



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA



TESIS

**PREVALENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES
TIPO 2 Y SU ASOCIACIÓN CON EL POLIMORFISMO GENÉTICO DEL FACTOR
DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL rs2010963.**

PRESENTA:

MÓNICA ROCIO HERNÁNDEZ ALANIS

ASESORES:

DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ

MÉXICO D.F. FEBRERO 2014

VO. BO. DR. BENJAMÍN ACOSTA CAZARÉS

TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN EPIDEMIOLOGÍA

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

VO. BO. DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1 “CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO” INSTITUTO MEXICANO
DEL SEGURO SOCIAL**

GRACIAS

A Santi por apoyarme, ser mi fuerza y motivación.

A Vic por ser mi compañero de vida, darme tu amor y paciencia

A mis papás gracias por ser mi ejemplo a seguir, estar presentes siempre y apoyo incondicional.

A mi hermana por estar siempre a mi lado.

A mis suegros, gracias por su apoyo en todo momento.

A mis abuelos por ser parte de mi vida, los admiro y amo.

A mi familia y mis amigos por su compañía, soportar mis ausencias y estar cuando lo necesité.

A mis profesores, asesores y compañeros por ayudarme a hacer este proyecto posible.

CONTENIDO

TÍTULO:.....	5
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:.....	5
RESUMEN:	6
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO:	8
JUSTIFICACIÓN:.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
OBJETIVOS:	19
MATERIAL Y MÉTODO:	19
Tipo de estudio:.....	19
Período de estudio:	19
Población de estudio:.....	19
Criterios de selección:.....	20
Criterios de inclusión:	20
Criterios de exclusión:	20
Criterios de eliminación:.....	20
Diseño muestral:	20
Tamaño mínimo de la muestra:.....	20
Método de recolección de datos	20
Variables	22
Operacionalización de las variables	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	28
ASPECTOS ÉTICOS:.....	28
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:.....	29
RESULTADOS:.....	30
DISCUSIÓN:	34
CONCLUSIONES:	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	39
ANEXOS	44
TABLAS Y FIGURAS	44
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	59
CUESTIONARIO	60

TÍTULO: Prevalencia de Retinopatía Diabética en pacientes con Diabetes Tipo 2 y su Asociación con el Polimorfismo Genético del Factor de Crecimiento Endotelial rs2010963.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico: jorgeep@unam.mx

Dr. Miguel Cruz López

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico: miguelcruz.lopez@gmail.com

Dr. José Luis Bojorquez Laureano

Médico Oftalmólogo. Hospital General Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico: drjluisbojorquez@yahoo.com.mx

Dr. Juan Carlos Bravo Ortiz

Médico Oftalmólogo. Hospital de México

Correo electrónico: drcbravo@hotmail.com

RESUMEN:

Hernández-Alanis MR1, Escobedo-de la Peña J2, Cruz-López M3, Bojorquez-Lauereano JL4, Bravo-Ortiz JC5 **Prevalencia de Retinopatía Diabética y su Asociación con el Polimorfismo Genético del Factor de Crecimiento Endotelial rs2010963**

1.Residente de Epidemiología, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, IMSS; 2. Unidad de investigación en Epidemiología HGR No. 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez-Navarro", IMSS; 3 Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; 4 Médico Oftalmólogo. Hospital General Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro". Instituto Mexicano del Seguro Social; 5 Médico Oftalmólogo. Hospital de México.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la Retinopatía Diabética en pacientes con Diabetes tipo 2 y su asociación con el polimorfismo del Factor de Crecimiento Endotelial rs2010963.

Material y Método: Se realizó un estudio transversal en pacientes con diagnóstico de Diabetes Tipo 2 (DT2) procedentes de las unidades afluentes del Hospital General Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del IMSS, a los que se les tomó una muestra hemática por punción venosa para identificación de factores genéticos y bioquímicos, se les realizó un cuestionario para identificación de variables sociodemográficas, clínicas y oftalmológicas, posteriormente fueron valorados por un Oftalmólogo realizando biomicroscopía, tonometría y valoración del fondo de ojo mediante Oftalmoscopia Indirecta bajo dilatación de pupila y se realizó estudio de Fluorangiografía de Retina tomando fotografías estandarizadas para la clasificación de Retinopatía Diabética, que es la siguiente Sin Retinopatía Diabética (SRD), Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) Leve, Moderada y Severa y Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP). La identificación del polimorfismo se llevó a cabo mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) por medio de la identificación del polimorfismo *TaqMan® SNP Genotyping Assays*, tras llevar a cabo la extracción, revisión de integridad y cuantificación de ADN de sangre periférica en el Laboratorio de Bioquímica del HECMN SXXI. Los estudios bioquímicos se realizaron en el laboratorio del Hospital General Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro". Para el análisis estadístico se realizaron cálculos de frecuencias simples, análisis bivariado, frecuencias alélicas y razones

de momios de prevalencia para modelos genotípicos y otras variables, así como se elaboró un modelo de análisis multivariado para regresión logística binaria, tomando como significativa $p=0.05$, así como intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: La prevalencia de RD por Clasificación ETDRS fue de Oftalmoscopia Indirecta 410 pacientes, mientras que por Fluorangiografía Retiniana 271 de los cuales, SRD fueron 75.1% y 38.4%, RDNPL 12.7% y 39.5%, RDNPM 5.9% y 13.7%, RDNPS 1.5% y 3.3% y RDP 4.9% y 5.2% respectivamente. En el análisis bivariado, los factores asociados a la presencia de RD es el sexo femenino (RMP 1.89; IC_{95%} 1.03-3.45; $p=0.03$), hipertrigliceridemia (RMP 2.46; IC_{95%} 1.22-4.94; $p=0.009$), complicación de DT 2 (RMP 3.55; IC_{95%} 1.80-6.97; $p<0.001$), de esta antecedente de nefropatía diabética (RMP 10.36; IC_{95%} 2.81-38.1; $p<0.001$), tabaquismo (RMP 2.23; IC_{95%} 1.19-4.19 $p=0.01$) para padecer RPDNPM, RPDNPS y RPDP. El tiempo de evolución presenta un gradiente con una significancia estadística de $p<0.001$ para cualquier tipo de RD, donde aumenta el riesgo de acuerdo a los años de evolución. La prevalencia encontrada en el fenotipo genético de Homocigoto al ancestro fue de 39.5%, de Heterocigoto fue de 42%, mientras que de Homocigoto a la variante fue de 12.9%, de este último se obtuvo riesgo (RMP 4.98; IC_{95%} 1.52-16.28; $p=0.01$) para RDNPS y RDP.

Conclusiones: La prevalencia encontrada en el grupo de estudio fue del 24.9% con el método de Oftalmoscopia Indirecta, mientras que para la Fluorangiografía de Retina fue del 61.7%. Nuestro estudio apoya la contribución de la falta de control metabólico y el aumento del riesgo con el tiempo de evolución de la enfermedad en la ocurrencia de RD. La presencia del gen heterocigoto a la variante (G/G) incrementa el riesgo de Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa y Retinopatía Diabética Proliferativa.

Palabras clave: Retinopatía diabética, prevalencia, polimorfismo genético.

INTRODUCCIÓN

El término Diabetes Tipo 2 (DT 2) engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre que puede estar producida por una deficiente secreción de insulina, una resistencia a la acción de la misma o una mezcla de ambas.

Existen complicaciones sistémicas múltiples, las cuales pueden ser macro y microangiopatías, encontrándose la Retinopatía Diabética (RD) como la complicación más frecuente hasta en un 40% de todos los afectados de DT 2, provocando 25 veces ceguera entre las personas de 30-69 años y debilidad visual en población económicamente activa.²

La RD es la principal manifestación del compromiso ocular siendo un problema de salud pública de gran magnitud. Las lesiones son visibles en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los pacientes, lo que significa que la enfermedad ha evolucionado varios años sin ser diagnosticada. La RD tiene por lo general un curso progresivo, aunque en sus primeras fases ciertas lesiones pueden remitir de forma espontánea.³

En este estudio podremos observar la interacción de la RD con factores de riesgos modificables y no modificables en población mexicana.

MARCO TEÓRICO:

La DT 2 es un problema de salud pública mundial, casi 189 millones de personas en todo el mundo eran diabéticos en 2003 y, para 2005, se estimó un aumento a 324 millones, cifra que aumentará a 366 millones en el año 2030, siendo factores que determinan la incidencia creciente el aumento poblacional, herencia, envejecimiento, mayor expectativa de vida, malos hábitos alimenticios y sedentarismo.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2012 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron los siguientes criterios diagnósticos de DT 2:

1. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg / dl (7,0 mmol / l)
2. Glucemia plasmática ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l) a las 2 horas toma de glucosa (75g).
3. Síntomas clásicos de hiperglucemia con una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l)
4. HbA1C $\geq 6.5\%$.¹

La RD es una microangiopatía que afecta a los pequeños vasos retinianos: arteriolas, capilares y vénulas precapilares retinianas, donde los vasos más grandes retinianos también pueden verse afectados. El daño endotelial es uno de los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad y a este nivel se van a desarrollar los acontecimientos de activación de receptores que desencadenan la proliferación vascular y el aumento de la permeabilidad de la membrana. El daño empieza con una alteración endotelial del vaso, como resultado se demuestra una impotencia del endotelio para ejercer sus funciones vasomotoras. Se produce después un aumento de la permeabilidad vascular y en estadios más avanzados se inician fenómenos vaso proliferativos que determinan acontecimientos oclusivos. Los efectos de la hiperglucemia sobre el tejido microvascular en la RD, van a incluir el aumento de flujo a través de la vía de los polioles, la generación de los productos finales de la glicación, la producción de radicales libres y la activación de la vía de la Proteinquinasa C (PKC). Las personas diabéticas con hiperglucemia, la van acumulando en las células que no requieren insulina para captarla, cuando se sobrepasa la capacidad de la vía glucolítica y de las pentosas, el exceso de glucosa se metaboliza por la vía de los polioles, vía del sorbitol, donde actúan 2 enzimas; la aldolasa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa.⁴ El aumento del sorbitol favorece un movimiento osmótico provocando edema intracelular, además se produce una alteración en el balance de iones con acúmulo de Na⁺ intracelular, por disminución en la actividad en la bomba ATP-asa. La alteración osmótica inducida por esta vía hace que en la célula lesionada se altere la permeabilidad y el balance electrolítico (salida de K⁺ y entrada de Na⁺) originando un aumento de la hipoxia tisular. La PCK tiene 11

isoformas, nueve de estas isoformas son activadas por el segundo mensajero lipídico diacilglicerol (DAG), que es un activador fisiológico de la PKC. La activación de la isoforma beta, se ha implicado en la patogenia de las manifestaciones tempranas y tardías de la RD.

En la fisiopatología de la RD existen diferentes vías, siendo la Rho / Rho-cinasa una de las más importantes, esta es activada la proteína G la cual tiene 2 isoformas: ROCK1 y ROCK2, y estas pueden participar en un amplia gama de funciones celulares fundamentales, tales como la morfología celular, la motilidad, la contracción, la adhesión, migración, proliferación, diferenciación y apoptosis. La activación de Rho / Rho-cinasa tiene como resultado estimular a la insulina para el transporte de la glucosa, por lo tanto es un regulador positivo de acción de la insulina y la vía del metabolismo de la glucosa, jugando un papel crítico en la microvasculopatía de la RD, la inhibición de la Rho / Rho-cinasa protege la pared vascular del endotelio por adherencia de neutrófilos, esta se ve afectada cuando existe un daño endotelial. Se ha sugerido que la inhibición Rho / Rho-cinasa puede convertirse en una nueva estrategia en la gestión del RD.¹⁰

Existen también evidencias de que la vía Rho / Rho-cinasa puede estar involucrado en la regulación de la expresión de citocinas como son los Factores de Crecimiento (FC) en la RD, siendo esta misma vía activada también por hipoxia. Los factores de crecimiento, son proteínas solubles de bajo peso molecular, como son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGFb) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).^{5,6}

En el diabético, también se observan una serie de cambios anatómicos, como alteraciones en la membrana basal capilar y pérdida de pericitos con aumento de la permeabilidad y elasticidad. Se han descrito así mismo numerosas sustancias con capacidad angiogénica, como los polipéptidos y los factores de crecimiento antes mencionados.³

El VEGF es el factor que tiene más evidencias clínicas y experimentales, es sintetizado por distintas células de la retina que incluyen a las células ganglionares, células del epitelio pigmentario, pericitos, células endoteliales, astrocitos y células de Müller. Su expresión está mediada por la hipoxia y esta aumenta hasta 30 veces la producción de VEGF por células de la retina. Los efectos del VEGF están mediados por la unión a los receptores tirosincinasa de la membrana plasmática del endotelio vascular.^{7,8}

Este factor actúa de una doble forma, estimula la formación de neovasos y además estimula la permeabilidad de los vasos contribuyendo al edema. Se ha demostrado que induce cambios en la expresión de las proteínas *occludina* y *claudina* en la zónula occludens, disminuyendo la cantidad de las mismas y aumentando así la permeabilidad vascular. Indudablemente todo es una alteración de los balances normales, dado que el VEGF está implicado en el crecimiento de vasos normales del organismo.⁹

CLASIFICACIÓN

La RD se puede clasificar en una etapa temprana o Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) y una más avanzada o Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP). La RDNP se subdivide a su vez en leve, moderada y severa. La RDP se subdivide en temprana, de alto riesgo y avanzada. El Edema Macular es un evento que puede suceder en cualquier momento de la progresión de la Retinopatía Diabética.⁶

Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)

Los cambios que se producen en la RDNP están limitados a la retina. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intraretinales, edema retinal, exudados céreos o lipídicos, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de rosarios venosos, anormalidades intraretinales microvasculares, exudados algodonosos, anormalidades arteriolas y áreas de cierre capilar. A mayor

número de hemorragias intraretinales, aparición de dilataciones venosas o de anomalías intraretinales microvasculares, la RDNP aumenta en su severidad y empeora en su pronóstico. Los pacientes con RDNP severa tienen un 15% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año y los que padecen RDNP severa tienen un 45% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año.

Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)

La isquemia progresiva que se produce en la RD, debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la formación de vasos retíales de neoformación o neovasos, los cuales, junto a un tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina. Es lo que se denomina proliferación extraretinal. La aparición de estos neovasos es lo que define a la RDP. Los neovasos se observan con mayor frecuencia en el nervio óptico o cercano a las arcadas vasculares, pero se pueden encontrar en cualquier parte del fondo de ojo. La progresión de la neovascularización aumenta el riesgo de hemorragias preretinales o vítreas. En etapas más avanzadas, esta proliferación fibrovascular, que se ha anclado en el humor vítreo, que puede traccionar la retina produciendo un desprendimiento de retina o el rompimiento en los puntos de adherencia a ésta (desgarro retinal), ocasionando un desprendimiento de retina regmatógeno. También pueden producirse desprendimientos de retina combinados en que coexisten ambos mecanismos. La presencia de un desprendimiento de retina crónico en un paciente con RDP es un factor de riesgo para la neovascularización iridiana y para el glaucoma neovascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío. La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por la ubicación y extensión de los neovasos, la presencia o ausencia de hemorragia vítrea y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con compromiso foveal.¹¹

Edema Macular

El edema retinal que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la RD y se conoce como Edema Macular. El Edema Macular es la causa más común de pérdida de visión en los pacientes diabéticos. Para su diagnóstico es esencial el uso de lentes especiales que permiten la evaluación estereoscópica de la retina y con los cuales se puede observar la presencia de engrosamiento retinal (edema), así como la cercanía de éste a la fovea (ubicación). La presencia y ubicación de exudados céreos es un elemento importante para el diagnóstico, ya que traduce filtración capilar. Aun cuando el diagnóstico del Edema Macular es clínico, la angiografía con fluoresceína es un examen que nos permite apreciar la filtración capilar que se produce en la RD. Según esta filtración se clasifica el edema macular en Focal o Difuso, el Edema Macular Focal es aquel que se produce por la filtración de uno, o de algunos escasos microaneurismas o lesiones capilares, fácilmente identificables. El Edema Macular Difuso, es aquel que se produce por una capilaropatía más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración, este se asocia a menudo con la producción de quistes retinales a nivel de la Mácula (Edema Macular Quístico). Por otro lado, el cierre de capilares retinales en esta misma área, puede producir isquemia macular, lo que se conoce como Maculopatía Isquémica, la que también produce pérdida de visión. En algunos casos, pueden presentarse simultáneamente el Edema Macular y la Maculopatía Isquémica.^{6, 11}

DIAGNÓSTICO

Métodos de detección:

El diagnóstico de retinopatía diabética se establece con los hallazgos de exploración oftalmológica, se debe realizar una exploración adecuada de fondo de ojo por oftalmoscopia bajo dilatación de pupila, siendo la fluorangiografía de retina una prueba específica y sensible que permite hacer un diagnóstico preciso de la

isquemia, neovascularización y aumento de la permeabilidad. Los principios básicos de la angiografía con fluoresceína se basan en la comprensión de la luminiscencia y de la fluorescencia. El colorante utilizado es la fluoresceína sódica, que es un hidrocarburo cristalino de color rojo anaranjado de bajo peso molecular. Este difunde con rapidez por la mayoría de los fluidos corporales y a través de la circulación coroidea y capilares de la retina. El colorante absorbe la luz en el rango azul de longitudes de onda con un pico entre los 465 a 490nm y emite la luz entre los 500 y 600nm. Pese a que los espectros de emisión y absorción están bastante próximos, solo es posible detectar las sustancias fluorescentes si se emplean los filtros de excitación y absorción adecuados, en las diferentes fases de circulación corioretiniana identificables, las cuales son:

1. **Coroidea** (pre-arterial): se produce 8 a 12 segundos después de la administración del contraste.
2. **Arterial**: se observa el llenado de las arterias y la continuación del llenado coroideo.
3. **Arteriovenosa** (capilar): muestra el llenado completo de las arterias y de los capilares, así como un flujo temprano laminar hacia las venas. El llenado coroideo continúa y la fluorescencia de fondo se incrementa a medida que sigue el flujo desde los capilares de la coroides hacia el espacio extravascular.
4. **Venosa**: en la fase **precoz** se observa el llenado de las arterias y capilares completo así como el flujo venoso laminar marcado. La fase **media** muestra el llenado de las venas casi completo. En la fase **tardía** se observa el llenado venoso completo con una concentración reducida de contraste en las arterias.
5. **Tardía** (eliminación): muestra los efectos de la recirculación, la dilución y la eliminación del contraste.

El concepto más importante de la RD es que puede cursar asintomática durante años, produciendo daño en la microcirculación de la retina que puede llevar a una disminución muy importante de la visión que en algunas ocasiones es irreversible,

por lo cual es fundamental la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de las complicaciones de la RD y así poder ofrecer un tratamiento oportuno y poder modificar la historia natural de la enfermedad. Es obligado realizar examen oftalmológico a todos los pacientes con DT 2 desde el momento del diagnóstico, ya que entre el 15 y 20% de los pacientes recién diagnosticados pueden tener complicaciones que ameriten seguimiento y/o tratamiento. Aunque la frecuencia de las evaluaciones subsecuentes ha sido controvertida, se acepta que sea cada año tanto en DT 1 y 2 cuando exista RD No Proliferativa Leve y esta evaluación puede variar de acuerdo al grado de severidad de la RD .¹²

PREVALENCIA

De acuerdo a la OMS la RD se acentuará en los países en vías en desarrollo como Asia, África y Latinoamérica, en el mundo la prevalencia varía desde un 19.2% hasta 50.3%.^{6, 11} En Australia han reportado una prevalencia de 21.9% en DT2¹³ mientras que en la población de España varía entre 23,4% al 62.55%.^{14,15,16,46} En Costa Rica hay datos de prevalencia de 16.4%, mientras que en el estudio epidemiológico Wisconsin, E.U. se detectó un 1.6% de los pacientes con DT 2 en la población americana, en 1984; aumentando en el 2004 su prevalencia a 3.5%¹⁷ mientras que Zhang y colaboradores en un estudio transversal en E.U. encontró una prevalencia de 28.5%.^{23,24} En México, Villalpando y colaboradores en 1997 realizaron un estudio transversal comparando la prevalencia entre habitantes de la Ciudad de México y México-americanos de San Antonio, Texas, E.U. donde su resultado fue una prevalencia de RDNPL en 17.6% y 19.1%, de RDNPM y RDNPS 26.2% y 18.1%, así como la RDP fue de 3.4% y 5.7% en la Ciudad de México y San Antonio, Texas respectivamente.^{25,26}

En México se observan cifras alarmantes actuales de la prevalencia de RD, por su importancia se han hecho estudios en donde la prevalencia de RD varía de 21.3 a 80.7% en el estado de Durango¹⁸, en el estado de Hidalgo en el año 2011 se realizó un estudio donde mostró una prevalencia de 33.3%¹⁹; en la Ciudad de México se han realizado algunos estudios, en un estudio transversal en el año 2000 se obtuvo una prevalencia de 22.5% en el Hospital Juárez, en el año 2005 se

obtuvo una prevalencia de 56.1%, en el año 2009 obtuvieron una prevalencia del 71%, aunque esta fue de pacientes con DM1 y DM2.^{2, 20, 21, 22}

FACTORES DE RIESGO

El tiempo de duración de la DT 2 es el principal factor de riesgo, estando la aparición de la RD estrechamente relacionada a éste.²⁷ Después de 15 años el 77.8% de los pacientes con DT 2, padecen algún grado de RD. El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la RD. El control intensivo de la glicemia reduce el riesgo de desarrollar RD en un 76%, y retarda su progresión en un 54%.^{6, 28}

La obesidad es otro factor de riesgo estudiado por su importancia para el desarrollo de DT 2²⁹ y por lo tanto de RD; la hiperlipidemia que está asociada con la presencia y severidad de exudados séreos en la RDNP, y con el Edema Macular Diabético. La corrección de las dislipidemias disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual, así mismo la hipertensión arterial está asociada a mayor riesgo de progresión del Edema Macular y de la RD en general, cuando no está controlada en forma crónica.^{7, 30}

Existen otros factores, como son los genéticos, los cuales hasta la fecha, no se conocen con precisión, algunos estudios la determinación de los marcadores de HLA han estado relacionados con el desarrollo de RD en DT 2, aunque debido a que la enfermedad tiene una variedad muy heterogénea desde el punto de vista genético, se han desarrollado teorías sobre la presencia de HLA-DR4 y DR3, los cuales están relacionados tres o cuatro veces más con de RD en DT 1.^{30,31} También se ha estudiado el receptor de los productos finales avanzados de glicación (RAGE) en donde los estudios in vitro juega un papel en la patogénesis de las complicaciones microvasculares en la DT 2.³²

En un estudio hecho en pacientes asiáticos sugieren que el genotipo ICAM-1 469KK podría ser un factor de riesgo genético para la retinopatía en la DT 2.^{31,33}

Otro polimorfismo que se ha estudiado es el del gen del Óxido Nítrico Endotelial sintetasa (eNOS) siendo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la retinopatía en DT 2.^{34,35} Existen estudios que sugieren un polimorfismo en la región promotora del gen de IGF-I;³⁶ aunque se encuentra mucho más involucrado dada su importancia en la patogénesis de la neovascularización de la RD el polimorfismo en el gen VEGF que se encuentra en el cromosoma 6p21.3 región y consta de 8 exones,³⁷ en el cual se tiene un incremento en la expresión de este, sin embargo hay estudios donde se muestran diferentes tipos de polimorfismos sin tener un resultados contundentes, siendo el rs 2010963 el de mayor importancia.^{35, 39, 40, 41, 47}

JUSTIFICACIÓN:

La debilidad visual e incluso la ceguera plantean un problema en la vida del diabético, haciendo que la patología visual sea una forma de vivir distinta a la normal. La evidencia de una prevalencia nos ayudará a concentrar nuestros esfuerzos en una vigilancia oftalmológica más estrecha para su detección temprana y así evitar la ceguera. Además del impacto económico generado por la población de edad productiva con esta complicación, así mismo nos permitirá avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo de este importante problema de salud, para la identificación temprana de sujetos con riesgo inherente de padecer la enfermedad. La epidemiología genética es un campo no desarrollado en su totalidad en México donde con el enfoque genético puede generar la identificación de un factor no modificable pero de igual importancia. Los estudios de genética representan hoy en día una ventana que se abre llena de posibilidades hacia un futuro prometedor en la prevención de enfermedades crónicas multifactoriales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la alta prevalencia de la diabetes, las complicaciones representan un problema de salud pública, en México existen inconsistencias sobre la prevalencia de RD, donde los datos son controversiales ya que van desde el 22 al 71%,

además de los estudios que la han documentado no hacen distinción sobre el tipo de Diabetes.

Un requisito esencial para el diseño de estas nuevas terapias es un conocimiento profundo de los mecanismos que vinculan el daño tisular. Uno de los enfoques que se están utilizando para ampliar nuestro conocimiento en este campo es buscar en el genoma variantes que son asociados con un mayor riesgo de complicaciones entre los pacientes diabéticos, con la expectativa de que la ubicación y función de estas variantes se apuntan a los genes y por lo tanto vías moleculares que están implicados en la etiología de estas condiciones. Hasta hace poco, nuestro limitado conocimiento del genoma humano y el bajo rendimiento de la tecnología del genotipado ha limitado la búsqueda de los determinantes genéticos de la diabetes y sus complicaciones a un pequeño número de genes candidatos seleccionados sobre la base de su postulado papel en las vías celulares que unen la glucosa al daño tisular. Los genes que se han estudiado se puede subdividir en dos categorías: los genes colocados en las vías que median la producción de toxinas celulares en respuesta al exceso de glucosa (ejemplo, especies reactivas de oxígeno, el sorbitol y productos finales de glicación), y los genes colocados en vías implicadas en el daño del órgano específico de tejido inducida por estas toxinas. El gen VEGF se destaca por ser un factor que actúa específicamente sobre las células endoteliales, lo que aumenta la permeabilidad vascular, la angiogénesis⁴² y en la ruptura de la barrera hemato-retiniana en el desarrollo de edema macular diabético.⁴³ Los niveles altos de VEGF se pueden encontrar en el humor vítreo del individuo con retinopatía diabética proliferativa y la inyección intraocular de fármacos anti-VEGF reduce la proliferación de vasos de la retina. Existen varios polimorfismos en el promotor del gen que codifica para el VEGF que han sido investigados.⁴² Hasta ahora, la mayoría se han centrado en la asociación entre el polimorfismo rs2010963⁴⁴, este SNP es localizado en la región 5' no traducida del gen VEGF. Sin embargo, los resultados de algunos estudios han sido contradictorios y no concluyentes, la falta de concordancia en muchos de estos estudios refleja limitación en los estudios, tales como muestras pequeñas, la diferencia étnica y la metodología empleada.⁴⁰ En población

Japonesa, Hindú y Brasileña se ha identificado el polimorfismo de rs 2010963, mientras que en poblaciones caucásicas, del polimorfismo rs 75921919 también se ha visto asociado.⁴³ El papel del polimorfismo vascular de VEGF en la RDP es controvertido juega un papel central en la mediación microvascular de la patología proliferativa.⁴⁵

Con esto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de la Retinopatía Diabética en pacientes con Diabetes Tipo 2?

¿Cuál es la asociación del polimorfismo rs 2010963 en pacientes con Diabetes Tipo 2 con Retinopatía Diabética?

OBJETIVOS:

-Determinar la prevalencia de la Retinopatía Diabética en pacientes con Diabetes Tipo 2.

-Determinar la asociación de la Retinopatía Diabética con el polimorfismo de rs 2010963 en pacientes con Diabetes Tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODO:

Tipo de estudio: Transversal

Período de estudio: Marzo de 2013 a Enero de 2014.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de Diabetes Tipo 2 que pertenezcan al área de influencia del Hospital Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Diabetes Tipo 2 que pertenecieran al protocolo “Prevalencia de Complicaciones Microvasculares de la Diabetes Tipo 2 e Identificación de Factores de Riesgo”
- Ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión:

- Consanguinidad.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que padezcan alteraciones en el segmento anterior que imposibilitaran el diagnóstico de la retina.
- Pacientes con muestra sanguínea inadecuada.

Diseño muestral:

Probabilístico sistemático

Tamaño mínimo de la muestra:

Para calcular el tamaño mínimo de muestra se utilizó la siguiente fórmula para proporción:

$$n = \frac{(Za)^2 p * q}{(d)^2}$$

$$Za = 1.96 \quad p = 0.50 \quad q = 0.50 \quad d^2 = 0.05$$

$$n = 384 + 10\% \text{ pérdidas} = 422$$

Método de recolección de datos

Se tomó una muestra aleatoria de la base de datos del Protocolo de Investigación “Prevalencia de complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 2 e identificación de factores de riesgo”. Con número de registro: R-2011-785-049

eligiendo cada 3 pacientes que cuenten con los criterios de inclusión, invitándolos a que acudan al estudio. Tras firmar el consentimiento informado se abrió un expediente que contenía los datos personales del sujeto de estudio, fecha de inclusión al protocolo así mismo se aplicó un cuestionario a los pacientes mediante el cual se evaluaron los factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética. Se tomaron por medio de punción venosa 5 tubos de sangre los cuales servirán para la evaluación bioquímica del paciente y su patrón genético de VEGF, las muestras se procesaron en colaboración del laboratorio del Hospital Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro y la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La identificación del polimorfismo se llevó a cabo con la separación del plasma y la capa leucocitaria, de esta se realizó la extracción de ADN de la cual se cuantificó y se midió de pureza y concentración mediante espectrofotometría a 260/280 nm y por medio de electroforesis en geles de agarosa al 0.8% teñidas con bromuro de etidio para su integridad, se realizaron las diluciones de ADN de 20ng/ml. Por medio de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) con TaqMan® SNP Genotyping Assays (Appliedbiosystems), utilizando un termociclador HT7900 para PCR tiempo real. La discriminación alélica se analizó con el Software 7900HT Sequence Detection Systems version 3.3. Posteriormente se realizó una valoración oftalmológica evaluando la agudeza visual con cartillas de Snellen a distancia establecida de 20 pies, posteriormente prueba de estenopeico o la capacidad visual en caso de ser necesario. Por medio de un Tonómetro de Aplanación, bajo anestésico local de tetracaína y tinte de fluoresceína se determinó la presión intraocular. La valoración del segmento anterior fue a través de Biomicroscopia con lentes de 10x de magnificación y 15x para descartar la presencia de rubeosis iridis (vascularización sobre iris), así como otras anomalías del mismo que pudieran alterar los resultados de la valoración. Posteriormente se lleva a cabo dilatación pupilar con la instilación de colirios midriáticos de Tropicamida al 1% más Fenilefrina y valoración de fondo de ojo de forma sistemática, a través de oftalmoscopia indirecta y un lente de 78 dioptrías describiendo papila óptica y excavación de nervio óptico en sistema decimal, así como la descripción del área

macular, la vascularización retiniana y estado de retina tanto central y periférica para llevar a cabo la estratificación clínica de la enfermedad vascular retiniana, secundaria a DT 2. Al finalizar la exploración de fondo de ojo se realizó la confirmación de estratificación clínica de acuerdo a lo establecido en la Escala de Severidad “Early Treatment Diabetes Retinopathy Study” (ETDRS) con la fluorangiografía; para esta se aplicó medio de contraste (Fluoresceína sódica) previa canalización periférica, colocando al paciente en lámpara de Hendidura adaptada con cámara Canon para proyecciones de fondo de ojo. Inicialmente se toma fotografía de control con filtro verde aneritra y posteriormente se colectan imágenes progresivas de los 10 a los 120 segundos con el fin de captar el trayecto de llenado y vaciado de los vasos retiniano-coroideos, que fueron grabadas en un CD. El diagnóstico se determinó por parte del servicio de Oftalmología del HGR 1 con la ETDRS, y a los sujetos que se encontraran con alguna alteración se les derivó con su médico familiar para que seguir el protocolo de atención y envió al servicio especializado.

