antihypertensive treatment, cardiovascular events and nephropathy showed predictive value for DR.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La retinopatía diabética (RD) causa el 2,6% de los casos mundiales de ceguera¹; en países desarrollados ha pasado de ser la principal causa (14,4%) a ser sobrepasada por enfermedades hereditarias de la retina (20,2%). Esto se atribuye a los programas de cribado de RD y a la mejora de control glucémico^{2,3}.

Existen grandes diferencias en cuanto a las prevalencias de RD, debido a las distintas metodologías utilizadas y a las características poblacionales. También se observa un rápido avance en los cuidados y tratamiento del paciente diabético, permitiendo un mejor abordaje de la enfermedad. Estos factores hacen que los estudios no deban generalizarse y que trabajos con más de 10 años puedan no reflejar la situación actual^{4,5}.

Si revisamos estudios realizados en España a partir del año 2000⁶⁻²⁵, encontramos características poblacionales

similares pero con gran variabilidad metodológica, obteniendo prevalencias que varían el 7,20% y el 37,50%.

La prevención mediante un buen cribado^{5,26} y el control de los factores de riesgo (FR) son el tratamiento más eficaz^{26,27}. FR como años de evolución de la diabetes^{4,7,13,28}, control glucémico^{4,7,13,26,28}, tratamiento de la diabetes^{13,15,28,29}, hipertensión arterial (HTA) y grado de control^{4,7,13,28,30} se comportaron como FR independientes para la RD en múltiples estudios. Otros FR analizados son la nefropatía diabética^{13,31}, algunas complicaciones cardiovasculares³², control perfil lipídico^{4,7,30}, déficit de vitamina D^{33,34}, el índice de masa corporal (IMC)³⁰, tabaquismo⁷ y hematocrito³⁵.

Los objetivos de este trabajo son estimar la prevalencia y severidad de la RD en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el área urbana de Santander, y evaluar la asociación de la RD con: edad, años de evolución de la diabetes, grado de control glucémico, tratamiento de la diabetes, control de

la tensión arterial, control lipídico, obesidad, tabaquismo, hematocrito bajo, déficit de vitamina D, nefropatía y eventos cardiovasculares (ECV).

Método

Estudio transversal de base poblacional en pacientes con DM2, realizado entre noviembre de 2013 y febrero de 2015, este artículo forma parte de la tesis doctoral de J.M. Castillo, y está disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/9734>. El ámbito de estudio fue el área urbana de Santander, con 10.744 pacientes con DM2 conocidos. La población diana fueron los pacientes del ámbito de estudio con diagnóstico de DM2 registrado en su historia clínica. Se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados polietápico. En una primera etapa se seleccionó de forma aleatoria uno de entre los 9 Centros de Salud del área urbana, resultando seleccionado el C.S. La Marina. En una segunda etapa se seleccionaron cupos médicos del centro hasta completar el tamaño muestral. Ambas etapas se realizaron por muestreo aleatorio simple, con probabilidad proporcional a su tamaño poblacional. Cada facultativo actualizó los listados de pacientes con DM2, previamente a la captación de estos, para evitar errores de diagnóstico.

Para la estimación del tamaño muestral se utilizó la prevalencia (25%) de un estudio previo realizado en Cantabria¹⁷. Se aceptó un nivel de confianza del 95%, para una precisión del $\pm 4\%$. Se precisa una muestra de al menos 433 sujetos, asumiendo una población de referencia de 10.750 individuos. Se seleccionaron un total de 497 pacientes para compensar pérdidas.

Los pacientes incluidos fueron informados por carta y citados telefónicamente en consulta de oftalmología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, realizándose prueba de agudeza visual con optotipo Snellen con la graduación del paciente; retinografía, con retinógrafo Zeiss Visucam^{PRO NM}, obteniendo 2 fotografías a 45°, una centrada en la mácula y otra en el disco óptico, siguiendo el protocolo EURODIAB³⁶ y sin midriasis. Las fotos fueron realizadas por un investigador validado por el servicio de oftalmología, y evaluadas por un oftalmólogo especialista en retina, según las categorías de la Internacional Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale³⁷.

