



ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN

Raúl Navarro Gil

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

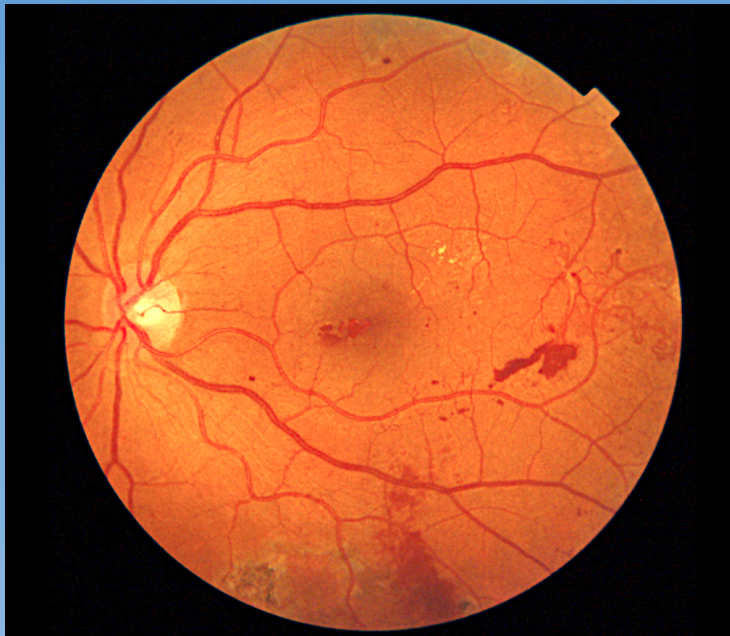
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS
DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO
1 DE NUESTRA POBLACIÓN**

RAÚL NAVARRO GIL



**TESIS DOCTORAL
2023**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil

RAÚL NAVARRO GIL

**“Estudio de las características propias
de la retinopatía diabética en los
pacientes con diabetes mellitus tipo 1
de nuestra población”**

TESIS DOCTORAL

**Dirigida por el Dr. Pere Romero Aroca, el Dr. Antonio
Moreno Ribas y el Dr. Antoni Castro Salomó**

Departamento de Medicina y Cirugía



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

REUS 2023

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil



HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “Estudio de las características propias de la retinopatía diabética en los pacientes con DM1 de nuestra población” que presenta Raúl Navarro Gil para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 3 de mayo de 2023

Los directores de la tesis doctoral,

**ROMERO
AROCA,
PEDRO
(AUTENTI
CACIÓN)**
Firmado
digitalmente por
ROMERO AROCA,
PEDRO
(AUTENTICACIÓN)
Fecha: 2023.05.02
07:50:33 +02'00'

**Antonio
Moreno
Ribas - DNI
46128266H
(TCAT)**
Firmado
digitalmente por
Antonio Moreno
Ribas - DNI
46128266H (TCAT)
Fecha: 2023.05.02
10:34:38 +02'00'

**CASTRO
SALOMO,
ANTONI
(FIRMA)**
Firmado
digitalmente por
CASTRO SALOMO,
ANTONI (FIRMA)
Fecha: 2023.05.02
10:28:51 +02'00'

Dr. Pere Romero Aroca Dr. Antonio Moreno Ribas. Dr. Antoni Castro Salomó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil

A mis padres

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Pedro Romero, director principal de mi tesis doctoral, por animarme y enseñarme con paciencia a dar mis primeros pasos en la investigación, por su dedicación y por ayudarme a desarrollar y finalizar mi doctorado. Gracias por brindarme la oportunidad de pertenecer a este equipo de investigación lleno de grandes profesionales y de proyectos de investigación y sobretodo, gracias por la confianza que depositaste en mi a la hora de incorporarme a tu familia de oftalmólogos y por apoyarme siempre en otros muchos retos de mi carrera profesional y personal.

También quiero agradecer a mis co-directores de tesis, el Dr. Antonio Moreno y el Dr. Toni Castro por su apoyo y su profesionalidad durante todo el transcurso de mi doctorado.