Variables

- **Variable dependiente**

Retinopatía diabética

- **Variables independientes**

Polimorfismo Genético del Factor de Crecimiento Endotelial rs 2010963

- **Co-variables**

Género

Edad

Antecedente Familiar

Tratamiento DT 2

Tiempo de evolución de DM2

Control metabólico

Control glucémico

Índice de masa corporal

Dislipidemia

Hipertensión arterial sistémica

Tabaquismo

Complicaciones DT 2

Operacionalización de las variables

Variable Dependiente:

Variable: **Retinopatía Diabética**

Definición: Complicación crónica microvascular caracterizada por anomalías morfológicas y funcionales en la retina de pacientes con DT 2.

Naturaleza: Cualitativa

Escala de medición: Ordinal

Operacionalización: Para determinar la presencia o ausencia de RD se realizará una valoración oftalmoscópica de retina por medio de la valoración clínica, fondo de ojo y fluorangiografía retiniana bajo midriasis clasificada por medio de la Escala de Severidad (ETDRS) por un médico oftalmólogo.

Indicador: 1. Sin RD, 2.RDNP leve, 3.RDNP moderada, 4. RDNP severa, 5. RDP 9.No valorable.

Variable independiente:

Variable: **Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)**

Definición: Locus genético que está presente en dos o más alelos distintos, de forma que el alelo más raro tiene una frecuencia mayor o igual a 1% (0.01) en la población general.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Operacionalización: Determinación de la variante alélica mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con sondas TaqMan.

Indicador: 1. Homocigoto al ancestro 2. Heterocigoto 3. Homocigoto a la variante.

Co-variables:

Variable: **Género**

Definición: Condición fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se hará la evaluación a través de las características físicas (fenotipo) observadas en el sujeto de estudio.

Indicador: 1. Masculino, 2. Femenino

Variable: **Edad**

Definición: Tiempo de existencia de un individuo.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Operacionalización: Se le preguntará directamente en la entrevista, verificando con número de afiliación.

Indicador: 1. < 50 años, 2. 50-60 años, 3. 60 a 70 años, 4. >70 años.

Variable: **Antecedente familiar**

Definición: Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se le cuestionara en la entrevista.

Indicador: 1. Presente, 2. Ausente

Variable: **Tratamiento Farmacológico DT 2**

Definición: Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Ordinal.

Operacionalización: Se le cuestionara en la entrevista.

Indicador: 1. Hipoglucemiantes Orales, 2. Insulina, 3. Combinados, 4. Ninguno.

Variable: **Tiempo de Evolución de la Diabetes Tipo 2**

Definición: Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus hasta la fecha de la entrevista.

Naturaleza: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta

Operacionalización: Se interrogará directamente al sujeto de estudio sobre la edad que tenía cuando se le realizó el diagnóstico de diabetes mellitus y se restará de la fecha actual.

Indicador: Años.

Variable: **Control metabólico**

Definición: Conjunto de condiciones fisiológicas evaluadas por parámetros bioquímicos y clínicos que determinan el control de factores asociados a complicaciones angiopáticas.

Naturaleza: Cuantitativa con posterior conversión a cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se determinará de acuerdo a las cifras obtenidas por laboratorio clínico de los siguientes parámetros bioquímicos: control glucémico: hemoglobina glicosilada <7.0%; control de lípidos: triglicéridos <150mg/dL, colesterol total <200mg/dL, colesterol LDL <100mg/dL, colesterol HDL > 45mg/dl. Así mismo se considerará como parámetro clínico la presión arterial <130/80mmHg.

Indicador: 1. Presente, 2. Ausente

Variable: **Control glucémico**

Definición: Descontrol de los niveles de glucosa en los últimos 3 meses.

Naturaleza: Cualitativa

Escala: Nominal

Operacionalización: Por medio de perfil bioquímico se determinará la HbA1c, tomando en cuenta el punto de corte de >7.0%

Indicador: 1.Si, 2. No

Variable: **Índice de Masa Corporal**

Definición: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo

Naturaleza: Cualitativa

Escala de medición: Ordinal

Operacionalización: Se pesará al paciente y se medirá en el momento de la entrevista.

Indicador: 1. Peso normal, 2. Sobrepeso, 3. Obeso

Variable: **Dislipidemia**

Definición: Alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

Naturaleza: Cualitativa

Escala: Nominal

Operacionalización: Por medio de bioquímica en sangre, se determinarán los valores con punto de corte: a) Colesterol total >200mg/dL, b) Colesterol LDL >100mg/dL, c) Colesterol HDL <45mg/dL d) Triglicéridos >150mg/dL

Indicador: 1. Si, 2. No

Variable: **Hipertensión Arterial Sistémica**

Definición: Elevación continua y sostenida de las cifras tensionales diastólicas y/o sistólicas.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se le cuestionara en la entrevista, así como se tomará la TA con un baumanómetro posterior a la entrevista.

Indicador: 1. No 2. Prehipertensión, 3. Hipertensión Leve, 4. Hipertensión Severa

Variable: **Consumo de tabaco**

Definición: Exposición de una persona a humo de tabaco

Naturaleza: Cualitativa

Escala: Ordinal

Operacionalización: Cuestionario sobre consumo de tabaco que clasifica tres grupos a) No fumador: nunca ha fumado o ha fumado < 100 cigarrillos en la vida; b) Fumador: fuma actualmente; c) Ex-fumador: ha fumado más de 100 cigarrillos y actualmente no fuma

Indicador: 1.Fumador actual, 2. Ex-fumador. 3. No fumador

Complicaciones de DT 2

Variable: **Nefropatía Diabética**

Definición: Trastorno o patología del riñón, que incluye procesos inflamatorios, degenerativos y escleróticos relacionados a hiperglucemia persistente asociado a otros factores.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se le cuestionara en la entrevista y relación Creatinina/Albuminuria.

Indicador: 1 Si, 2. No

Variable: **Neuropatía Diabética**

Definición: Trastornos de nervios periféricos relacionados a hiperglucemia persistente asociado a otros factores.

Naturaleza: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Se le realiza Se le cuestionara en la entrevista y valoración de Escala Michigan.

Indicador: 1 Si, 2. No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias simples, medidas de tendencia y dispersión. Se utilizará para la comparación de proporciones prueba X^2 para la comparación de medias y medianas, las pruebas t-student o U Mann Whitney respectivamente, según la distribución de las variables.

Se calculará la prevalencia de retinopatía diabética clasificándola en sus diferentes grados de severidad y se describirá las frecuencias alélicas de las variantes del gen del rs 2010963. Se calcularán razones de momios de prevalencia para encontrar asociación entre las variables independientes, las co-variables y la variable dependiente. Así como se elaboró un modelo de análisis multivariado para regresión logística binaria, se tomó el valor de $p=0.05$ como significativo, así como intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}).

ASPECTOS ÉTICOS:

Con base en lo establecido en la Ley General de Salud, en su Título Quinto referente a Investigación para la Salud, artículo 100 de Investigación en seres humanos se consideraron los siguientes puntos:

- El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud
- Se realizó por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.
- La realización de estudios genómicos poblacionales formó parte de un proyecto de investigación.

Conforme al reglamento de la Ley General de Salud, el presente estudio se consideró de **RIESGO MÍNIMO** puesto que se emplearon métodos de investigación documental con la realización además de la toma de muestra hemática por punción venosa, así como la dilatación de la pupila para la realización del estudio de fondo el ojo. El desarrollo del protocolo estuvo regido por los principios especificados en la Declaración de Ginebra y la Declaración de Helsinki.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:

Se contará con la participación de las siguientes personas:

- ✚ Dra. Mónica Rocío Hernández Alanis Médico Residente de Epidemiología. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias.
- ✚ Investigador principal: Dr. Jorge Escobedo de la Peña, Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital General Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ✚ Investigador secundario: Dr. Miguel Cruz López, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ✚ Investigador secundario: Dr. José Luis Bojorquez Laureano, Médico Oftalmólogo del Hospital General Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ✚ Investigador secundario: Dr. Juan Carlos Bravo Ortiz, Médico Oftalmólogo del Hospital de México.

Así mismo participará el personal de Laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, el protocolo actual se anidará en el protocolo “Prevalencia de complicaciones microvasculares de la diabetes tipo 2 e identificación de

factores de riesgo”, desarrollado en la Unidad Médica de Investigación en Epidemiología, del Hospital General Regional No. 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, con número de registro: R-2011-785-049 por lo que los costos derivados del desarrollo de éste se cubrirán por dicha instancia.

Siendo este proyecto factible para su elaboración ya que se cuenta con los recursos necesarios.

RESULTADOS:

Descripción de la Población General

Prevalencia

Se estudiaron 410 pacientes, la prevalencia de RD por Clasificación ETDRS de acuerdo al método de diagnóstico, del cual por Oftalmoscopia Indirecta fueron 410 pacientes, mientras que por Fluorangiografía Retiniana fueron 271 de los cuales, SRD fueron 75.1% y 38.4%, RDNPL 12.7% y 39.5%, RDNPM 5.9% y 13.7%, RDNPS 1.5% y 3.3% y RDP 4.9% y 5.2% respectivamente [Tabla 1]. Se encontraron diferencias entre los dos métodos de acuerdo a su prevalencia de RD y los grados de la misma, [Gráfico 1 y 2],

Análisis univariado

Oftalmoscopia Indirecta

Las características poblaciones fueron las siguientes el 37.8% (n=155) masculinos y 62.2% (n=255) femeninos. El rango de edad de la mayoría de los pacientes fue de 60 a 70 años (34.1%), los pacientes que tenían menos de 5 años de tiempo de evolución fue el 35.3%, mientras que los que tenían más de 20 años fue el 11.7%. Las complicaciones de DT2 se dividieron de acuerdo si el paciente padecía de Neuropatía y/o Nefropatía donde fue positivo ante esto el 15.6% de la población. El 62.6% de los pacientes padece de hipertensión, mientras que el 50.4% presenta tabaquismo positivo de acuerdo al índice tabáquico. De acuerdo al IMC el 47.5% presenta sobrepeso, el 43.4% no se encuentra en control metabólico, de estos el 7.9% presenta RDP [Tabla 2].

Las variables bioquímicas donde las variables fueron dicotómicas de acuerdo a la ADA, se puede observar que los pacientes con hemoglobina glucosilada > 7% representan el 33.9%, presentando diferencia significativa; el colesterol se dividió en total, HDL, LDL, además de triglicéridos. La toma de tensión arterial se determinó por sistólica y diastólica [Tabla 3].

En las variables oftalmológicas de acuerdo a la biomicroscopía, y fondo de ojo se observa que la mayoría de los pacientes tenían una visión deficiente leve, se diagnosticó con hipertensión intraocular 4.8% (n=20), a estos pacientes al tener la tensión > 20 mmHg fueron enviados con su médico familiar con la sugerencia de referirlos a segundo nivel por sospecha de glaucoma. De acuerdo a las alteraciones del segmento anterior se encontraron a 7 pacientes con neoformaciones en iris siendo un dato patognomónico de RDP, siguiendo con el segmento anterior se encontraron el 48.04% con algún dato de esclerosis nuclear o algún grado de catarata. Se valoró de igual manera si se presentaba edema macular, y el patrón vascular encontrado en la retina, aunque en algunos pacientes se compartieran las características de esta, se determinó de acuerdo a su patrón dominante. Se diagnosticó con hemorragia vítrea o de retina a 3 pacientes de igual manera canalizados a su médico familiar [Tabla 4].

Fluorangiografía de la Retina

En las características poblacionales representa el 37.6% (n=102) el sexo masculino, así como se puede observar que sigue el mismo patrón que el método de diagnóstico a base de Oftalmoscopia Indirecta en el tiempo de evolución, compartiendo al igual la diferencia entre los grupos de las variables como complicación de DT 2 y el control metabólico [Tabla 5].

En las variables bioquímicas representa el 68.2% los pacientes que tienen una hemoglobina glucosilada menor al 7%, mientras que el 38.7% tiene colesterol total > 200mg/dl, el 73.4% representa a los pacientes con colesterol HDL < 45mg/dl, mientras que el 61.6% tiene colesterol LDL > 100mg/dl [Tabla 6].

Las características oftalmológicas son similares a las del método de oftalmoscopia indirecta, en el cual se agrega el diagnóstico de edema macular posterior a la Fluorangiografía Retiniana siendo esta significativa con el 86.34% no tiene edema macular [Tabla 7].

Análisis Bivariado

Razón de Momios de Prevalencia

Oftalmoscopia indirecta

En el análisis bivariado, los factores asociados a la presencia de RD es el sexo femenino (RMP 1.89; IC_{95%} 1.03-3.45; p=0.03), hipertrigliceridemia (RMP 2.46; IC_{95%} 1.22-4.94; p=0.009), complicación de DT 2 (RMP 3.55; IC_{95%} 1.80-6.97; p=<0.001), de esta antecedente de nefropatía diabética (RMP 10.36; IC_{95%} 2.81-38.1; p=<0.001), tabaquismo (RMP 2.23; IC_{95%} 1.19-4.19 p=0.01) para padecer RPDNPM, RPDNPS y RPDP. El tiempo de evolución presenta una significancia estadística de p< 0.001 para cualquier tipo de RD, donde aumenta el riesgo de acuerdo a los años de evolución [Tabla 8].

Los factores asociados a la presencia de RDNPL es control metabólico (RMP 4.1; IC_{95%} 2.18-7.74; p=<0.001) y hemoglobina glucosilada (RMP 1.95; IC_{95%} 1.07-3.55; p=0.002). Mientras que para RDNPM, RDNPS y RDP es el control metabólico (RMP 3.54; IC_{95%} 1.88-6.65; p=<0.001), hemoglobina glucosilada (RMP 2.88; IC_{95%} 1.57-5.30; p=<0.001) y colesterol total (RMP 2.45; IC_{95%} 1.33-4.50; p=0.003) [Tabla 9].