Asimismo se les realizó en su centro de salud una analítica que incluía 25 (OH) D; 1,25 (OH)2 D, iPTH, calcio, albúmina y hemoglobina glucosilada (HbA1c), siendo analizada en el laboratorio de endocrinología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los niveles en sangre de HbA1c (en sangre total) se determinaron mediante cromatografía líquida de alta presión. La valoración de los niveles de iPTH y 25(OH) D se realizó mediante inmunoanálisis específico quimioluminiscente automatizado. El análisis de los niveles de 1,25(OH)2 vitamina D se realizó mediante radioinmunoanálisis.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos de la historia clínica informatizada del Servicio Cántabro de Salud. Las variables clínicas analizadas fueron: edad, género, peso, talla, IMC, años de diagnóstico de DM2, tratamiento actual de DM2, antecedentes familiares de DM2, antecedentes personales de HTA y dislipidemia, nefropatía, ECV, tratamiento

de la dislipidemia, tratamientos crónicos, suplementación con calcio o vitamina D, embarazo y tabaquismo.

Para valorar el control glucémico se recogieron todas las HbA1c medias de los últimos 6 años. Para el control lipídico se recogieron los valores medios de colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos del periodo 2009-2014. Se analizó el grado de control glucémico y lipídico siguiendo las recomendaciones ADA 2015 para ambos³⁸; y la clasificación individualizada para el control glucémico según criterios de Ismail-Beiji³⁹. Para valorar el control de la tensión arterial, se cogieron las tensiones medias del mismo periodo, siguiendo las recomendaciones del Eighth Joint National Committee (JNC8) para pacientes con DM2⁴⁰. Para valorar los estadios de insuficiencia renal se siguieron los criterios de clasificación de la Kidney Disease Improving Global Outcomes⁴¹.

Los procesos se realizaron tras la firma del consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (acta 4/2014). Los datos fueron anonimizados y tratados de un modo confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se mantuvo la confidencialidad de la información con arreglo a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre y la Ley de Cantabria 7/2002, 10 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de Cantabria.

El análisis estadístico se realizó empleando el software: IBM SPSS Statistics versión 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Las variables cualitativas se describieron empleando los porcentajes con los intervalos de confianza (IC) del 95% para las variables principales. En las variables cuantitativas se comprobó el ajuste de los datos a la distribución normal mediante test de Kolmogorov-Smirnov, empleando según los casos la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico. En la comparación de las áreas bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) se empleó el procedimiento de DeLong et al. (1988).

Para los test de hipótesis (análisis univariante), se empleó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas. Se utilizaron los test de *t* de Student o la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Se situó la significación estadística en valores de $p < 0,05$.

Para identificar las variables asociadas al riesgo de padecer RD, realizamos un análisis de regresión logística. La variable dependiente se dicotomizó, en las categorías: ausencia de RD y presencia de RD; esta última categoría incluía cualquier grado de RD. Se realizó un análisis univariante estimando la OR y la significación, con el estadístico de Wald, de cada variable independiente. Posteriormente en la selección de las variables para el análisis multivariante, se empleó el criterio propuesto por Hosmer y Lemeshow, compartido por otros autores de referencia⁴², en el que se incluyen inicialmente aquellas con un nivel de significación ($p < 0,25$) en el análisis univariante. Posteriormente se empleó el método hacia atrás condicional, para la selección automática de variables del modelo final. Este modelo se comparó con otros, con el mismo número de variables, basados en la fisiopatología y conocimiento actual del tema. Para comparar la capacidad predictiva de los diferentes modelos se utilizó el ABC de cada modelo para predecir la existencia de RD.

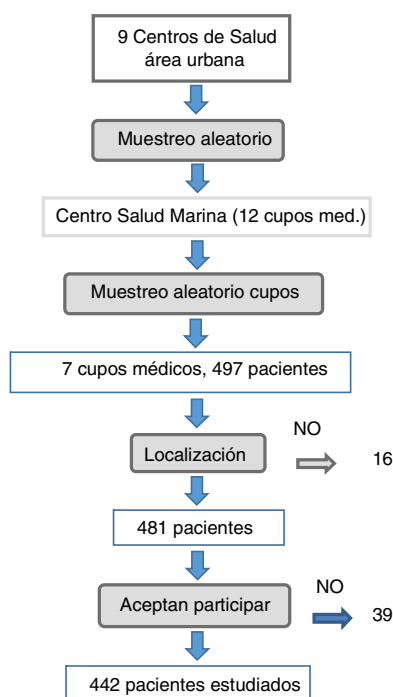


Figura 1 Proceso de selección de los 442 pacientes incluidos en la muestra.