En segundo lugar, quiero agradecer a todo el equipo de oftalmología del Hospital Sant Joan de Reus por ser grandes compañeros y amigos durante todos estos años que llevo trabajando en Reus. Ha sido un privilegio formarme y crecer como oftalmólogo a vuestro lado, y espero continuar aprendiendo de vosotros durante mucho más tiempo. Por eso Marc, Joaquin, Ángel, Montse, Isa, Mercè, Gibet, Raquel, Matías, Jordi, Ester, Núria, Mónica, Sofía y Cristina, muchas gracias.

A mis padres y hermanos por quererme, por enseñarme a seguir adelante a pesar de las dificultades de la vida y por estar siempre allí cuando os he necesitado. Sin vuestro apoyo incondicional no hubiera llegado a donde estoy. Gracias por todo.

A todos mis amigos con los que he disfrutado las diferentes etapas de mi vida y sobretodo a ti, mi mejor amiga y compañera de vida. Gracias Nura por apoyarme siempre.

LISTADO DE PUBLICACIONES

Esta tesis se presenta como compendio de cuatro publicaciones:

- **Publicación 1**

Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Aida Valls-Mateu Ramon Sagarra-Alamo, Antonio Moreno-Ribas, Nuria Soler.

Artículo publicado en *British Journal of Ophthalmology*; 101:1346-1351.

doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063 PMID: 28270484 PMCID: PMC5629951.

JCR Quartil 1 Ophthalmology. Índice de Impacto: 3.384 (10/59) Q1 T1.

- **Publicación 2**

Validation of an Algorithm for the Prediction of Diabetic Retinopathy in Type I Diabetic Patients in a Spanish Population.

Pedro Romero-Aroca, Marc Baget-Bernaldiz, Raul Navarro-Gil, Albert Feliu, Najla Maarof, Aida Valls, Antonio Moreno-Ribas, Julian Cristiano.

Artículo publicado en *Clin Ophthalmol.* 2022; 16:715-722.

doi: 10.2147/OPHTH.S351790 PMID: 35300029 PMCID: PMC8921832.

JCR Q2 DOVE MEDICAL PRESS. Ophthalmology. Índice de impacto: 0,77 (44/93) Q2 T2.

- **Publicación 3**

Differences in multifocal electroretinogram study in two populations of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients without diabetic retinopathy.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Gibet Benejam, Montse Vizcarro and Marc Baget-Bernaldiz.

Artículo publicado en *Journal of Clinical Medicine* 11, no. 19: 5824.

doi: 10.3390/jcm11195824 PMID: 36233694 PMCID: PMC9572303.

JCR Q2 Medicine General & Internal. Índice de impacto: 4.964 (54/172) Q2T1.

- **Publicación 4**

The Effect of HbA_{1c} Variability as a Risk Measure for Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Aida Valls, Antonio Moreno-Ribas, Marc Baget.

Artículo publicado en *Diagnostics* 2021, 11(7), 1151.

doi: 10.3390/diagnostics11071151. PMID: 34202444; PMCID: PMC8304596.

JCR Q2 Medicine General & Internal. Índice de impacto: 3.992 (60/172) Q2T1.

ABREVIATURAS

A: Amplitud

ACV: Accidentes cerebrovasculares

AGF: Angiografía fluoresceínica

AMIR: Anomalías microvasculares intrarretinianas

ARV: Average Real Variability

CAD: Cetoacidosis Diabética

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CNM: Cámaras no midriáticas

CV: Coeficiente de variación

DM: Diabetes Mellitus

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tasa de filtración glomerular estimada)

EMD o DMO: Edema Macular Diabético

ERG-mf: Electrorretinograma multifocal

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FID: Federación Internacional de Diabetes

GDRPG: Global Diabetic Retinopathy Project Group

Hb1Ac: Hemoglobina glicada o glucosilada

HTA: Hipertensión arterial

ICSI: Infusión Continua Subcutánea de Insulina

IMC: Índice de masa corporal

ISCEV: International Society for Clinical Electrophysiology Vision

MA: Microalbuminuria

ND: Nefropatía Diabética

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OCT-A: Angiografía por tomografía de coherencia óptica