Los factores asociados de las características oftalmológicas estudiadas son visión deficiente moderada (RMP 2.89; IC_{95%} 1.15-7.26; p=<0.001), visión deficiente severa (RMP 5.62; IC_{95%} 2.33-13.52; p= <0.001), catarata leve (RMP 2.45; IC_{95%} 1.35-4.44; p= 0.001), edema clínicamente significativo (RMP 6.51; IC_{95%} 4.04-10.4; p=0.01), edema no clínicamente significativo (RMP 7.84; IC_{95%} 4.89-12.5; p=0.01), patrón vascular tortuoso o en arrosamiento (RMP 2.54; IC_{95%} 1.28-5.04; p=0.04) para RDNPM, RPNPS y RDP [Tabla 10].

Fluorangiografía Retiniana

Los factores asociados de las características poblacionales es el tiempo de evolución de 6 a 10 años (RMP 1.46; IC95% 1.05-2.04; $p=0.01$), de 16 a 20 años (RMP 1.93; IC95% 1-34-2.77; $p=0.01$), más de 20 años (RMP 1.8; IC95% 1.15-2.82; $p=0.01$), y nefropatía diabética (RMP 9.36; IC95% 1.06-82.1; $p=0.01$) para RDNPL, mientras que para RDNPM, RDNPS y RDP el tiempo de evolución de 16 a 20 años (RMP 2.71; IC95% 1.47-5.09; $p=0.001$), más de 20 años (RMP 3.59; IC95% 2.21-5.82; $p=0.001$), antecedente de alguna complicación de DT 2 (RMP 2.81; IC95% 1.19-6.63; $p=0.01$) [Tabla 11]. Los factores asociados a la presencia de RDNPM, RDNPS y RDP es el control metabólico (RMP 2.4; IC95% 1.24-4.63; $p=0.008$) y hemoglobina glucosilada (RMP 2.0; IC95% 1.01-3.95; $p=0.04$) [Tabla 12]. Los factores asociados de las características oftalmológicas estudiadas son visión deficiente moderada (RMP 1.83; IC95% 1.41-5.69; $p=0.01$), visión deficiente severa (RMP 2.68; IC95% 1.25-5.76; $p=0.01$), para RDNPM, RPNPS y RDP [Tabla 13].

La prevalencia encontrada del polimorfismo del Factor de Crecimiento Endotelial rs2010963 fue de 12.9% [Tabla 14]. La prevalencia encontrada de Oftalmoscopia Indirecta y Fluorangiografía de Retina con el polimorfismo se puede observar que existe un gradiente hacia el Homocigoto a la variante cuando presentan RPDNPM, RPDNPS y RPDP [Tabla 15, 16].

El tener el fenotipo como Heterocigoto a la variante fue factor de riesgo con RMP 4.98 (IC_{95%} 1.52-16.28; $p=0.01$) para RDNPS y RDP [Tabla 17].

Análisis Multivariado

Al realizar la regresión logística binaria, los factores independientes asociados a la presencia de RD con el método de diagnóstico de Oftalmoscopia Indirecta fue el tiempo de evolución de 15 a 20 años (RMP_a 8.97; IC_{95%} 1.36-58.96; $p=0.02$), más de 20 años (RMP_a 68.13; IC_{95%} 11.99-387.13; $p<0.001$), control metabólico (RMP_a 2.94; IC_{95%} 0.96-8.94; $p=0.05$), tener fenotipo Homocigoto a la variante (RMP_a 7.04; IC_{95%} 1.50-32.98; $p=0.01$) [Tabla 18]. Al realizar la regresión logística

binaria, los factores independientes asociados a la presencia de RD por el método de Fluorangiografía de Retina fue el tiempo de evolución de 15 a 20 años (RMP_a 25.74; IC_{95%} 2.67-247.75; p=0.005), más de 20 años (RMP_a 38.02; IC_{95%} 5.09-286.64; p=<0.001) y control metabólico (RMP_a 4.25; IC_{95%} 1.05-17.15; p=0.04) [Tabla 19].

DISCUSIÓN:

La Retinopatía Diabética es una microangiopatía que afecta arteriolas precapilares, capilares y vénulas de la retina. Es una de las mayores complicaciones de la DT2, junto con la nefropatía y la neuropatía, constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad, con importantes repercusiones biológicas, debido a que disminuye la calidad de vida de quienes la padecen. La prevalencia encontrada en los antecedentes es variada, que va desde un 19.2% hasta 80.7%^{6, 11} de acuerdo a la población y método diagnóstico utilizado en cada estudio. En nuestro estudio observamos una prevalencia de 24.9%, la cual es parecida a la encontrada en estudios de Quiroz Mercado, *et al* y Zhang, *et al* con una prevalencia de 21.3 y 24% respectivamente, realizado en similares condiciones como poblaciones de primer nivel de atención y utilizando oftalmoscopia indirecta como método diagnóstico.^{14,18,24} La fluorangiografía de retina es un método mucho más sensible, en el que obtuvo una prevalencia de 61.7% en comparación con la Oftalmoscopia Indirecta, ya que al comparar las prevalencias entre ambas existe una diferencia en el diagnóstico de SRD y RDNPL que genera más controversia.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la retinopatía diabética es el tiempo de evolución de la diabetes, como lo han demostrado varios estudios^{14, 15, 16, 18,19} pudiéndose explicar esto por un tiempo más prolongado de hiperglicemia y un grado mayor de severidad de la enfermedad, con las consecuencias conocidas en la microcirculación retiniana, en este estudio la media de evolución fue de 10 años, lo cual es importante para evaluar la RD y concuerda con el promedio de 8 años reportado Martínez-Arguedas, *et al*.

Además del tiempo de evolución, el mal control metabólico, diagnóstico tardío de diabetes, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, daño renal, edad del paciente, tiene una implicación en la microvasculatura de la retina, en nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de retinopatía en los grupos de edad de más de 60 años. En nuestro estudio la mayor prevalencia de retinopatía se observó en el grupo de pacientes con antigüedad de diabetes de 10 a 15 años con oftalmoscopia indirecta una prevalencia de 32.9%, 39.5% de 15 a 20 años y más de 20 años de 66.6%, mientras que con fluorangiografía hay una prevalencia de 5-10 años con 59.7%, de 10 a 15 años 61.8%, 84% de 15 a 20 años y más de 20 años 88.8%.

La hiperglucemia sostenida es el principal desencadenante de las complicaciones de la diabetes, incluida la retinopatía. Produce anomalías moleculares por el aumento en la oxidación de glucosa y lípidos, generando la formación de productos avanzados de la glicación (AGE) y estrés mitocondrial. Por este mecanismo se eleva el estrés oxidativo que daña el endotelio y genera la disfunción vascular que afecta a los microvasos sanguíneos por la reduplicación de la membrana basal y oclusión vascular.^{15,17,18} Se desarrolla en el organismo un proceso de inflamación crónica que genera un círculo vicioso, por un lado la hiperglucemia produce inflamación y por el otro, el organismo intenta detener el proceso inflamatorio para permitir la reparación del daño tisular. De esto, que el proceso inflamatorio juegue un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares de la diabetes, ya que genera un círculo vicioso entre inflamación y daño tisular, este daño a su vez provoca la disfunción de tejidos como el endotelio vascular donde se expresan moléculas de adhesión vascular y de inflamación. El no adecuado control metabólico también es un factor importante de riesgo de desarrollo de retinopatía; la glucosa, hemoglobina glucosilada y las dislipidemias están asociadas a la presencia de retinopatía.^{17, 19,}
²⁰ En nuestro estudio observamos una asociación estadísticamente significativa con mayores niveles de hemoglobina glucosilada y cifras de glucosa en presencia de retinopatía, la cual fue analizada en base a la ADA.

Es difícil en un estudio transversal interpretar el significado de la hipertensión arterial en la RD, en nuestro estudio se presentó una prevalencia 62.6% de pacientes hipertensos sin encontrar asociaciones entre los pacientes con o sin esta complicación, con esto podemos dudar si contribuye o acelera la RD o si la HTA es otra complicación de la DM que aparece paralelamente, como expone Santos Bueso. (14)

De acuerdo a la variable independiente el VEGF juega un papel importante en la patogénesis de las complicaciones microvasculares de la diabetes. La RD se caracteriza por un aumento vascular, permeabilidad, isquemia tisular y la neovascularización. El VEGF puede estimular la angiogénesis y aumenta la permeabilidad de la microvasculatura^{33, 36, 38}. Se han observado diferentes tipos de polimorfismo del VEGF implicados en el desarrollo de la RD. El VEGF está implicado con la vascularización de la retina, ya que participa en la formación de nuevos vasos que aparecen después en la isquemia retinial. En el estudio de Suganthalakshmi *et al.*³⁴ nos muestra que el rs2010963 en pacientes con DT 2 está fuertemente asociado con un mayor riesgo para RD y el edema macular. Actualmente existen ensayos clínicos en la investigación de la eficacia de los agentes anti-VEGF en el tratamiento de la RD. En la retina, el VEGF se produce en el epitelio pigmentado, la retina neurosensorial, los pericitos y músculo liso vascular. Los niveles en plasma de VEGF son influenciados por múltiples factores y no son iguales a los niveles en vítreo dentro de los ojos. Los niveles de VEGF en diferentes poblaciones incluyendo raza caucásica, japonesa e india, asociados con la RD son controversiales. Estas diferencias podrían ser debido a las diferencias en el fondo genético o entorno de cada población examinada.

En población Japonesa, Hindú y Brasileña se ha identificado el polimorfismo de rs 2010963, mientras que en poblaciones caucásicas, del polimorfismo rs 75921919 también se ha visto asociado.⁴³ El papel del polimorfismo vascular de VEGF en la RDP es controvertido juega un papel central en la mediación microvascular de la patología proliferativa.⁴⁵ La prevalencia encontrada del fenotipo homocigoto a la

variante (G/G) fue de 12.9%, en población mexicana, esto es importante ya que no se había realizado con anterioridad.

CONCLUSIONES:

La complejidad en el abordaje de los trastornos metabólicos relacionados con la Diabetes Mellitus y las complicaciones asociadas a ella, permite un abordaje multifactorial que incluye desde la génesis de la disfunción a nivel glucémico hasta el rol de la inflamación en la cronicidad del daño.

Es fundamental considerar que el estudio Diagnóstico e intervención terapéutica se basan poco en las características de la población Mexicana, lo cual es demostrable en la modificación del tiempo de evolución para la aparición de las complicaciones, primordialmente a nivel Oftalmológico. El tipo de Dieta, la desinformación, el estilo de vida y la atención médica oportuna juegan un papel trascendente en la evolución de cada uno de nuestros pacientes.

La prevalencia encontrada en el grupo de estudio fue del 24.9% con el método de Oftalmoscopia Indirecta, mientras que para la Fluorangiografía de Retina fue del 61.7%. A pesar de la diferencia que representa la prevalencia al tratarse de un estudio donde se realiza la aplicación de un medio de contraste no es recomendable para el diagnóstico temprano de la RD, este puede llevarse a cabo por medio de la realización de fondo de ojo y llevando un adecuado control del mismo.

La identificación de RD es prioritaria y debe realizarse en el primer nivel de atención, ya que es la única forma de detectar a los sujetos en riesgo y aplicar medidas preventivas para disminuir los factores de riesgo en el paciente. Es importante la valoración oftalmológica en el paciente diabético ya que esta complicación es asintomática y se diagnostica de forma tardía, por lo que existe la necesidad de exámenes anuales con oftalmoscopia indirecta en los pacientes con DT 2. Nuestro estudio apoya la contribución de la falta de control metabólico en la

ocurrencia de RD y el aumento del riesgo con el tiempo de evolución de la enfermedad.

La presencia del gen heterocigoto a la variante (G/G) del VEGF del rs 2010963 incrementa el riesgo de Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa y Retinopatía Diabética Proliferativa diagnosticada con oftalmoscopia indirecta en la población mexicana de pacientes con DT 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; American Diabetes Association; Diabetes Care; 2012; 34 (1).
2. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benítez JT; Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana; 2009; 83(5): 261-266.
3. Montes SV, Saucedo MA, Wojtownik TR; Retinopatía Diabética: Revisión; Revista de Posgrado de la VI a Cátedra de Medicina; 2008; 179: 10-15.
4. Sivenius K, Niskanen L, Voutilainen-Kaunisto R, *et al*; Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in Type 2 diabetes; Diabetic Medicine; 2004; 21: 1325 –1333.
5. Simó Canonge R; Fisiopatología de la retinopatía diabética; Av Diabetol; 1999; 16: 49-53.
6. Barría von-Bischhoffshausen F, Martínez-Castro F; Guía Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica; Programa Visión 2020 IAPB para América Latina 2010.
7. Ho-Yee-Ting J, Martin DK; Basic and Clinical Aspects of Gene Therapy for Retinopathy Induced by Diabetes; Current Gene Therapy; 2006; 6: 193-214.
8. Olmos P, Araya-Del-Pino A, González C, *et al*; Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas; Rev Méd Chile; 2009; 137: 1375-1384.
9. Maresca A, Martín R, Canales O, Retinopatía diabética; www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-03.htm
10. Demiryurek AT, Erbagci I, Oztuzcu S, *et al.*; Lack of Association between the Thr431Asn and Arg83Lys Polymorphisms of the ROCK2 Gene and Diabetic Retinopathy; Current Eye Research, 2010; 35 (12): 1128–1134. DOI: 10.3109/02713683.2010.507903.
11. Álvarez R, Retinopatía Diabética, Boletín de la Escuela de Medicina; 2006; 31(3): 92-96.
12. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2; Revista de Endocrinología y Nutrición; 2004; 12 (2): S31-S44.

13. Tapp R, Shaw JE, Harper A, *et al*; The Prevalence of and Factors Associated With Diabetic Retinopathy in the Australian Population; *Diabetes Care*; 2003; 26 : 1731–1737.
14. Santos-Bueso E, Fernández-Pérez C, Macarro A, *et al*; Prevalencia de Retinopatía Diabética en la Ciudad de Badajoz 2002; *Arch Soc Esp Oftalmol*; 2007; 82: 153-158.
15. Santos-Bueso E, Macarro-Merino A, Garrote-Florencio T, Fernández-Vigo J; Prevalencia de retinopatía diabética en el Centro de Salud de Torrejuncillo (Cáceres); *Av Diabetol*; 2002; 18: 203-207.
16. Gibelalde A, Ruiz-Miguel M, Mendicute J, *et al*; Prevalencia de retinopatía diabética mediante cribado con retinógrafo no midriático; *An Sist Sanit Navar*; 2010; 33 (3): 271-276.
17. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, *et al*; The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States; *Arch Ophthalmol*; 2004; 122 : 552-563.
18. Quiroz-Mercado H, Melo-Granados E, Morales-Cantón V, *et al*; Prevalencia y gravedad de la retinopatía diabética en una población del Estado de Durango; *Rev Mex Oftalmol*; 2000; 74 (6): 263-266.
19. Carrillo-Alarcón LC, López-López E, Hernández-Aguilar C, *et al*; Prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Hidalgo, México; *Rev Mex Oftalmol*; 2011; 85 (3): 142-147.
20. Lima-Gómez V, Rojas-Dosal JA; Estrategia de detección masiva de retinopatía diabética. El día D en el Hospital Juárez de México; *Cir Ciruj*; 2000; 68: 63-67.
21. Prado-Serrano A, Obaldía-de-Faruggia I, Moreno-González ME; *et al* Prevalencia clínico-fluorangiográfica de la retinopatía diabética (1977-2004); *Rev Mex Oftalmol*; 2005; 79 (4): 187-192.
22. González-Villapando C, González-Villalpando ME, Rivera-Martínez D; *et al*; Incidencia y progresión de la retinopatía diabética en la población de nivel socioeconómico bajo de la Ciudad de México; *Rev Invest Clin*; 1999; 51: 141-150.