En el metaanálisis empleamos el programa Comprehensive Meta-analysis Version 3 (Comprehensive Meta-Analysis Version 3. Borenstein M., Hedges L., Higgins J., Rothstein H. Biostat, Englewood, NJ 2013), se evaluó la heterogeneidad entre estudios con el estadístico I^2 , para la síntesis de datos se empleó el método de efectos aleatorios.

Resultados

Características de la muestra

Como se aprecia en la [figura 1](#), de los 497 pacientes que cumplieron criterios de inclusión 16 de ellos fueron ilocalizables, 22 no quisieron participar, 5 fueron eliminados por incapacidad física y 12 porque no acudieron a la cita en 2 ocasiones. Finalmente se realizó el estudio a 442 pacientes, no pudiendo incluirse 55 (11%). Tasa de participación del 89%.

En la [tabla 1](#) se puede observar las características poblacionales de participantes y no participantes, encontrándose diferencias significativas en años de evolución de la diabetes (11,07 vs. 7,91) y años transcurridos desde la última revisión oftálmica (2,90 vs. 4,93).

En cuanto al tratamiento de la DM2 el 12,4% estaban tratados con dieta, el 67,3% con antidiabéticos orales (ADO), el 13,1% con ADO+insulina y el 7,2% con insulina, siendo el fármaco más utilizado la metformina sola o combinada (68,2%).

Prevalencia de retinopatía diabética

De los 442 pacientes estudiados, en 10 casos (2,25%) no se obtuvieron retinografías valorables, consiguiendo una

prevalencia de RD sobre los 432 casos restantes del 8,56% (IC: 5,81-11,32) ([tabla 2](#)).

De los casos encontrados, todos tenían más de 5 años de evolución de la DM2. Debemos destacar por su relevancia clínica que el 39,14% (IC: 34,48-43,8) de la muestra no había sido revisado por un oftalmólogo hacia 3 o más años y que del total de casos con RD se encontró que el 16,22% (IC: 2,99-29,44) llevaban 4 o más años sin ser revisados. De los 425 casos en los que se valoró la agudeza visual, en 2 (0,5%) se encontró una agudeza visual inferior a 1/10 para ambos ojos, ceguera legal. En otros 7 casos (1,6%) tenían una agudeza visual, en ambos ojos, inferior a 4/10, baja visión.

Factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética

La media de hemoglobina de los 6 años fue del 6,92%, desviación estándar 0,98, mediana 6,76%, con un 60,63% de los pacientes con una media < 7% y un 88,1% con HbA1c < 8. Al valorar el control de la diabetes de forma individualizada siguiendo la clasificación de Ismail-Beiji, el 79,3% cumplían los objetivos terapéuticos. Encontramos que en la población más joven el grado de cumplimiento de los objetivos disminuye, encontrándose una asociación lineal ($p < 0,001$) entre la edad y el grado de control.

El porcentaje de pacientes hipertensos fue del 78,8%, una media de 139/76 mmHg y 12,7 años de evolución media de la HTA.

La prevalencia de dislipidemia fue del 67,80%. El grado de control para cada factor lipídico fue: colesterol-LDL (25,5%), colesterol-HDL (66,6%) y triglicéridos (64,9%). Solo se obtuvo un 13,7% de buen control para las 3 variables.

Para analizar los FR de la RD realizamos un análisis univariante de cada factor, en función de la RD ([tabla S1](#)). Destacar que en algunas de las variables categorizadas las categorías de peor control tenían OR elevadas.

Para el análisis multivariante, tomamos como variable dependiente la RD dicotomizada. Dado el escaso número de casos (37 pacientes, con RD) realizamos un modelo de regresión hacia atrás condicional obteniendo el primer modelo. Con modelos de 4 FR, y atendiendo a la evidencia actual, realizamos los siguientes modelos ([tabla S2](#)). En este proceso se obtuvo que las variables tratamiento de la diabetes ($p < 0,0001$), años de evolución ($p = 0,037$) y control glucémico ($p = 0,028$) se comportaron como FR independientes para la RD. La obesidad se comportó como un factor protector de la RD (OR 0,538; $p = 0,029$). El tratamiento de la diabetes fue el FR con mayor fuerza de asociación especialmente para los pacientes tratados con insulina (insulina + ADO: OR = 12,47; IC: 1,42-109,15; insulina: OR = 22,35; IC: 2,42-206,43).