OMS: Organización Mundial de la Salud

RD: Retinopatía Diabética

TA: Tensión arterial

TI: Tiempo implícito

SD: Standard deviation (desviación estándar)

STDR: Sight threatening diabetic retinopathy (retinopatía diabética que amenaza la visión)

UACR: Urine Albumin-Creatinin Ratio (cociente albúmina/creatinina)

UCNM: Unidades de cámara no midriática

VEGF: Vascular endothelial growth factor (Factor de crecimiento endotelial vascular)

VIM: Variabilidad independiente de la media

VG: Variabilidad glucémica

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	IX
LISTADO DE PUBLICACIONES	XI
ABREVIATURAS	XIII
ÍNDICE	XV
RESUMEN DE LA TESIS	1
INTRODUCCIÓN	9
1. LA DIABETES MELLITUS.....	11
1.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS.....	11
1.2. CLASIFICACIÓN.....	11
1.3 IMPACTO GLOBAL.....	12
1.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	13
1.5 REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA DIABETES MELLITUS.....	14
1.6. MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO.....	15
1.7 VARIABILIDAD GLUCÉMICA.....	15
2. LA RETINA.....	17
2.1 ASPECTOS GENERALES.....	17
2.2 LA MÁCULA.....	18
3. LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	19
3.1 ASPECTOS GENERALES.....	19
3.2 INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	19
3.3 FACTORES DE RIESGO.....	20
3.4 MANIFESTACIONES DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	25
3.5 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	30
3.6 CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.....	34
3.7 PRUEBAS EXPLORATORIAS.....	36
3.8 MANEJO Y CRIBADO.....	40
3.9 ABORDAJE TERAPÉUTICO.....	43
4. NEURODEGENERACIÓN.....	47
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
JUSTIFICACIÓN.....	53
HIPÓTESIS.....	55
OBJETIVOS.....	56
OBJETIVO PRINCIPAL.....	56
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	56

PACIENTES Y MÉTODOS	57
1. PACIENTES	59
1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	59
1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	59
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	60
3. MÉTODOS	61
3.1 MÉTODOS DEL ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO.....	61
3.2 RETIPROGRAM	62
3.3 MÉTODOS DEL ANÁLISIS ELECTROFISIOLÓGICO.....	67
3.4 MÉTODOS DEL ANÁLISIS DE LABORATORIO	68
3.5 MÉTODOS DEL CÁLCULO DE LA VARIABILIDAD	69
3.6 MÉTODOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	70
3.7 BASE DE DATOS.....	71
4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	72
5. FINANCIACIÓN	73
PUBLICACIONES Y RESULTADOS	75
PUBLICACIÓN 1	79
PUBLICACIÓN 2.....	89
PUBLICACIÓN 3.....	102
PUBLICACIÓN 4.....	115
DISCUSIÓN	131
CONCLUSIONES	149
BIBLIOGRAFÍA	153
ANEXOS	167
ANEXO 1.....	169
ANEXO 2.....	173
ANEXO 3.....	177
ANEXO 4.....	180

RESUMEN DE LA TESIS

RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes y una de las principales causas de ceguera en adultos en edad laboral.

Existen diferencias en la incidencia y comportamiento de la RD entre los pacientes con diabetes mellitus 1 (DM1) y diabetes mellitus 2 (DM2), que nos hacen suponer que probablemente existen factores que pueden influenciar de forma distinta en ambos tipos de DM, justificando así, el estudio y la búsqueda de estos factores que nos permitan intervenir antes de que aparezca la retinopatía diabética que amenaza la visión.

Por eso el principal objetivo de esta tesis ha sido determinar el comportamiento de la retinopatía diabética en los pacientes diabéticos tipo 1 de nuestro sector sanitario, tanto en lo que respecta a sus factores de riesgo, su comportamiento clínico y la neurodegeneración, y valorar si existen diferencias con la retinopatía en los pacientes con DM2.