23. Klein R, Klein B. Vision disorders in diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1999; 293–337.
24. Zhang X, Saddine JB, Chou CF, *et al.* Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*; 2010; 304(6):649-56.
25. González-Villalpando M, González-Villalpando C, Arredondo-Pérez B, *et al.* Moderate to severe diabetic retinopathy is more prevalent in Mexico City than in San Antonio, Texas. *Diabetes Care*; 1997; 20(5):773-777.
26. González-Villalpando C. Epidemiología de la Diabetes Mellitus 2 en México. *Med Int Méx*; 1998; 14:S5-S7;.
27. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, *et al.* Timing Is Everything: Age of Onset Influences Long-Term Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes, Independent of Traditional Risk Factors; *Diabetes Care*; 2008; 31 (10): 1985-1990.
28. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, *et al.* Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials; *BMJ*; 2011; 343: d6898;. DOI: 10.1136/bmj.d6898
29. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A; Optimal cutoff points for the detection of undiagnosed type 2 diabetes, hypertension and metabolic syndrome in Mexican adults; *Salud Pública de México*; 2012; 54 (1):13-19.
30. Anda-de-Turati M, Granados-Arriola J, Quiroz-Mercado H; Marcadores genéticos en retinopatía diabética proliferativa en mexicanos portadores de diabetes mellitus no insulino dependiente; *An Med Soc Med Hosp ABC*; 2000; 45 (2): 61-64.
31. Kamiuchi K, Hasegawa G, Obayashi H, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes mellitus; *Diabetic Medicine*; 2002; 19: 371–376.

32. Xiang-Ng Z, Rani-Kuppusamy U, Tajunisah I, *et al*; 12245G/A polymorphism of the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) gene is associated with diabetic retinopathy in the Malaysian population; *Br J Ophthalmol*; 2012; 96:289e292; ; DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-300658.
33. Globoc̃nik-Petrović M, Osredkar J, Saraga-Babic M, *et al*; K469E polymorphism of the intracellular adhesion molecule 1 gene is associated with proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes; *Clinical and Experimental Ophthalmology*; 2008; 36: 468–472. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01785.x
34. Ezzidi I, Mtiraoui N, Ben-Hadj-Mohamed M, *et al*; Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and T-786C polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy; *Clinical Endocrinology*; 2008; 68: 542–546. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03089.x
35. Suganthalakshmi B, Anand B, Kim R, *et al*; Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy; *Molecular Vision*; 2006; 12: 336-341.
36. Rietveld I, Kamran M, Vingerling JR, *et al*. An IGF-I Gene Polymorphism Modifies the Risk of Diabetic Retinopathy; *Diabetes*; 2006; 55: 2387-2391.
37. Uthra S, Raman R, Baghawan S, *et al*; Association of VEGF Gene Polymorphisms with Diabetic Retinopathy in a South Indian Cohort *Ophthalmic Genetics*; 2008; 29: 11–15. DOI: 10.1080/13816810701663527
38. Won-Kim, Jee-Ko, Sun-Kang, *et al*; Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients; 2009; 14: 681–688. DOI:10.1111/j.1440-1797.2009.01085.x
39. Buraczynska M, Ksiazek P, Baranowicz-Gaszczyk I, *et al*; Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients; *Nephrol Dial Transplant*; 2007; 22: 827–832.
40. Zhao T, Zhao J; Association between the -634 C/G polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis; *Diabetes Research and Clinical Practice*; 2010; 90: 45–53.

41. Errera FIV, Canani LH, Silva MER, *et al*; Functional Vascular Endothelial GrowthFactor -634G>C SNP Is Associated With Proliferative Diabetic Retinopathy; *Diabetes Care*; 2007; 30 (2): 275–279.
42. Doria A; Genetics of Diabetes Complications; *Curr Diab Rep*; 2010; 10 (6): 467–475. DOI:10.1007/s11892-010-0147-x.
43. Liew G, Klein R, Wong TY; The Role of Genetics in Susceptibility to Diabetic Retinopathy; *Int Ophthalmol Clin*; 2009; 49 (2): 35–52. DOI: 10.1097/IIO.0b013e31819fd5d7
44. Borba-Valiatti F, Crispim D, Benfica C, Borba-Valiatti B, Kramer CK, Canani LH; The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy; *Arq Bras Endocrinol Metab*; 2011; 55 (2): 106-113.
45. Fegghi M, Nikzamir A, Esteghamatia A, Mahmoudi T, Yekaninejad MS; Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) 1405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes; *Translational Research*; 2011; 158: 85–91.
46. Teruel Maicas C, Fernández-Real JM, Ricart W, Valent Ferrer R, Vallés Prats M. Prevalencia de la retinopatía diabética en la población de diabéticos diagnosticados en las comarcas de Girona: Estudio de los factores asociados. *Arch Soc Esp Oftalmol*; 2005; 80(2): 85-91.
47. Globočnik-Petrovič M, Korošec P, Košnik M, Osredkar J, Hawlina M, Peterlin B; Local and genetic determinants of vascular endothelial growth factor expression in advanced proliferative diabetic retinopathy; *Molecular Vision*; 2008; 14:1382-1387.

ANEXOS

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Prevalencia Retinopatía Diabética

CLASIFICACIÓN ETDRS	OFTALMOSCOPIA INDIRECTA	FLUORANGIOGRAFIA RETINIANA
	N = 410 (%)	N = 271 (%)
Sin Retinopatía Diabética	308 (75.1)	104 (38.4)
Retinopatía Diabética No Proliferativa Leve	52 (12.7)	107 (39.5)
Retinopatía Diabética No Proliferativa Moderada	24 (5.9)	37 (13.7)
Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa	6 (1.5)	9 (3.3)
Retinopatía Diabética Proliferativa	20 (4.9)	14 (5.2)

Gráfico 1: Clasificación ETDRS según Métodos de Diagnóstico

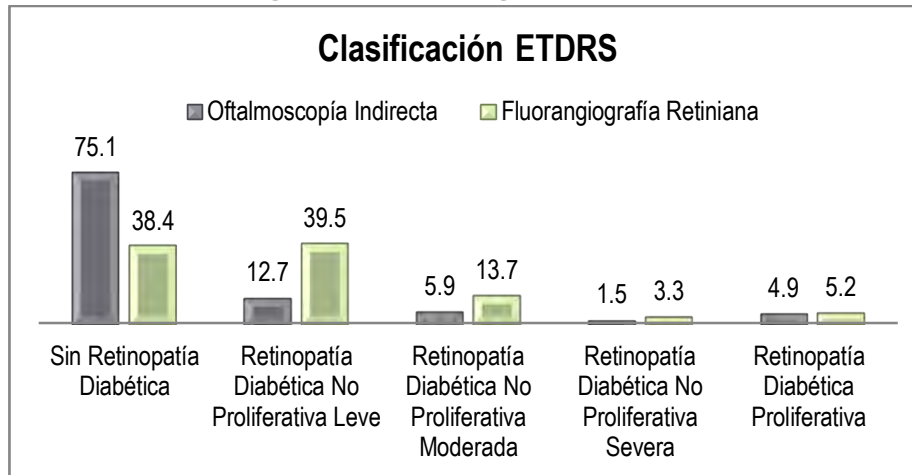


Gráfico 2 Prevalencia RD comparación de método de diagnóstico.

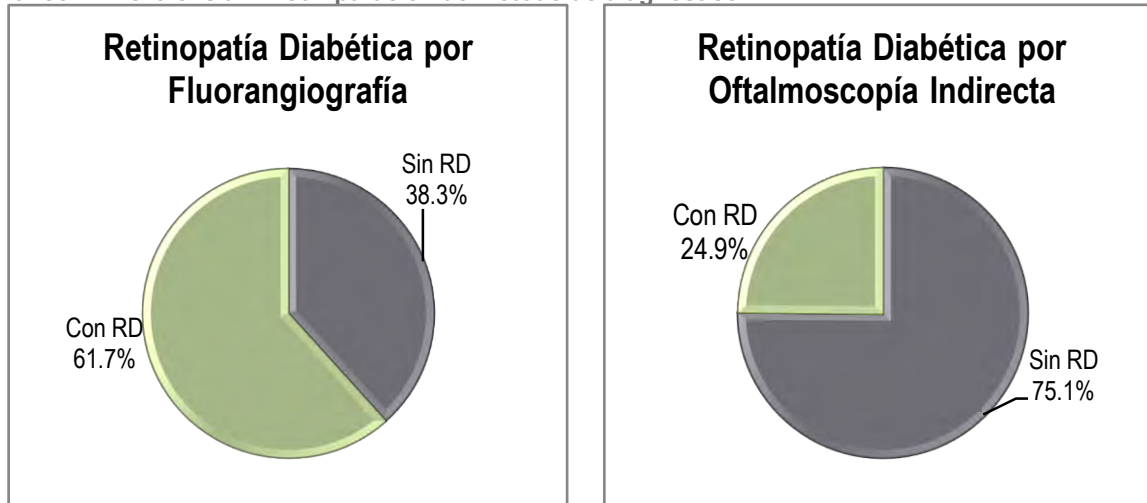


Tabla 2

VARIABLE	OFTALMOSCOPIA INDIRECTA					p	TOTAL
	SRD n 308 (%)	RDNPL n 52 (%)	RDNPM n 24 (%)	RDNPS n 6 (%)	RDP n 20 (%)		
SEXO							
Masculino	112 (72.3)	17 (11.0)	12 (7.7)	5 (3.2)	9 (5.8)	0.088	155
Femenino	196 (76.9)	35 (13.7)	12 (4.7)	1(0.4)	11 (4.3)		255
EDAD							
< 50 años	58 (84.1)	7(10.1)	4 (5.8)	0	0	0.470	69
51-60 años	92 (77.3)	13 (10.9)	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.4)		119
61-70 años	99 (70.7)	21 (15.0)	7 (5.0)	2 (1.4)	11 (7.9)		140
>71 años	59 (72.0)	11 (13.4)	6 (7.3)	1 (1.2)	5 (6.1)		82
TIEMPO DE EVOLUCIÓN							
0-5 años	135 (93.15)	4 (2.8)	4 (2.8)	0	2 (1.4)	<0.001*	145
6-10 años	80 (81.6)	11 (11.2)	5 (5.15)	2 (2.0)	0		98
11-15 años	51 (67.1)	15 (19.7)	5 (6.6)	0	5 (6.6)		76
16- 20 años	26 (60.5)	9 (20.9)	4 (9.3)	1 (2.3)	3 (7.0)		43
> 21 años	16 (33.3)	13 (27.1)	6 (12.5)	3 (6.2)	10 (20.8)		48
ANTECEDENTES FAMILIARES							
Si	223 (74.3)	35 (11.7)	20 (6.7)	4 (1.3)	18 (6.0)	0.260	300
No	85 (77.3)	17 (15.5)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)		110
TRATAMIENTO DT 2							
Hipoglucemiantes orales	212 (76.5)	38 (13.7)	15 (5.4)	4 (1.4)	8 (2.9)	0.007*	277
Insulina	27 (61.4)	3 (6.8)	5 (11.4)	1 (2.3)	8 (18.2)		44
Combinado	56 (74.7)	11 (14.7)	3 (4.0)	1 (1.3)	4 (5.3)		75
Ninguno	13 (92.3)	0	1 (7.1)	0	0		14
NEUROPATÍA/NEFROPATÍA							
Si	39 (60.9)	8 (12.5)	5 (7.8)	2 (3.1)	10 (15.6)	<0.001*	64
No	269 (77.7)	44 (12.7)	19 (5.5)	4 (1.2)	10 (2.9)		346
HIPERTENSIÓN							
Si	195 (75.9)	31 (12.1)	14 (5.4)	2 (0.8)	15 (5.8)	0.381	257
No	112 (73.2)	22 (14.4)	10 (6.5)	4 (2.6)	5 (3.3)		153
HIPERCOLESTEROLEMIA							
Si	87 (77.0)	11 (9.7)	7 (6.2)	2 (1.8)	6 (5.3)	0.856	113
No	221 (74.4)	41 (13.8)	17 (5.2)	4 (1.3)	14 (4.7)		297
HIPERTRIGLICERIDEMIA							
Si	42 (71.2)	3 (5.1)	5 (8.5)	4 (6.8)	5 (8.5)	0.001*	59
No	266 (75.8)	49 (14.0)	19 (5.4)	2 (0.6)	15 (4.3)		351
TABAQUISMO							
Si	143 (69.1)	31 (15.0)	12 (5.8)	5 (2.4)	16 (7.7)	0.10	207
No	165 (81.3)	21 (10.3)	12 (5.9)	1 (0.5)	4 (2.0)		203
IMC							
Normopeso	50 (70.4)	12 (16.9)	3 (4.2)	1 (1.4)	5 (7.0)	0.536	71
Sobrepeso	144 (73.8)	24 (12.3)	13 (6.7)	5 (2.6)	9 (4.6)		195
Obesidad	114 (79.2)	16 (11.1)	8 (5.6)	0	6 (4.2)		144
CONTROL METABÓLICO							
Si	199 (85.8)	16 (6.9)	10 (4.3)	1 (0.4)	6 (2.6)	<0.001*	232
No	109 (61.2)	36 (20.2)	14 (7.9)	5 (2.8)	14 (7.9)		178
* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo							
**Se utilizó prueba X ² para comparar por grupo.							

Tabla 3

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA N= 410							
VARIABLE	SRD n 308 (%)	RDNPL n 52 (%)	RDNPM n 24 (%)	RDNPS n 6 (%)	RDP n 20 (%)	p	TOTAL
HG GLUCOSILADA							
< 7.0%	219 (80.8)	29 (10.7)	8 (3.0)	2 (0.7)	13 (4.8)	<0.001*	271
>7.0%	89 (64.0)	23 (16.5)	16 (11.5)	4 (2.9)	7 (5.0)		139
COLESTEROL TOTAL							
<200mg/dl	197 (80.1)	28 (11.4)	11 (4.5)	2 (0.8)	8 (3.3)	0.041*	246
>200mg/dl	111 (67.7)	24 (14.6)	13 (7.9)	4 (2.4)	12 (7.3)		164
COLESTEROL HDL							
> 45mg/dl	92 (72.4)	15 (11.8)	11 (8.7)	0	9 (7.1)	0.121	127
< 45mg/dl	216 (76.3)	37 (13.1)	13 (4.6)	6 (2.1)	11 (3.9)		283
COLESTEROL LDL							
<100mg/dl	115 (71.4)	24 (14.9)	9 (5.6)	4 (2.5)	9 (5.6)	0.447	161
>100mg/dl	193 (77.5)	28 (11.2)	15 (6.0)	2 (0.8)	11 (1.4)		249
TRIGLICERIDOS							
<150mg/dl	119 (73.5)	21 (13.0)	11 (6.8)	3 (1.9)	8 (4.9)	0.939	162
>150mg/dl	189 (76.2)	31 (12.5)	13 (5.2)	3 (1.2)	12 (4.8)		248
TA SISTÓLICA							
< 130mmHg	238 (75.6)	43 (13.7)	16 (5.1)	5 (1.6)	13 (4.1)	0.387	315
> 130mmHg	70 (73.7)	9 (9.5)	8 (8.4)	1 (1.1)	7 (7.4)		95
TA DISTÓLICA							
< 80mmHg	233 (74.4)	42 (13.4)	18 (5.8)	3 (1.0)	17 (5.4)	0.433	313
> 80mmHg	75 (77.3)	10 (10.3)	6 (6.2)	3 (3.1)	3 (3.1)		97

* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo
 **Se utilizó prueba X² para comparar por grupo.
^aAmerican Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 35 (2012).