Las variables que mejor establecen el ABC son el IMC, tratamiento de la diabetes y años de evolución. Un modelo con estas 3 variables obtendría un ABC del 80,9%. HTA, nefropatía y ECV, a pesar de no ser FR independientes, tenían un valor predictivo similar al ser añadidas al modelo anterior.

Se realizó un análisis de colinealidad mediante test de tolerancia, siendo negativa para todas las variables incluidas en los modelos multivariantes.

Tabla 1 Comparación de los pacientes que finalmente participaron en el estudio en comparación con los que no lo hicieron, con relación a las variables clínicas y sociodemográficas

Características	Participantes	No participantes	p
<i>N.º muestral</i>	442	55	
<i>Edad</i>	70 [10,06]	69,67 [12,60]	0,883
<i>Edad de diagnóstico</i>	58,97 [10,52]		
<i>Género</i>			0,743
Varones	247 (55,90)	32 (58,20)	
Mujeres	195 (44,10)	23 (41,80)	
<i>Años de evolución</i>	11,07 [7]	7,91 [5,06]	0,001
<i>Índice de masa corporal</i>	29,86 [4,68]		
<i>HbA1c</i>	6,92 [0,98]	6,84 [1,43]	0,389
<i>Años última revisión oftalmológica</i>	2,90 [3,77]	4,93 [3,81]	0,001
<i>Hipertensos</i>	348 (78,80)		
<i>TA sistólica (mmHg)</i>	139,93 [11,64]		
<i>TA diastólica (mmHg)</i>	76,45 [6,80]		
<i>Dislipidémicos</i>	299 (67,80)		
<i>Fumadores</i>	75 (16,97)		
<i>Eventos cardiovasculares</i>	163 (36,70)		
<i>Insuficiencia renal</i>	105 (23,92)		

HbA1c: hemoglobina glucosilada; TA: tensión arterial.

Las cifras representan el número de sujetos (%) o la media aritmética [desviación estándar]

Tabla 2 Prevalencia de retinopatía diabética

	N.º casos	Porcentaje	IC 95%
<i>Cualquier RD</i>	37	8,56	5,81-11,32
RDNP leve	22	5,07	2,89-7,25
RDNP moderada	6	1,38	0,17-2,60
RDNP severa	1	0,27	0,01-1,28
RDP	8	1,84	0,46-3,22
<i>VTDR</i>	14	3,17	1,42-4,91
<i>Edema macular</i>	10	2,30	0,77-3,83

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RD: retinopatía diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa; VTDR: visión amenazada.

Discusión

Aunque la estructura sanitaria y las características demográficas de la muestra son similares al resto de la comunidad autónoma, los resultados del presente estudio solamente serían extrapolables a poblaciones con unas características similares con respecto a las variables que se conoce que influyen en la aparición de la RD, entre otras: años de evolución y control glucémico.

En el caso de Cantabria¹⁷, hay una disminución importante de la prevalencia de RD en 13 años, del 25,9 al 8,56%. Ha descendido significativamente la RD no proliferativa y el edema macular, mientras que la RD proliferativa se mantiene en porcentajes similares. Teniendo en cuenta la elevada edad y menos años de evolución de diabetes de los pacientes con RD proliferativa, podría ser que estos tardan más en ser diagnosticados de diabetes o que la diabetes tardía afecta más a los ojos de quienes la padecen, tal y como ya se concluye en otros estudios²⁹.

Esta disminución se relaciona con el mejor control de los FR, sobre todo el control glucémico pasando de una HbA1c media de 7,50% en el estudio de De la Mora a un 6,92%, conclusión que comparten otros estudios^{7,12,28}. Todos los pacientes con RD tenían más de 5 años de evolución de la DM, siendo indicador de detección precoz de la DM2. Esto puede hacer replantearnos la recomendación existente en DM2 de realizar cribado en el momento del diagnóstico, a la vista de estos resultados podría replantearse modificar esta recomendación, y realizarse en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

En estudios nacionales observamos características poblacionales similares con metodologías y resultados heterogéneos ($I^2 = 99,7$). Haciendo un metaanálisis de los estudios publicados después del año 2000, la prevalencia conjunta empleando el procedimiento de efectos aleatorios fue del 13% (IC: 10,7-15,7). Podemos observar una tendencia a la disminución de la prevalencia de la RD en los últimos años (fig. 2). Encontramos el límite superior de este estudio dentro del IC de la estimación global del metaanálisis.