En este trabajo se presenta un estudio prospectivo basado en los datos recogidos de 15.396 pacientes con DM, que representan el 86.53% del total de pacientes con DM de nuestra área de referencia (de los cuales 366 pacientes son pacientes con DM1 y 15.030 son pacientes con DM2).

En nuestros resultados observamos que la incidencia de cualquier RD y de la retinopatía diabética que amenaza la visión (STDR) es mayor en pacientes con DM1 que en pacientes con DM2 en 9 años de seguimiento.

Ante estas diferencias, decidimos determinar si nuestro sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas enfocado en pacientes con DM2 (RETIPROGRAM), también es efectivo en nuestra muestra de pacientes con DM1. Sin embargo, los resultados obtenidos indican que puede ser útil para predecir el riesgo de STDR, pero tiene limitaciones para predecir el riesgo de cualquier RD.

Es importante tratar de determinar con mayor precisión qué factores de riesgo de RD diferencian a los pacientes con DM1 o DM2, de modo que podamos

predecir el riesgo en las etapas iniciales en lugar de tener que esperar a que aparezca la STDR.

Estudios recientes sugieren que la neurodegeneración retiniana en la DM puede preceder a la vasculopatía. Por ello, hemos querido determinar la existencia de diferencias en los parámetros detectados por el ERGm entre los pacientes con DM1 y con DM2, encontrando que la retina de los pacientes con DM1 es funcionalmente más sensible a los cambios de glucosa en sangre, medidos por la hemoglobina glicada (HbA1c), que la retina de los pacientes con DM2.

Es bien conocido que la hiperglucemia crónica es uno de los principales factores de riesgo de la microangiopatía y que puede evaluarse midiendo los niveles de HbA1c. Sin embargo, se continúa observando a pacientes con buenos niveles de HbA1c que continúan desarrollando RD o nefropatía. Por ello, se ha sugerido que la variabilidad glucémica (VG) puede ser otro factor de riesgo que contribuya en el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares como la RD.

En nuestros resultados, la desviación estándar de HbA1c (SD-HbA1c) y el Average Real Variability de HbA1c (ARV-HbA1c) se han relacionado con el desarrollo de RD y de microalbuminuria, convirtiéndose en posibles variables para detectar pacientes con riesgo de desarrollar microangiopatía.

El estudio de estos factores podría conducir a un diagnóstico precoz, a anticiparse a las manifestaciones vasculares de la RD y a realizar un mejor seguimiento y tratamiento.

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

La retinopatia diabètica (RD) és una de les complicacions més freqüents de la diabetis i una de les principals causes de ceguesa en adults en edat laboral.

Hi ha diferències en la incidència i comportament de la RD entre els pacients amb diabetis mellitus 1 (DM1) i diabetis mellitus 2 (DM2), que ens fan suposar que probablement hi ha factors que poden influenciar de manera diferent en ambdós tipus de DM, justificant així, l'estudi i la recerca d'aquests factors que ens permetin intervenir abans que aparegui la retinopatia diabètica que amenaça la visió.

Per això el principal objectiu d'aquesta tesi ha estat determinar el comportament de la retinopatia diabètica en els pacients diabètics tipus 1 del nostre sector sanitari, tant pel que fa als factors de risc, el comportament clínic i la neurodegeneració, i valorar si n'hi ha diferències amb la retinopatia en els pacients amb DM2.

En aquest treball es presenta un estudi prospectiu basat en les dades recollides de 15.396 pacients amb DM, que representen el 86.53% del total de pacients amb DM de la nostra àrea de referència (dels quals 366 pacients són pacients amb DM1 i 15.030 són pacients amb DM2).

En els nostres resultats observem que la incidència de qualsevol RD i de la retinopatia diabètica que amenaça la visió (STDR) és més gran en pacients amb DM1 que en pacients amb DM2 en 9 anys de seguiment.