Tabla 4

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA N= 410							
VARIABLE	SRD n 308 (%)	RDNPL n 52 (%)	RDNPM n 24 (%)	RDNPS n 6 (%)	RDP n 20 (%)	p	TOTAL
Agudeza Visual							
Visión normal	93 (82.3)	14 (12.4)	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0.003*	113
Visión Deficiente Leve	121 (75.6)	24 (15.0)	7 (4.4)	3 (1.9)	5 (3.1)		160
Visión Deficiente Moderada	61 (71.8)	11 (12.9)	7 (8.2)	1 (1.2)	5 (5.9)		85
Visión Deficiente Severa	29 (61.7)	3 (6.4)	5 (10.6)	1 (2.1)	9 (19.1)		47
Ceguera	4 (80.0)	0	1 (20.0)	0	0		5
Tensión Intraocular							
Normotensión	291 (74.6)	50 (12.8)	23 (5.9)	6 (1.5)	20	0.781	390
Hipertensión	17 (85.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0		20
Segmento Anterior							
Sin alteraciones	308 (76.4)	51 (12.7)	23 (5.7)	5 (1.2)	16	<0.001*	403
Rubeosis	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	4 (57.1)		7
Cristalino							
Transparente	172 (80.8)	25 (11.7)	11 (5.2)	3 (1.4)	2 (0.9)	0.180	213
Catarata leve	87 (67.4)	19 (14.7)	9 (7.0)	2 (1.6)	12 (9.3)		129
Catarata moderada	36 (75.0)	4 (8.3)	3 (6.2)	1 (2.1)	4 (8.3)		48
Catarata severa	13 (65.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0	2 (10.0)		20
Edema Macular							
Sin edema	303 (77.7)	51 (13.1)	20 (5.1)	5 (1.3)	11 (2.8)	<0.001*	390
Edema macular clínicamente significativo	4 (30.8)	0	3 (23.1)	0	6 (46.2)		13
Edema macular no clínicamente significativo	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (42.9)		7
Patrón Vascular							
Normal	252 (77.1)	39 (11.9)	17 (5.2)	5 (1.%)	14 (4.3)	0.179	327
Adelgazado	29 (76.3)	6 (15.8)	1 (2.6)	0	2 (5.3)		38
Tortuoso/ Arrosariamiento	15 (62.5)	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.3)		24
Perdida en relación A-V	11 (61.1)	3 (16.7)	2 (11.1)	0	2 (11.1)		18
Aumento en el banda refleja arteriolar	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0	0		3
Lesiones Retina							
Sin lesiones	308 (99.4)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	<0.001*	310
Microaneurismas	0	32 (78.0)	6 (14.6)	2 (4.9)	1 (2.4)		41
Microhemorragias	0	12 (46.2)	7 (26.9)	3 (11.5)	4 (15.4)		26
Exudados duros	0	5 (41.7)	5 (41.7)	0	2 (16.7)		12
Exudados blandos	0	2 (28.6)	5 (71.4)	0	0		7
AMIR	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	10 (83.3)		12
Neovasos	0	0	0	0	2 (100.0)		2
Hemorragia Retina							
Sin Lesiones	307 (75.4)	52 (12.8)	24 (5.9)	6 (1.5)	18 (4.4)	<0.001*	407
Retiniana	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)		2
Vitrea	0	0	0	0	1 (100.0)		1

*Se utilizó valor de p <0.05 como significativo

**Se utilizó prueba X² para comparar por grupo.

Tabla 5

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Sexo						
Masculino	1		0.6	1		0.03*
Femenino	0.85	(0.45-1.58)		1.89	(1.03-3.45)	
Edad						
<50 años	1		0.55	1		0.23
51-60 años	1.14	(0.48-2.73)		2.04	(0.70-5.9)	
61-70 años	1.62	(0.72-3.61)		2.6	(0.93-7.28)	
> 71 años	1.45	(0.60-3.53)		2.61	(0.89-7.70)	
Tiempo de Evolución						
0-5 años	1		<0.001*	1		<0.001*
6-10 años	4.2	(1.37-12.78)		1.89	(0.65-5.44)	
11-15 años	7.89	(2.72-22.87)		3.85	(1.46-10.12)	
16- 20 años	8.93	(2.92-27.33)		5.52	(2.05-14.88)	
> 21 años	15.52	(5.46-44.37)		12.75	(5.50-29.5)	
Tratamiento farmacéutico						
Si	1		0.42	1		0.42
No	0.44	(0.05-3.47)		0.46	(0.05-3.62)	
Hipertrigliceridemia						
No	1		0.11	1		0.009*
Si	0.38	(0.11-1.30)		2.46	(1.22-4.94)	
Hipercolesterolemia						
No	1		0.28	1		0.79
Si	0.68	(0.33-1.38)		1.08	(0.56-2.09)	
Antecedente Complicación DT2						
No	1		0.58	1		<0.001*
Si	1.25	(0.54-2.86)		3.55	(1.80-6.97)	
Neuropatía						
No	1		0.84	1		0.24
Si	1.10	(0.40-3.01)		1.69	(0.69-4.13)	
Nefropatía						
No	1		0.72	1		<0.001*
Si	1.49	(0.16-13.60)		10.36	(2.81-38.1)	
Hipertensión Arterial						
No	1		0.46	1		0.68
Si	0.80	(0.44-1.45)		1.14	(0.60-2.14)	
Tabaquismo						
No	1		0.07	1		0.01*
Si	1.70	(0.93-3.09)		2.23	(1.19-4.19)	
IMC						
Normopeso	1		0.42	1		0.46
Sobrepeso	0.73	(0.39-1.38)		1.03	(0.51-2.07)	
Obesidad	0.63	(0.32-1.26)		0.71	(0.32-1.56)	
Antecedente Familiar						
No	1		0.45	1		0.08
Si	0.78	(0.41-1.47)		2	(0.90-4.43)	

* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo

** Razón de Momios de Prevalencia

Tabla 6

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Control Metabólico						
Si	1		<0.001*	1		<0.001*
No	4.1	(2.18-7.74)		3.54	(1.88-6.65)	
Hg Glucosilada						
<7.0%	1		0.002*	1		<0.001*
>7.0%	1.95	(1.07-3.55)		2.88	(1.57-5.30)	
Trigliceridos						
<150mg/dl	1		0.81	1		0.47
>150mg/dl	0.92	(0.51-1.69)		0.8	(0.43-1.49)	
Colesterol						
<200mg/dl	1		0.16	1		0.003
>200mg/dl	1.52	(0.84-2.75)		2.45	(1.33-4.50)	
HDL Colesterol						
> 45mg/dl	1		0.88	1		0.15
< 45mg/dl	0.95	(0.49-1.81)		1.56	(0.84-2.89)	
LDL Colesterol						
<100mg/dl	1		0.22	1		0.36
>100mg/dl	0.69	(0.38-1.25)		0.75	(0.41-1.38)	
* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo						
** Razones de Momios de Prevalencia						

Tabla 7

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Agudeza Visual						
Visión normal	1		0.65	1		<0.001*
Visión Deficiente Leve	1.26	(0.68-2.32)		1.81	(0.73-4.52)	
Visión Deficiente Moderada	1.16	(0.56-2.42)		2.89	(1.15-7.26)	
Visión Deficiente Severa	0.49	(0.11-2.05)		5.62	(2.33-13.52)	
Ceguera	1.52	(0.24-9.43)		3.3	(0.48-22.44)	
Tensión Intraocular						
Normotensión	1		0.61	1		0.29
Hipertensión	0.68	(0.15-3.05)		0.34	(0.04-2.68)	
Cristalino						
Transparente	1		0.34	1		0.01*
Catarata leve	1.41	(0.81-2.44)		2.45	(1.35-4.44)	
Catarata moderada	0.78	(0.29-2.14)		2.13	(0.97-4.67)	
Catarata severa	1.85	(0.73-4.70)		2.20	(0.71-6.76)	
Edema Macular						
Sin edema	1		0.33	1		<0.001*
Edema macular clínicamente significativo	1.41	(0.24-8.30)		6.51	(4.04-10.49)	
Edema macular no clínicamente significativo	3.53	(0.86-14.45)		7.84	(4.89-12.58)	
Patrón Vasculár						
Normal	1		0.102	1		0.04*
Adelgazado	1.27	(0.58-2.80)		0.75	(0.24-2.29)	
Tortuoso/ Arrosariamiento	0.87	(0.23-3.33)		2.54	(1.28-5.04)	
Perdida en relación A-V	1.59	(0.56-4.54)		1.71	(0.60-4.89)	
Aumento en el banda refleja arteriolar	4.97	(2.23-11.65)		4.00	(0.96-16.53)	
* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo						
** Razones de Momios de Prevalencia						

Tabla 8

FLUORANGIOGRAFÍA RETINIANA N=271							
VARIABLE	SRD n 104 (%)	RDNPL n 107 (%)	RDNPM n 37 (%)	RDNPS n 9 (%)	RDP n 14 (%)	p	TOTAL
SEXO							
Masculino	40 (39.2)	35 (34.3)	16 (15.7)	4 (3.9)	7 (6.9)	0.605	102
Femenino	64 (37.9)	72 (42.6)	21 (12.4)	5 (3.0)	7 (4.1)		169
EDAD							
< 50 años	25 (48.1)	17 (32.7)	7 (13.5)	2 (3.8)	1 (1.9)	0.848	52
51-60 años	30 (41.7)	27 (37.5)	10 (13.9)	2 (2.8)	3 (4.2)		72
61-70 años	29 (32.6)	39 (43.8)	12 (13.5)	4 (4.5)	5 (5.6)		89
>71 años	20 (34.5)	24 (41.4)	8 (13.8)	1 (1.7)	5 (8.6)		58
TIEMPO DE EVOLUCIÓN							
0-5 años	49 (50.5)	33 (34.0)	11 (11.3)	3 (3.1)	1 (1.0)	<0.001*	97
6-10 años	27 (40.3)	29 (43.3)	10 (14.9)	1 (1.5)	0		67
11-15 años	21 (38.2)	23 (41.8)	5 (9.1)	2 (3.6)	4 (7.3)		55
16- 20 años	4 (16.0)	14 (56.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (4.0)		25
> 21 años	3 (11.1)	8 (29.6)	8 (29.6)	0	8 (29.6)		27
ANTECEDENTES FAMILIARES							
Si	69 (35.2)	81 (41.3)	26 (13.3)	6 (3.1)	14 (7.1)	0.90	196
No	35 (46.7)	26 (34.7)	11 (14.7)	3 (4.0)	0		75
TRATAMIENTO DT 2							
Hipoglucemiantes orales	77 (41.0)	76 (40.4)	22 (11.7)	7 (3.7)	6 (3.2)	0.019*	188
Insulina	6 (24.0)	8 (32.0)	6 (24.0)	0	5 (20.0)		25
Combinado	15 (31.2)	20 (41.7)	9 (18.8)	1 (2.1)	3 (6.2)		48
Ninguno	6 (60.0)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	0		10
NEUROPATÍA/NEFROPATÍA							
Si	11 (32.4)	8 (23.5)	7 (20.6)	2 (5.9)	6 (17.6)	0.002*	34
No	93 (39.2)	99 (41.8)	30 (12.7)	7 (3.0)	8 (3.4)		237
HIPERTENSIÓN							
Si	61 (37.4)	63 (38.7)	23 (14.1)	5 (3.1)	11 (6.7)	0.682	163
No	43 (39.8)	44 (40.7)	14 (13.0)	4 (3.7)	3 (2.8)		108
HIPERCOLESTEROLEMIA							
Si	11 (35.5)	10 (32.3)	4 (12.9)	3 (9.7)	3 (9.7)	0.185	31
No	93 (38.8)	97 (40.4)	33 (13.8)	6 (2.5)	11 (4.6)		240
HIPERTRIGLICERIDEMIA							
Si	27 (37.0)	31 (42.5)	8 (11.0)	2 (2.7)	5 (6.8)	0.834	73
No	77 (38.9)	76 (38.4)	29 (14.6)	7 (3.5)	9 (4.5)		198
TABAQUISMO							
Si	49 (37.4)	46 (35.1)	20 (15.3)	5 (3.8)	11 (8.4)	0.13	131
No	55 (39.3)	61 (43.6)	17 (12.1)	4 (2.9)	3 (2.1)		140
IMC							
Normopeso	17 (38.6)	19 (43.2)	6 (13.6)	0	2 (4.5)	0.399	44
Sobrepeso	48 (39.3)	43 (35.2)	16 (13.1)	8 (6.6)	7 (5.7)		122
Obesidad	39 (37.1)	45 (42.9)	15 (14.3)	1 (1.0)	5 (4.8)		105
CONTROL METABÓLICO							
Si	72 (42.4)	69 (40.6)	23 (13.5)	2 (1.2)	4 (2.4)	0.004*	170
No	32 (31.7)	38 (37.6)	14 (13.9)	7 (6.9)	10 (9.9)		101

* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo
 **Se utilizó prueba X² para comparar por grupo.

Tabla 9

FLUORANGIOGRAFÍA RETINIANA N=271							
VARIABLE	SRD n 104 (%)	RDNPL n 107 (%)	RDNPM n 37 (%)	RDNPS n 9 (%)	RDP n 14 (%)	p	TOTAL
HG GLUCOSILADA							
< 7.0%	78 (42.2)	71 (38.4)	23 (12.4)	3 (1.6)	10 (5.4)	0.087	185
>7.0%	26 (30.2)	36 (41.9)	14 (16.3)	6 (7.0)	4 (4.7)		86
COLESTEROL TOTAL							
<200mg/dl	69 (41.6)	65 (39.2)	20 (12.0)	5 (3.0)	7 (4.2)	0.587	166
>200mg/dl	35 (33.3)	42 (40.0)	17 (16.2)	4 (3.8)	7 (6.7)		105
COLESTEROL HDL							
> 45mg/dl	21 (29.2)	31 (43.1)	11 (15.3)	3 (4.2)	6 (8.3)	0.310	72
< 45mg/dl	83 (41.7)	76 (38.2)	26 (13.1)	6 (3.0)	8 (4.0)		199
COLESTEROL LDL							
<100mg/dl	40 (38.5)	38 (36.5)	15 (14.4)	3 (2.9)	8 (7.7)	0.622	104
>100mg/dl	64 (38.3)	69 (41.3)	22 (13.2)	6 (3.6)	6 (3.6)		167
TRIGLICERIDOS							
<150mg/dl	40 (39.6)	36 (35.6)	13 (12.9)	5 (5.0)	7 (6.9)	0.559	101
>150mg/dl	64 (37.6)	71 (41.8)	24 (14.1)	4 (2.4)	7 (4.1)		170
TA SISTÓLICA							
< 130mmHg	88 (40.2)	86 (39.3)	29 (13.2)	7 (3.2)	9 (4.1)	0.456	219
> 130mmHg	16 (30.8)	21 (40.4)	8 (15.4)	2 (3.8)	5 (9.6)		52
TA DISTÓLICA							
< 80mmHg	81 (37.5)	86 (39.8)	31 (14.4)	6 (2.8)	12 (5.6)	0.758	216
> 80mmHg	23 (41.8)	21 (38.2)	6 (10.9)	3 (5.5)	2 (3.6)		55
*Se utilizó prueba X ² para comparar por grupo.							
^a American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care. 35 (2012).							