En este estudio obtuvimos un buen control glucémico, tanto en la media de los 6 últimos años como en la valoración individual de cada paciente, siguiendo la clasificación de Ismail-Beigi. Según esta última se obtuvo que el 79,3% de los pacientes estaban bien controlados; por encima del 67,4% de otro estudio similar realizado en Burgos⁴³. Encontramos que a medida que la población es más joven el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos disminuye (tabla 3). Clínicamente es un factor importante, puesto que los grupos de edad jóvenes tienen peor cumplimiento y estarán expuestos a FR durante más años. Resultados similares obtuvieron en un estudio realizado en Cataluña²⁸, observando un repunte de la incidencia de RD y edema macular en los pacientes jóvenes, entre 31 y 70 años, relacionado con el mal control metabólico. Por tanto, el control de la HbA1c del

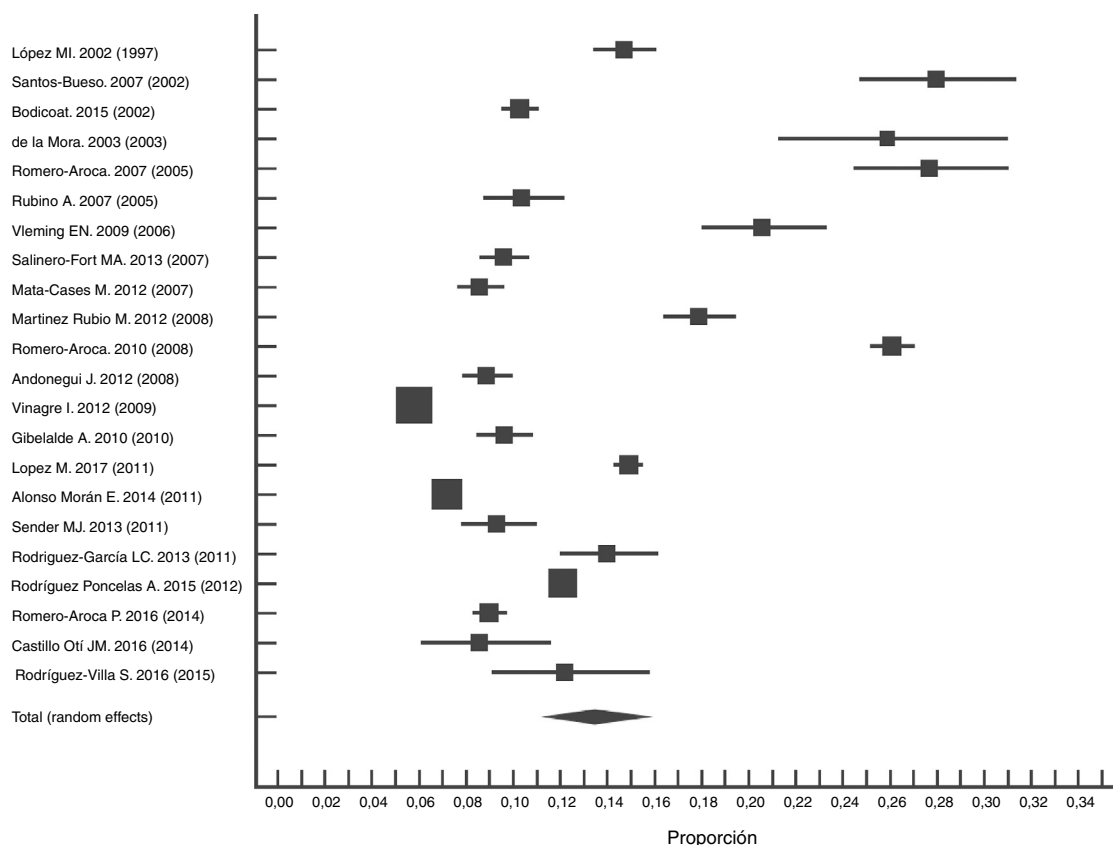


Figura 2 Metaanálisis de los estudios de prevalencia publicados después del año 2000, referidos a la población española. Entre paréntesis el año de recogida de datos.

Tabla 3 Grado de control por grupos de edad, según los criterios de Ismail-Beigi³⁹

	Buen control	Mal control	Total
Menos de 45 años	1 (14,30%)	6 (85,70%)	7 (100%)
45-65 años	84 (67,70%)	40 (32,30%)	124 (100%)
65-75 años	129 (81,10%)	30 (18,90%)	159 (100%)
> 75 años	126 (90,60%)	13 (9,40%)	139 (100%)

presente estudio es bueno por tener una HBA1c media < 7%, pero se debe intensificar en los grupos de edad más jóvenes.