Davant d'aquestes diferències, decidim determinar si el nostre sistema d'ajuda a la presa de decisions clíniques enfocat a pacients amb DM2 (RETIPROGRAM), també és efectiu a la nostra mostra de pacients amb DM1. Tot i això, els resultats obtinguts indiquen que pot ser útil per predir el risc de STDR, però té limitacions per predir el risc de qualsevol RD.

És important tractar de determinar amb més precisió quins factors de risc de RD diferencien els pacients amb DM1 o DM2, de manera que puguem predir el risc en les etapes inicials en lloc d'haver d'esperar que aparegui la STDR.

Estudis recents suggereixen que la neurodegeneració retiniana a la DM pot precedir la vasculopatia. Per això, hem volgut determinar l'existència de diferències en els paràmetres detectats per l'ERGm entre els pacients amb DM1 i amb DM2, trobant que la retina dels pacients amb DM1 és funcionalment més sensible als canvis de glucosa a la sang, mesurats per la hemoglobina glicada (HbA1c), que la retina dels pacients amb DM2.

És ben conegut que la hiperglucèmia crònica és un dels principals factors de risc de la microangiopatia i que es pot avaluar mesurant els nivells de HbA1c. Tot i això, es continua observant pacients amb bons nivells de HbA1c que continuen desenvolupant RD o nefropatia. Per això, s'ha suggerit que la variabilitat glucèmica (VG) pot ser un altre factor de risc que contribueixi al risc de desenvolupar complicacions microvasculars com ara la RD.

En els nostres resultats, la desviació estàndard d'HbA1c (SD-HbA1c) i l'Average Real Variability d'HbA1c (ARV-HbA1c) s'han relacionat amb el desenvolupament de RD i de microalbuminúria, convertint-se en possibles variables per detectar pacients amb risc de desenvolupar microangiopatia.

L'estudi d'aquests factors podria conduir a un diagnòstic precoç, a anticipar-se a les manifestacions vasculars de la RD i a fer-ne un seguiment i un tractament millor.

SUMMARY OF THE DOCTORAL THESIS

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common complications of diabetes and one of the leading causes of blindness in working-age adults.

There are differences in the incidence and behavior of DR between patients with diabetes mellitus 1 (DM1) and diabetes mellitus 2 (DM2), which make us assume that there are probably factors that can influence differently in both types of DM, thus justifying, the study and search for these factors that allow us to intervene before vision-threatening diabetic retinopathy appears.

For this reason, the main objective of this thesis has been to determine the behavior of diabetic retinopathy in type 1 diabetic patients in our health sector, both with regard to its risk factors, its clinical behavior and neurodegeneration, and to assess whether there are differences with retinopathy in patients with DM2.

This paper presents a prospective study based on data collected from 15,396 patients with DM, representing 86.53% of the total number of patients with DM in our reference area (of which 366 patients are patients with DM1 and 15,030 are patients with DM2).

In our results, we observed that the incidence of any DR and of vision-threatening diabetic retinopathy (STDR) is higher in patients with DM1 than in patients with DM2 at 9 years of follow-up.

Given these differences, we decided to determine if our clinical decision support system focused on patients with DM2 (RETIPROGRAM) is also effective in our sample of patients with DM1. However, the results obtained indicate that it may be useful to predict the risk of STDR, but it has limitations in predicting the risk of any DR.

It is important to try to determine more precisely which DR risk factors differentiate patients with DM1 or DM2, so that we can predict risk in the early stages rather than having to wait for STDR to appear.

Recent studies suggest that retinal neurodegeneration in DM may precede vasculopathy. For this reason, we wanted to determine the existence of differences in the parameters detected by the ERGm between patients with DM1 and DM2, finding that the retina of patients with DM1 is functionally more sensitive to changes in blood glucose, measured by the glycated hemoglobin (HbA1c), which the retina of patients with DM2.

It is well known that chronic hyperglycemia is one of the main risk factors for microangiopathy and that it can be assessed by measuring HbA1c levels. However, patients with good HbA1c levels continue to develop DR or nephropathy. Therefore, it has been suggested that glycemic variability (GV) may be another risk factor that contributes to the risk of developing microvascular complications such as DR.