Tabla 10

FLUORANGIOGRAFÍA RETINIANA N=271							
VARIABLE	SRD n 104 (%)	RDNPL n 107 (%)	RDNPM n 37 (%)	RDNPS n 9 (%)	RDP n 14 (%)	p	TOTAL
Agudeza Visual							
Visión normal	35 (46.7)	32 (42.7)	5 (6.7)	2 (2.7)	1 (1.3)	0.025*	75
Visión Deficiente Leve	41 (39.8)	40 (38.8)	17 (16.5)	3 (2.9)	2 (1.9)		103
Visión Deficiente Moderada	17 (29.8)	21 (36.8)	10 (17.5)	4 (7.0)	5 (8.8)		57
Visión Deficiente Severa	10 (31.2)	12 (37.5)	4 (12.5)	0	6 (18.8)		32
Ceguera	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0		4
Tensión Intraocular							
Normotensión	103 (39.6)	100 (38.5)	34 (13.1)	9 (3.5)	14 (5.4)	0.148	260
Hipertensión	1 (9.1)	7 (63.6)	3 (27.3)	0	0		11
Segmento Anterior							
Sin alteraciones	103 (38.6)	107 (40.1)	37 (13.9)	9 (3.4)	11 (4.1)	<0.001*	267
Rubeosis	1 (25.0)	0	0	0	3 (75.0)		4
Cristalino							
Transparente	58 (43.6)	56 (42.1)	13 (9.8)	4 (3.0)	2 (1.5)	0.173	133
Catarata leve	32 (34.8)	34 (37.0)	16 (17.4)	2 (2.2)	8 (8.7)		92
Catarata moderada	12 (36.4)	11 (33.3)	5 (15.2)	2 (6.1)	3 (9.1)		33
Catarata severa	2 (15.3)	6 (46.1)	3 (23.0)	1 (7.69)	1 (7.69)		13
Edema Macular							
Sin edema	101 (38.5)	104 (39.7)	37 (14.1)	8 (3.1)	12 (4.6)	0.003*	262
Edema macular clínicamente significativo	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	2 (28.6)		7
Edema macular no clínicamente significativo	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0		2
Patrón Vascular							
Normal	79 (37.4)	87 (41.2)	25 (11.8)	9 (4.3)	11 (5.2)	0.675	211
Adelgazado	14 (48.3)	9 (31.0)	5 (17.2)	0	1 (3.4)		29
Tortuoso/ Arrosariamiento	6 (40.0)	5 (33.3)	4 (26.7)	0	0		15
Perdida en relación A-V	5 (35.7)	5 (35.7)	2 (14.3)	0	2 (14.3)		14
Aumento en el banda refleja arteriolar	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0		2
Lesiones Retina							
Sin lesiones	101 (47.9)	83 (39.3)	25 (11.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	<0.001*	211
Microaneurismas	1 (4.2)	14 (58.3)	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)		24
Microhemorragias	2 (14.3)	5 (35.7)	4 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)		14
Exudados duros	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)		6
Exudados blandos	0	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (28.6)	0		7
AMIR	0	0	1 (12.5)	0	7 (87.5)		8
Neovasos	0	0	0	0	1 (100.0)		1
Hemorragia Retina							
Sin Lesiones	104 (38.5)	106 (39.3)	37 (13.7)	9 (3.3)	14 (5.2)	0.82	270
Retiniana	0	1 (100.0)	0	0	0		1
Vitrea	0	0	0	0	0		0
Edema Macular por FAR							
Sin Edema Macular	101 (43.2)	97 (41.5)	29 (12.4)	2 (0.9)	5 (2.1)	<0.001*	234
Edema Macular Leve	3 (17.6)	8 (47.1)	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (17.6)		17
Edema Macular Moderado	0	2 (14.3)	6 (42.9)	4 (28.6)	2 (14.3)		14
Edema Macular Severo	0	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)		6

* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo

**Se utilizó prueba X² para comparar por grupo.

Tabla 11

FLUORANGIOGRAFÍA DE RETINA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Sexo						
Masculino	1			1		
Femenino	1.28	(0.73-2.26)	0.38	0.76	(0.40-1.45)	0.41
Edad						
<50 años	1			1		
51-60 años	1.17	(0.74-1.84)	0.32	1.16	(0.59-2.27)	0.55
61-70 años	1.41	(0.93-2.15)		1.47	(0.79-2.72)	
> 71 años	1.34	(0.85-2.12)		1.44	(0.74-2.78)	
Tiempo de Evolución						
0-5 años	1		0.01*	1		<0.001
6-10 años	1.46	(1.05-2.04)		1.23	(0.63-2.40)	
11-15 años	1.29	(0.88-1.91)		1.46	(0.76-2.81)	
16- 20 años	1.93	(1.34-2.77)		2.71	(1.47-5.09)	
> 21 años	1.8	(1.15-2.82)		3.59	(2.21-5.82)	
Tratamiento farmacéutico						
Si	1		0.28	1		0.21
No	0.47	(0.11-1.93)		0.27	(0.03-2.35)	
Hipertrigliceridemia						
No	1		0.76	1		0.26
Si	0.87	(0.35-2.14)		1.69	(0.67-4.25)	
Hipercolesterolemia						
No	1		0.62	1		0.89
Si	1.16	(0.63-2.13)		0.95	(0.45-1.97)	
Antecedente Complicación DT2						
No	1		0.43	1		0.01*
Si	0.68	(0.26-1.77)		2.81	(1.19-6.63)	
Neuropatía						
No	1		0.93	1		0.31
Si	0.97	(0.30-3.11)		1.81	(0.55-5.90)	
Nefropatía						
No	1		0.01*	1		0.98
Si	9.36	(1.06-82.16)		0.97	(0.05-15.74)	
Hipertensión Arterial						
No	1		0.97	1		0.42
Si	1.00	(0.58-1.74)		1.3	(0.67-2.52)	
Tabaquismo						
No	1		0.54	1		0.11
Si	0.84	(0.49-1.45)		1.68	(0.88-3.20)	
IMC						
Normopeso	1		0.68	1		0.76
Sobrepeso	0.89	(0.61-1.30)		1.22	(0.65-2.31)	
Obesidad	1.01	(0.70-1.46)		1.09	(0.56-2.13)	
Antecedente Familiar						
No	1		0.13	1		0.16
Si	1.58	(0.86-2.88)		1.66	(0.80-3.43)	

* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo

** Razón de Momios de Prevalencia

Tabla 12

FLUORANGIOGRAFÍA DE RETINA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Control Metabólico						
Si	1		0.46	1		0.008*
No	1.23	(0.69-2.20)		2.4	(1.24-4.63)	
Hg Glucosilada						
<7.0%	1		0.16	1		0.04*
>7.0%	1.52	(0.83-2.76)		2.00	(1.01-3.95)	
Triglicéridos						
<150mg/dl	1		0.46	1		0.68
>150mg/dl	1.23	(0.70-2.16)		0.87	(0.45-1.67)	
Colesterol						
<200mg/dl	1		0.39	1		0.09
>200mg/dl	1.27	(0.72-2.23)		1.27	(0.90-3.30)	
HDL Colesterol						
> 45mg/dl	1		0.13	1		0.06
< 45mg/dl	1.61	(0.85-3.04)		1.97	(0.96-4.05)	
LDL Colesterol						
<100mg/dl	1		0.65	1		0.54
>100mg/dl	1.13	(0.64-1.98)		0.81	(0.42-1.55)	
* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo						
** Razones de Momios de Prevalencia						

Tabla 13

FLUORANGIOGRAFÍA DE RETINA						
VARIABLE	RDNPL	IC _{95%}	p	RDNPM RDNPS RDP	IC _{95%}	p
Agudeza Visual						
Visión normal	1		0.9	1		0.01*
Visión Deficiente Leve	1.03	(0.74-1.44)		1.87	(0.92-3.81)	
Visión Deficiente Moderada	1.15	(0.79-1.69)		1.83	(1.41-5.69)	
Visión Deficiente Severa	1.14	(0.72-1.80)		2.68	(1.25-5.76)	
Ceguera	1.39	(0.60-3.22)		1.68	(0.58-12.29)	
Tensión Intraocular						
Normotensión	1		0.03*	1		0.10
Hipertensión	7.21	(0.87-5.91)		5.42	(0.55-53.22)	
Cristalino						
Transparente	1		0.55	1		0.01*
Catarata leve	1.04	(0.77-1.41)		1.81	(1.12-2.94)	
Catarata moderada	0.97	(0.61-1.55)		1.82	(1.009-3.36)	
Catarata severa	1.52	(0.98-2.37)		2.89	(1.57-5.32)	
Edema Macular						
Sin edema	1		0.99	1		0.78
Edema macular clínicamente significativo	0.98	(0.36-2.65)		1.38	(0.50-3.77)	
Edema macular no clínicamente significativo	0.98	(0.24-3.96)		1.38	(0.34-5.62)	
Patrón Vasculár						
Normal	1		0.80	1		0.87
Adelgazado	0.74	(0.43-1.26)		0.82	(0.40-1.67)	
Tortuoso/ Arrosariamiento	0.86	(0.44-1.68)		1.10	(0.49-2.43)	
Perdida en relación A-V	1.06	(0.58-1.93)		1.37	(0.66-2.86)	
Aumento en el banda refleja arteriolar	0.95	(0.23-3.84)		1.37	(0.33-5.61)	
* Se utilizó valor de p <0.05 como significativo						
** Razones de Momios de Prevalencia						

Tabla 14

VARIABLE	N= 387 (%)
Homocigoto al Ancestro C/C	162 (39.5)
Heterocigotos C/G	172 (42)
Homocigoto a la Variante G/G	53 (12.9)

Tabla 15 y Tabla 16

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA							
VARIABLE	SRD	RDNPL	RDNPM	RDNPS	RDP	p	TOTAL
Homocigoto al Ancestro C/C	130 (80.2)	18 (11.1)	10 (6.2)	0	4 (2.5)	0.073	162
Heterocigotos C/G	124 (72.1)	23 (13.4)	13 (7.6)	4 (2.3)	8 (4.7)		172
Homocigoto a la Variante G/G	40 (75.5)	6 (11.3)	0	2 (3.8)	5 (9.4)		53

FLUORANGIOGRAFIA RETINIANA N= 231 (%)							
VARIABLE	SRD	RDNPL	RDNPM	RDNPS	RDP	p	TOTAL
Homocigoto al Ancestro C/C	46 (43.8)	37 (35.2)	18 (17.1)	2 (1.9)	2 (1.9)	0.227	105
Heterocigotos C/G	34 (30.9)	48 (43.6)	17 (15.5)	5 (4.5)	6 (5.5)		110
Homocigoto a la Variante G/G	16 (42.1)	15 (39.5)	2 (5.3)	2 (5.3)	3 (7.9)		38

Tabla 17

VARIABLE	OFTALMOSCOPIA INDIRECTA			FLUORANGIOGRAFIA DE LA RETINA		
	RDNPS y RDP	IC _{95%}	P	RDNPS y RDP	IC _{95%}	P
Homocigoto al Ancestro C/C	1		0.01*	1		0.07
Heterocigotos C/G	2.95	(0.97-8.93)		3.05	(1.04-8.91)	
Homocigoto a la Variante G/G	4.98	(1.52-16.28)		2.97	(0.88-10.0)	

Tabla 18

OFTALMOSCOPIA INDIRECTA	p	RM	IC 95%
Tiempo de Evolución			
0-5 años	< 0.001*		
6-10 años		2.25	(0.29-17.15)
11-15 años		2.988	(0.38-23.25)
16- 20 años		8.974	(1.36-58.96)
> 21 años		68.131	(11.99-387.13)
Control Metabólico	0.05*	2.944	(0.969-8.94)
Homocigoto al Ancestro C/C	0.04*	1	
Heterocigotos C/G		3.556	(0.95-13.26)
Homocigoto a la Variante G/G		7.043	(1.50-32.98)
*Significancia estadística p < 0.05			
**Ajustado por edad y sexo			

Tabla 19

FLUORANGIOGRAFIA DE RETINA	p	RM	IC 95%
Tiempo de Evolución			
0-5 años	0.001*	1	
6-10 años		1.132	(0.10-12.59)
11-15 años		1.949	(0.32-11.80)
16- 20 años		25.744	(2.67-247.75)
> 21 años		38.202	(5.091-286.64)
Control Metabólico	0.04*	4.251	(1.05-17.15)
Homocigoto al Ancestro C/C	0.184	1	
Heterocigotos C/G		4.175	(0.80-21.61)
Homocigoto a la Variante G/G		4.483	(0.652-30.84)
*Significancia estadística p < 0.05			
**Ajustado por edad y sexo			

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento para participar en el estudio de investigación: “Prevalencia de Retinopatía Diabética en Pacientes con DT 2 y su Asociación con el Polimorfismo Genético del VEGF rs2010963.”

Como usted es un paciente con Diabetes Tipo 2, se le invita a participar en el estudio de llamado “Prevalencia de Retinopatía Diabética en Pacientes con DT 2 y su Asociación con el Polimorfismo Genético del VEGF rs2010963.”. Si usted aceptara participar en este estudio, que es realizado en el Hospital General Regional No 1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” debe de comprender cada uno de los siguientes apartados. Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, háganos saberla para poder aclararla.

Objetivo: El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de Retinopatía Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, así como conocer si una alteración genética se ve involucrada para que se tenga esta complicación.

Procedimiento: Usted debe acudir el día que se indique en ayunas y acompañado al Hospital General Regional No.1 “Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” en donde se le tomará de su brazo una muestra de sangre para determinar valores en sangre de glucosa, lípidos, creatinina, urea, ácido úrico, hemoglobina glucosilada, así como frecuencias de alelos genéticos. Posteriormente se le realizará una entrevista sobre datos de la evolución de su enfermedad así como factores de riesgo para tener Retinopatía Diabética. Al terminar la entrevista se realizará prueba de agudeza visual, tensión intraocular, además de que se le aplicarán 2 gotas en cada ojo de medicamentos tópicos (tetracaína, pilocarpina al 10% y fluoresceína sódica), posteriormente se le realizará fondo de ojo bajo dilatación pupilar. El último examen a realizar es la Fluorangiografía Retiniana donde se introduce por vena fluoresceína sódica y de 8 a 12 segundos después se le tomarán fotografías de la retina.