En el análisis multivariante obtuvimos que el IMC se mostró como un factor protector en pacientes obesos; tratamiento con insulina, control glucémico y años de evolución fueron FR independientes para la RD. Existen estudios en los que estas 3 variables se presentan como FR independientes^{8,13,28}. Para el IMC existen estudios en los que no se ha relacionado con la RD^{4,7} y otros en los que se ha comportado como factor protector³⁰, como en el caso del presente estudio por lo que se precisan más estudios.

El tratamiento de la diabetes se comporta como el FR con mayor fuerza de asociación especialmente para los pacientes insulinizados. Aunque la insulinización se relaciona con mal control y más tiempo de evolución de la diabetes, esta asociación se mantiene una vez ajustado por el resto de

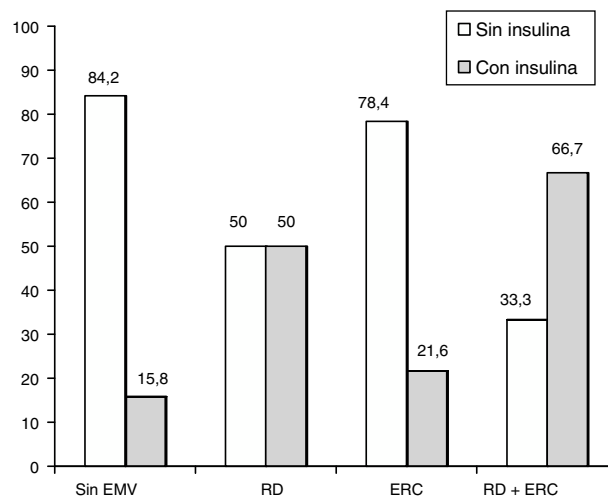


Figura 3 Porcentaje de pacientes tratados con insulina en las diferentes categorías de enfermedad microvascular (EMV). ERC: enfermedad renal crónica; RD: retinopatía diabética; RD + ERC: retinopatía diabética y enfermedad renal crónica.

variables. Por tanto es posible que la insulina tenga algún efecto negativo para el desarrollo de RD. Este efecto no se manifestó en otra lesión microvascular como es la nefropatía (p=0,864) (fig. 3). En este sentido, en un estudio de cohortes encontraron que los pacientes que se insulinizaban

padecían más RD que los pacientes que continuaban con ADO⁴⁴. Otros estudios realizados en Cataluña asociaron el aumento de incidencia de RD al tratamiento con insulina^{7,28}. En otro estudio realizado en Extremadura, también obtuvieron una OR 2,39, muy similar a la de este estudio, para los pacientes tratados con ADO, y para los tratados con insulina fue de 10,32¹⁵. También se puede encontrar otros estudios a nivel internacional, en el que encontraron asociación significativa entre RD y tratamiento con insulina en pacientes con DM2²⁹.

Las variables que mejor establecen ABC son IMC, tratamiento de DM2 y años de evolución. Cuando se suprime la variable tratamiento de la diabetes es cuando más disminuye el ABC. HTA, nefropatía y ECV a pesar de no ser FR independientes tienen un valor predictivo similar. En diferentes estudios la HTA también se ha comportado como un FR independiente para la RD^{4,7,28,30}. En el presente trabajo podemos establecer 2 niveles de riesgo que se mantienen en todo el estudio y que vienen determinados por la OR. El primero entre no ser HTA y ser hipertenso bien controlado o hipertenso grado I, OR 4,5 y 5,3; el segundo, entre estos últimos y los hipertensos grado II, la OR es de 10 ($p=0,023$ en análisis multivariante). En un ensayo clínico ACCORD²⁶, en el que se realizó control intensivo de glucemia, dislipidemia y tensión arterial; no observaron que el control intensivo de la tensión arterial produjera ningún beneficio en la evolución de la RD. Debemos advertir que el control intensivo consistía en una sistólica inferior a 120 mmHg, mientras que el estándar era de una sistólica inferior a 140 mmHg; niveles en los que tampoco se observó ninguna diferencia en nuestro estudio.

También hemos observado que los niveles más severos de todas las variables categorizadas, que quedan incluidas en el análisis multivariante, dan OR muy elevadas para la RD. Por ello clínicamente se debieran tratar de evitar esos niveles y tenerlo muy en cuenta a la hora de planificar el seguimiento de la RD.