In our results, the standard deviation of HbA1c (SD-HbA1c) and the Average Real Variability of HbA1c (ARV-HbA1c) have been related to the development of DR and microalbuminuria, becoming possible variables to detect patients at risk of developing microangiopathy.

The study of these factors could lead to an early diagnosis, to anticipate the vascular manifestations of DR and to better monitoring and treatment.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. LA DIABETES MELLITUS

1.1 DEFINICIÓN DE DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa en sangre.

El páncreas sintetiza la insulina, que es la hormona que regula los niveles de glucosa en sangre y permite utilizarla como fuente de energía.

Los factores causales que contribuyen a la hiperglicemia son: la insuficiente secreción de insulina, la disminución de su utilización o ambas.

La presencia de glucosa alta en la sangre, a largo plazo, puede provocar la aparición de complicaciones vasculares en distintos órganos, entre ellas, la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica, siendo las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la neuropatía o la nefropatía diabética, las más frecuentes y las que ocasionan mayor morbilidad además de una importante repercusión económica para el sistema sanitario.

1.2. CLASIFICACIÓN

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales(1,2):

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): debido a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta o casi completa de la insulina, incluyendo en esta categoría la diabetes autoinmune latente de la edad adulta. Por lo general se diagnostica en niños y adultos jóvenes, pero puede aparecer a cualquier edad. Requiere el uso de insulina para sobrevivir.

Diabetes tipo 2 (DM2): debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina por las células β frecuentemente asociada a una resistencia a la insulina, donde las células del cuerpo dejan de responder adecuadamente a la insulina generando como resultado una hiperglucemia. Es

el tipo más frecuente y suele aparecer a partir de la tercera década de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad.

Diabetes mellitus gestacional (DMG): diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.

Diabetes debida a otras causas: por ejemplo, defectos genéticos en la función de las células beta (MODY) o en la acción de la insulina, defectos del páncreas exocrino (fibrosis quística) o producida por sustancias químicas o medicamentos (tratamientos contra el VIH, o tras trasplante de órganos).

1.3 IMPACTO GLOBAL

La DM es una enfermedad crónica considerada como una emergencia de salud cuya prevalencia crece de forma exponencial a nivel mundial en el siglo XXI.

La Federación Internacional de la Diabetes (FID) ha estimado la prevalencia mundial de la diabetes en 537 millones de personas afectadas de entre 20 y 79 años en el año 2021, en comparación a los 151 millones de afectados en el año 2000. Además, se estima que esta cifra aumente a 643 millones en el año 2030 y aumente a 783 millones en el año 2045(3,4).

Se cree que este incremento se debe al crecimiento de la población, al envejecimiento, a la obesidad y al estilo de vida sedentaria.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019, la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de defunciones(5).

La diabetes se encuentra dentro de las 10 principales causas de muerte en el mundo y se estima que en el 2030 será la séptima causa de mortalidad en el mundo.

Se trata de uno de los desafíos sanitarios de mayor crecimiento del siglo XXI por lo que se han ido desarrollando programas de salud para disminuir su impacto en la sociedad.

1.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la **figura 1** se resumen los criterios diagnósticos modificados para la DM. Se precisa presentar uno de los siguientes puntos:

- Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) mayor o igual de 6.5%.
- Una determinación de glucemia al azar superior o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día.
- Una determinación de glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. Debe ser en ayunas de al menos 8 horas.
- Una determinación de glucosa superior o igual a 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. (La sobrecarga oral de glucosa debe seguir las normas de la Organización Mundial de la Salud). Por lo general, cada método debe repetirse en un segundo día para realizar el diagnóstico de diabetes(3,6,7).