Beneficios: Si usted decide participar en el estudio se evaluará el control de su diabetes y detectará alteraciones en la retina de cada uno de sus ojos, dándole un diagnóstico por médicos especialistas oftalmólogos. Además con su participación contribuirá al conocimiento de las causas de la enfermedad que padece o bien puede ayudar para desarrollar métodos para diagnóstico temprano o nuevos tratamientos.

Riesgos o molestias: La toma de sangre puede causar molestias temporales como dolor o moretones en el sitio de punción. La dilatación de la pupila durará alrededor de 4 horas por lo que durante ese tiempo tendrá visión borrosa, por lo que se pide que venga acompañado de alguna persona para auxiliarla. La fluoresceína sódica al 10% que se le aplicará por vía venosa es una sustancia soluble que puede conllevar a tener coloración amarillenta en la piel y orina. Puede tener náuseas, dolor de cabeza e hipotensión.

Toda la información obtenida durante ésta investigación es totalmente confidencial, su participación es voluntaria y en cualquier momento que usted decida retirarse del estudio lo puede hacer informando al investigador. Es importante saber que no recibirá ningún pago por su participación.

Preguntas: Si tiene alguna pregunta sobre el estudio puede realizarlas al Dr. Jorge Escobedo de la Peña, teléfono 5639-4688 ó 5597-8857.

CUESTIONARIO

I. Ficha de identificación

- 1.1 Fecha (dd/mm/aa)
- 1.2 Nombre
- 1.3 No. De Afiliación
- 1.4 Sexo 1. Masculino/2. Femenino
- 1.5 Edad años
- 1.6 Escolaridad 1. Primaria,/2. Secundaria /3. Preparatoria/ Bachillerato/4. Técnico/5. Profesional/6. Posgrado/7. Analfabeta.
- 1.7 Estado Civil 1. Soltero/ 2. Casado/ 3. Viudo/ 4. Divorciado
- 1.8 Consultorio 1.9 Turno 1.Matutino/2. Vespertino 1.10 UMF
- 1.11 Domicilio
- 1.12 Teléfono

II. Antecedentes Familiares

- 2.1 Familia con antecedente de Diabetes Tipo 2
- 2.1.1 Madre 1. Si / 2. No 2.1.3 Hermana 1. Si / 2. No
- 2.1.2 Padre 1. Si / 2. No 2.1.4 Hermano 1. Si / 2. No

III. Evolución de la Diabetes

- 3.1 Edad diagnóstico de Diabetes Mellitus años 3.1.1 Edad comienzo de síntomas años
- 3.2 Tratamiento tomado
- 3.2.1 Glibenclamida 1. Si / 2. No mg/día duración en meses
- 3.2.2 Metformina 1. Si / 2. No mg/día duración en meses
- 3.2.3 Pioglitazona 1. Si / 2. No mg/día duración en meses
- 3.2.4 Rosiglitazona 1. Si / 2. No mg/día duración en meses

3.2.5 Insulina 1. Si / 2. No mg/día duración en meses

3.2.6 Acarbosa 1. Si / 2. No mg/día duración en meses

3.2.7 Otro 1. Si / 2. No mg/día duración en meses

3.3 ¿Le han diagnosticado hipertrigliceridemia? 1. Si / 2. No

3.3.1 ¿Toma tratamiento? 1. Si / 2. No

3.3.1.1 Bezafibrato 1. Si / 2. No 3.3.1.2. Otro 1. Si / 2. No

3.4 ¿Le han diagnosticado hipercolesterolemia? 1. Si / 2. No

3.3.1 ¿Toma tratamiento? 1. Si / 2. No

3.3.1.1 Pravastatina 1. Si / 2. No 3.3.1.2. Otro 1. Si / 2. No

3.5 ¿Su doctor le ha dicho que tenga alguna complicación de DM tipo 2? 1. Si / 2. No

3.5.1 Neuropatía diabética 1. Si / 2. No Tiempo evolución Tratamiento

3.5.2 Nefropatía diabética 1. Si / 2. No Tiempo evolución Tratamiento

3.5.3 Retinopatía diabética 1. Si / 2. No Tiempo evolución Tratamiento

IV. Nefropatía Diabética

4.1 ¿A qué edad se le diagnosticó la Nefropatía Diabética? Meses/ Años

4.2 ¿A qué edad comenzó a tener síntomas de la Nefropatía Diabética? Meses/ Años

4.3 ¿Ha recibido tratamiento para su Nefropatía Diabética? 1. Si / 2. No

4.3.1 ¿Ha recibido tratamiento con medicamentos? 1. Si / 2. No 4.3.1.1 Edad de comienzo años

4.3.1.2. ¿Actualmente recibe tratamiento farmacológico? 1. Si / 2. No

4.4 ¿Recibe hemodiálisis? 1. Si / 2. No 4.4.1 Edad de comienzo Años

4.5 ¿Recibe diálisis peritoneal? 1. Si / 2. No 4.5.1 Edad de comienzo Años

4.6 ¿Ha recibido trasplante de riñón? 1. Si / 2. No 4.6.1 Fecha trasplante

V. Neuropatía Diabética (Instrumento Modificado Michigan)

- 5.1 ¿Tiene dolor en las piernas? 1. Si / 2. No 5.1.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.1.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.2 ¿Tiene ardor en las piernas? 1. Si / 2. No 5.2.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.2.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.3 ¿Se le entumecen las piernas? 1. Si / 2. No 5.3.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.3.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.4 ¿Tiene sensación de piquetes? 1. Si / 2. No 5.4.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.4.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.5 ¿Se le adormecen las piernas? 1. Si / 2. No 5.5.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.5.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.6 ¿Siente que sus pies son muy sensibles? 1. Si / 2. No 5.6.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.6.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.7 ¿Siente dolor cuando le rozan los pies o piernas con las sábanas? 1. Si / 2. No 5.7.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.7.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.8 ¿Cuándo entra a la regadera puede distinguir con los pies el agua caliente y fría? 1. Si / 2. No 5.8.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.8.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.9 ¿Ha tenido úlceras en los pies? 1. Si / 2. No 5.9.1.Frecuencia 1.Ocasional/2.Frecuente/3.Casi continua 5.9.2 Intensidad 1.Leve/2. Moderado/3.Severo
- 5.10 ¿Su doctor le ha dicho que tiene Neuropatía Diabética? 1. Si / 2. No
- 5.11 ¿Sus síntomas empeoran en la noche? 1. Si / 2. No
- 5.12 ¿Le duelen las piernas cuando camina? 1. Si / 2. No
- 5.13 ¿Es capaz de sentir sus pies cuando camina? 1. Si / 2. No
- 5.14 ¿Su piel es tan seca que se agrieta? 1. Si / 2. No
- 5.15 ¿Alguna vez ha tenido una amputación? 1. Si / 2. No
- 5.16 ¿Después de estar sentado por más de 1 hora tiene mareos al levantarse? 1. Si / 2. No

VI. Tabaquismo

6.1 ¿Ha fumado alguna vez en su vida? 1. Si / 2. No (pase al módulo siguiente)

6.2 ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida? 1. Si / 2. No (pase al módulo siguiente)

6.3 ¿Fuma actualmente? 1. Si / 2. No 6.4 ¿A qué edad comenzó a fumar? años

6.5 ¿Cuánto tiempo lleva fumando? años 6.6 Producto que fuma 1. Cigarro/ 2. Puro/ 3. Pipa

6.6.1 ¿Si es tabaco el que fuma con filtro? 1. Si / 2. No / 3. No sabe 6.7 ¿Cuántos consume al día?

6.8 ¿Se fuma completamente el cigarro? 1. Si / 2. No 6.9 ¿Le da el golpe al cigarro? 1. Si / 2. No

6.9 Para fumadores de más de 100 cigarrillos en su vida

Época	Veces al mes				Veces a la semana							Cantidad Cigarrillos	Tiempo Años
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7		
<20 años													
21-30 años													
31-40 años													
41-50 años													
51-60 años													
61-70 años													
>71 años													

6.10 Para ex-fumador

6.10.1 ¿A qué edad dejó de fumar? Años

6.11 Para fumadores pasivos

6.11.1 ¿En su lugar de trabajo fuma usted? 1. Si / 2. No

6.11.2 ¿Convive con personas fumadoras? 1. Si / 2. No

6.11.3 ¿Desde hace cuánto tiempo? años

VII. Laboratorio

7.1 Glucosa mg/dl 7.2 Hemoglobina 1AC % 7.3 Colesterol total mg/dl
7.4 Colesterol LDL mg/dl 7.5 Colesterol HDL mg/dl 7.6 Triglicéridos mg/dl
7.7 Creatinina sérica mg/dl 7.8 BUN mg/dl 7.9 Albúmina sérica mg/dl
7.10 Creatinina urinaria mg/dl 7.11 Albúmina urinaria mg/dl

VIII. Somatometría

8.1 Peso kg 8.2. Talla m 8.3. Tensión Arterial mmHg
8.4 IMC 8.5 Cintura cmm/mm 8.6 Cadera cmm/mm

IX. Polimorfismo

9.1 rs 2010963 1. Presente/2. Ausente 9.2 Fenotipo 1. Homocigoto al ancestro C/C 2. Heterocigoto C/G 3. Homocigoto a la Variante G/G

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Agudeza Visual O.D. _____ O.I. _____
T.I.O. O.D. _____ O.I. _____

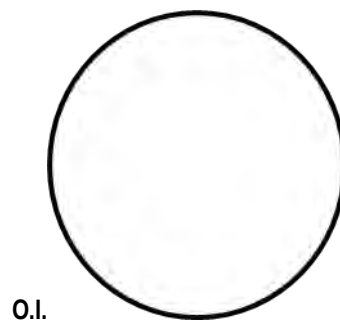
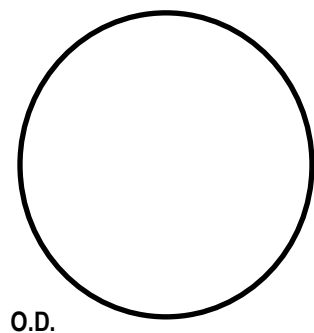
S. ANTERIOR: O.D. _____
O.I. _____

RUBEOSIS IRIS: O.D. Si () No () O.I. Si () No ()

CRISTALINO



Fondo de Ojo O.D. _____
O.I. _____



	O.D.	O.I.
FO. Papila		
Excavación		
Coloración		
Neovasos		
ÁREA MACULAR	O.D.	O.I.
EMCS		
EMNCS		
PATRÓN VASCULAR	O.D.	O.I.
Adelgazado		
Tortuoso / Arrosariamiento		
Perdida en relación A-V		
Aumento de Banda refleja Arteriolar		
RETINA	O.D.	O.I.
Microhemorragias		
Exudados duros		
Exudados blandos		
AMIR		
Neovasos		
Tracción/desprendimiento		
HEMORRAGIA	O.D.	O.I.
Subhialoidea o Preretiniana		
Retiniana		
Vitrea		
HUELLAS DE LASER	O.D.	O.I.
PFC		
Selectivo		

Dx: O.D. RTDB RTDNP (L) (M) (S) RTDP (CAR) (S/CAR) RTDPA () EMCS () EMNCS ()

Dx: O.I. RTDB RTDNP (L) (M) (S) RTDP (CAR) (S/CAR) RTDPA () EMCS () EMNCS ()

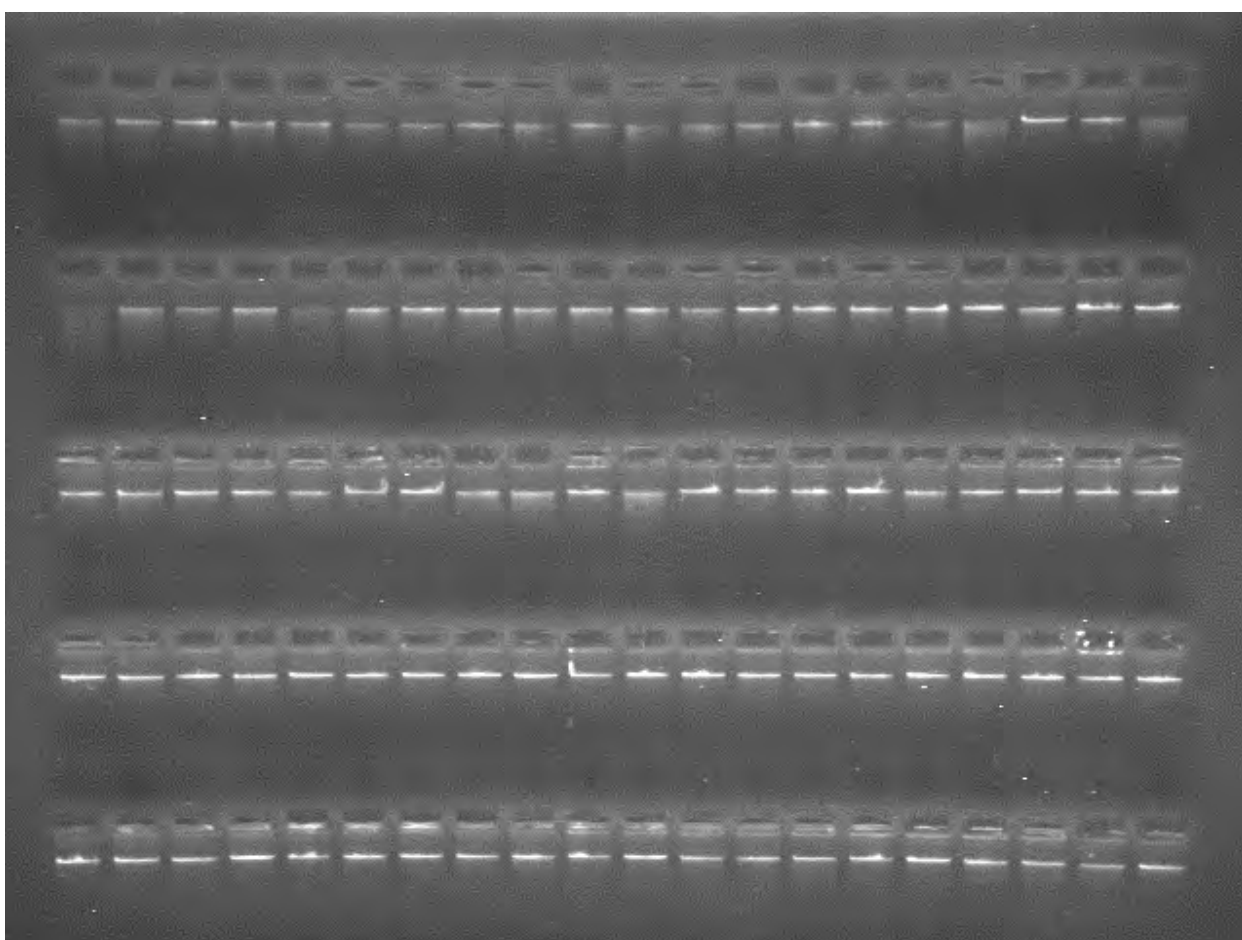
F. A. R.

O.D. _____

O.I. _____

COMENTARIOS:

Integridad DNA



Polimorfismo