Conclusiones

La prevalencia de RD en nuestro medio es inferior a la descrita en otros estudios similares, relacionándose con una mejora en el grado de control de los FR modificables, en especial control glucémico, y el diagnóstico precoz de la DM2, puesto que no encontramos ningún paciente que tuviera RD con menos de 5 años de evolución de la DM2. El control general de los FR modificables en nuestro grupo de pacientes es considerado adecuado, aunque se debería mejorar en los grupos de edad más jóvenes.

Los FR independientes fueron tratamiento de la DM2, IMC, años de evolución y control de la DM2; las variables control de la HTA, ECV y grado de nefropatía, también se mostraron con capacidad predictiva de la RD. Los peores niveles de control de las diferentes variables poseen un riesgo elevado de RD, por lo que se debería tener en cuenta a la hora de planificar el control y seguimiento de estos pacientes.

Puede consultarse material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [DOI:10.1016/j.aprim.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.10.001).

Lo conocido sobre el tema

La retinopatía diabética sigue siendo una importante causa de ceguera en la actualidad. La prevalencia de la retinopatía diabética ha disminuido debido al mejor control glucémico y de otros factores de riesgo. Se conocen algunos factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética.

Qué aporta este estudio

Se detecta una disminución importante de la prevalencia de retinopatía diabética en Cantabria. Este descenso se asocia al mejor control de los factores de riesgo modificables. Solo los peores niveles de control de los factores de riesgo se asocian a un mayor riesgo de retinopatía diabética.

Contribuciones de autoría

Castillo-Otí JM, Cañal-Villanueva J y Muñoz-Cacho P han contribuido en la concepción y el diseño del estudio; Castillo-Otí JM, García-Unzueta MT, Galván-Manso AI y Callejas-Herrero MR en la recogida de datos y su procesamiento; García-Unzueta MT en todas las pruebas relativas a los análisis clínicos; Castillo-Otí JM y Muñoz-Cacho P en el análisis estadístico de los resultados y la versión inicial del artículo; Castillo-Otí JM, Cañal-Villanueva J, García-Unzueta MT, Galván-Manso AI, Callejas-Herrero MR y Muñoz-Cacho P en la aprobación final de la versión para ser publicada, y se hacen responsables de que todos los aspectos que integran el manuscrito han sido revisados y discutidos entre los 6 autores con la finalidad de que sean expuestos con la máxima precisión e integridad.

Financiación

Novartis farmacéutica S.A. que cedió un retinógrafo Zeiss VISUCAM^{PRO NM}, al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para la realización de este trabajo.

La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. (redGDPS). Este grupo donó tres mil euros (3.000 euros) para financiar el costo de reactivos para las determinaciones de 25 (OH) D y la 1,25 (OH)₂ D.

Conflicto de intereses

Los autores firmantes del presente manuscrito declaran haber recibido financiación de Novartis farmacéutica S.A. y de la redGDPS para la realización de este estudio.

Agradecimientos

A Novartis Farmacéutica S.A. por su desinteresada colaboración en este estudio con la donación del retinógrafo, y a la Fundación redGDPS por financiar los reactivos de la vitamina D.