Figura 1.1 Criterios de diagnóstico modificados para la diabetes¹

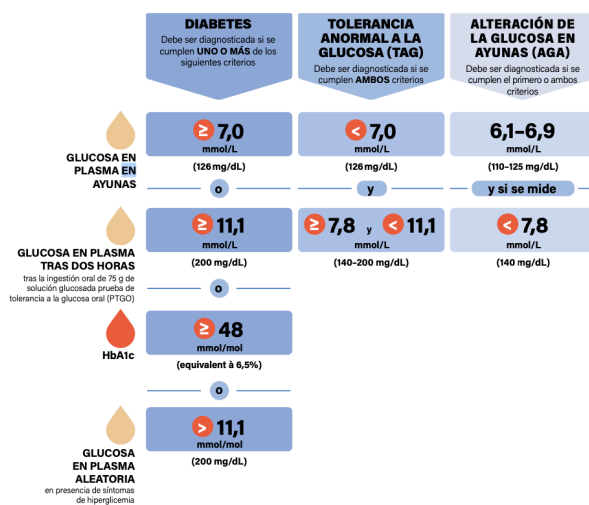


Figura 1. Criterios de diagnóstico modificados para la DM

Fuente: Imagen recuperada del IDF Diabetes Atlas
International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. In: 9a Edición 2019. Brussels, Belgium; 2019.

1.5 REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes puede asociarse con complicaciones agudas que en caso de no tratarse de forma urgente pueden dar lugar a alteraciones importantes, como la precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, coma y riesgo vital.

De la misma forma, la hiperglucemia crónica de la diabetes se suele asociar con daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos: en especial de los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos(8).

La DM altera la estructura de los vasos sanguíneos lesionando tanto los vasos de gran diámetro (la denominada macroangiopatía diabética), como los de pequeño diámetro (microangiopatía diabética).

En cuanto a la macroangiopatía diabética, se produce una reducción de la luz de los vasos y la formación de placas de ateroma en arterias tanto coronarias, periféricas y cerebrales, conduciendo a una disminución del aporte sanguíneo a los diferentes órganos, siendo el corazón, las extremidades inferiores y el cerebro, los órganos que se afectan mayoritariamente por este mecanismo.

Como consecuencia de este fenómeno, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de presentar cardiopatía isquémica, accidentes vasculares cerebrales (AVC) o isquemia de extremidades en comparación con la población sana, constituyendo una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes (al menos el 65% de los diabéticos muere con alguna forma de enfermedad cardíaca o cerebrovascular, y la frecuencia de muerte cardiovascular en adultos diabéticos es 2 a 4 veces mayor que en pacientes no diabéticos)(9,10).

En cuanto a la microangiopatía diabética, se acaba produciendo daño de la membrana basal vascular y aumento de la permeabilidad vascular produciendo lesión de los tejidos diana del organismo, determinando la aparición de áreas isquémicas que comportarán la disfunción de estos órganos.

La retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabética, son las complicaciones más frecuentes por esta afectación microvascular.

1.6. MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la DM es el control estricto de las cifras de glucosa en sangre. La monitorización de los niveles de glucosa en sangre se realiza mediante la medición instantánea y repetida de las cifras de glucemia capilar mediante dispositivos electrónicos como por ejemplo los glucómetros y en la determinación de los niveles de HbA1c en sangre, que indican el estado glucémico del paciente en los últimos 3 meses.

Existen múltiples fármacos que se utilizan para controlar los niveles de glucosa en sangre como los alfa-glucosidasas, los secretagogos de insulina, las hormonas incretinas, etc. Pero el tratamiento más utilizado y eficaz, sobre todo en el caso de la DM1, es la insulina recombinante humana, en cualquiera de sus distintas presentaciones.

Actualmente los sistemas de infusión continua subcutánea de insulina (ICSI), permiten la administración continua de la insulina, y a una frecuencia y velocidad de infusión determinada, además de poder administrar dosis adicionales postprandiales según las necesidades del paciente. Este dispositivo ha demostrado ser efectivo en la DM1, disminuyendo la frecuencia y la severidad de los eventos hipoglucémicos y favoreciendo la libertad y flexibilidad en el estilo de vida(11).

1.7 VARIABILIDAD GLUCÉMICA

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la RD es el mal control glucémico y la principal herramienta para evaluar este control glucémico es la HbA1c(12).