Bibliografía

- Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e339-49, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70113-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70113-X).
- Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014;4:e004015, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004015>.
- Quartilho A, Simkiss P, Zekite A, Xing W, Wormald R, Bunce C. Leading causes of certifiable visual loss in England and Wales during the year ending 31 March 2013. *Eye (Lond)*. 2016;30:602-7, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2015.288>.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al., Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64, <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1909>.
- RedGDPS. Guía de diabetes mellitus. ¿Hay que realizar el cribado de la retinopatía diabética? [internet] Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud. 2016 [consultado 7 Feb 2018]. Disponible en: www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/CAP6.pdf.
- Lopez MI, Diez A, Veliilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor JC. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Optical Epidem*. 2002;9:205-14.
- Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol*. 2015;99:1628-33, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-833066>.
- Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007;82:209-18.
- Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile JI, Arteagoitia JM, Marqués ML, Toro N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14:1059, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-1059>.
- Martínez Rubio M, Moya Moya M, Bellot Bernabé A, Belmonte Martínez J. Cribado de retinopatía diabética y teleoftalmología. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2012;87:392-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.04.004>.
- Bodicoat DH, Mundet X, Davies MJ, Khunti K, Roura P, Franch J, et al. The impact of a programme to improve quality of care for people with type 2 diabetes on hard to reach groups: The GEDAPS study. *Prim Care Diabetes*. 2015;9:211-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2014.08.001>.
- Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berengué-Iglesias M, Birules-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia. Spain. *Int J Clin Pract*. 2012;66:289-98, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02872.x>.
- Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17:251-65, <http://dx.doi.org/10.3109/09286586.2010.498661>.
- Gibelalde A, Ruiz-Miguel M, Mendicutte J, Ayerdi S, Martínez-Zabalegui D. Prevalencia de retinopatía diabética mediante cribado con retinógrafo no midiátrico. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33:271-6.
- Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro A, Fernández-Vigo J. Prevalence of diabetic retinopathy in the city of Badajoz 2002 (Extremadura project to prevent blindness). *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007;82:153-8.
- Rubino A, Rousculp MD, Davis K, Wang J, Girach A. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy Spain, and the United Kingdom. *Prim Care Diabetes*. 2007;1:75-80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2007.02.002>.
- De la Mora A. Retinopatía diabética: Prevalencia y factores de riesgo asociados en los pacientes tipo 2 en Cantabria [tesis doctoral]. Santander (Spain): Universidad de Cantabria; 2003.
- Salinero-Fort MÁ, San Andrés-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gómez-Campelo P, on behalf of MADIABETES Group. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: The MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8:e76417, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076417>.
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774-9, <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1679>.
- López M, Cos FX, Álvarez-Guisasola F, Fuster E. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain DM2 HOPE study. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:61-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2017.07.004>.
- Sender MJ, Vernet M, Asaad M. [Screening for ophthalmic disease in the diabetic patient: Eye fundus examination by non-mydratic retinography with or without examination of visual acuity and intraocular pressure]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013;88:261-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.09.015>.
- Rodríguez Villa S, Alonso Álvarez C, de Dios del Valle R, Salazar Méndez R, Cuesta García M, Ruiz García MJ, et al. Five-year experience of tele-ophthalmology for diabetic retinopathy screening in a rural population. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2016;91:426-30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2016.01.023>.
- Vleming EN, Castro M, López-Molina MI, Teus MA. Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos mediante retinógrafo no midriático. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009;84:231-6.
- Andonegui J, Zurutuza A, de Arcelus MP, Serrano L, Eguzkiza A, Auzmendi M, et al. Diabetic retinopathy screening with non-mydratic retinography by general practitioners: 2-year results. *Prim Care Diabetes*. 2012;6:201-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2012.01.001>.
- Rodríguez García LC, Gómez de Cádiz Villarreal A, Pérez Rivas J, Muñoz González JJ, García Álvarez G, Alonso Salazar MT. [Implementation of diabetic retinopathy screening using digital retinography in primary care]. *Aten Primaria*. 2013;45:149-56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2012.10.008>.
- Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2443-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.019>.
- Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6:489-99, <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.489>.
- Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Segarra-Alamo R, Moreno-Rivas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: Eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1366-71, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307689>.

29. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:64–8, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304017>.
30. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: Global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44:260–77, <http://dx.doi.org/10.1111/ceo.12696>.
31. Zhang H, Wang J, Ying GS, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1375–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-014-0675-4>.
32. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al., ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1266–71, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1311>.
33. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: A meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2017;52:219–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.10.004>.
34. Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2017;9:E307, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9030307>.
35. He BB, Xu M, Wei L, Gu YJ, Han JF, Liu YX, et al. Relationship between anemia and chronic complications in chinese patients with type 2 diabetes Mellitus. *Arch Iran Med*. 2015;18:277–83, 0151805/AIM.005.
36. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK, for the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1995;38:437–44.
37. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5).
38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S49–50.
39. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikkin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: Implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554–9, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00007>.
40. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb CH, Handler J, et al. Evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–20, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013;3:1–150.
42. Hosmer DW, Lemeshow S. Model-building strategies and methods for logistic regression. En: *Applied logistic regression*. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013. p. 89–151.
43. Miñambres I, Mediavilla JJ, Sarroca J, Pérez A. Meeting individualized glycemic targets in primary care patients with type 2 diabetes in Spain. *BMC Endocr Disord*. 2016;16:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-016-0090-1>.
44. Mast R, Danielle Jansen AP, Walraven I, Rauh S, van der Heijden A, Heine RJ, et al. Time to insulin initiation and long-term effects of initiating insulin in people with type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Diabetes Care System Cohort Study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:563–71, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-1149>.