La HbA1c o hemoglobina glucosilada resulta de la unión de la hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno) a la glucosa y refleja la media de los niveles de glucosa en sangre en los últimos 3 meses, por lo que una vez hecho el diagnóstico de diabetes se utiliza como indicador de referencia

validado para evaluar el grado de control glucémico, la respuesta al tratamiento y predecir el riesgo de desarrollo de complicaciones a mediano y largo plazo.

Sin embargo, este marcador no refleja las fluctuaciones de la glucosa a lo largo del día, o entre días, las hipoglucemias ni las hiperglucemias postprandiales, que se han relacionado con complicaciones microvasculares o macrovasculares(13).

La variabilidad glicémica (VG) se define como la medida de las fluctuaciones agudas de la glucosa en sangre en un periodo determinado de tiempo, incluyéndose los periodos de hipoglucemia y los aumentos postprandiales(14).

Algunos autores dividen la VG en dos categorías: La VG a corto plazo, que representa las fluctuaciones de glucosa a lo largo del día y entre días; y la VG a largo plazo, que se basa en la fluctuación de glucosa determinada en un periodo de tiempo más largo y que normalmente involucra a la hemoglobina glucosilada, la cual es objeto de nuestro estudio(14,15).

Existe una creciente evidencia que relaciona la VG con el aumento del riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares(16,17) y muy pocos trabajos que estudien su relación en DM1, por ello uno de los objetivos de este trabajo fue evaluar la relación de la VG a largo plazo en el desarrollo de RD y nefropatía diabética en nuestra población de pacientes con DM1.

2. LA RETINA

2.1 ASPECTOS GENERALES

La retina es el tejido nervioso del globo ocular que se encarga de la visión. Se trata de un tejido neural que presenta una estructura compleja, multiestratificada y esta compuesta por diferentes tipos de células, las cuales permiten el proceso de la fototransducción.

Se desarrolla a partir del neuroectodermo y recubre la parte interna del globo ocular desde su inserción anterior (ora serrata) hasta el nervio óptico. Consta de 2 partes: la retina fotosensible, que se encuentra por detrás de la ora serrata y la retina no fotosensible, el área situada por delante de la ora serrata y que recubre la cara posterior del cuerpo ciliar y del iris(18). En la **figura 2** podemos ver la localización de la retina y de algunas estructuras del ojo.

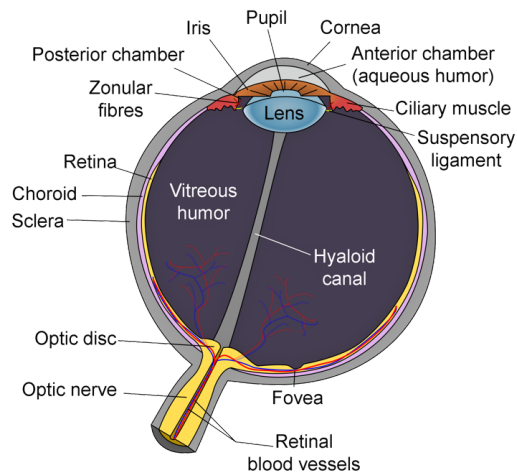


Figura 2. Estructuras anatómicas del ojo

Fuente: Soerfm, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

Topográficamente también la podemos dividir en: retina central o zona macular (encargada de la visión central), retina ecuatorial y retina periférica (encargadas de la visión periférica)(19).

2.2 LA MÁCULA

La mácula es el área central de la retina, mide 5-6 mm de diámetro y se encuentra delimitada verticalmente por las dos arcadas vasculares temporales.

Se localiza a nivel temporal en relación con el nervio óptico y su parte central se denomina fovea, que engloba un área de 1,5 mm aproximadamente y se caracteriza por ser la zona donde existe una mejor agudeza visual. En la **figura 3** se muestran las diferentes partes de la mácula.

Es la parte más importante de la retina, ya que en ella reside la visión central, la visión del detalle, la visión del movimiento. También permite ver con claridad los objetos pequeños y observar los detalles, distinguir el movimiento y los colores.

Existen varias enfermedades que pueden afectar a la mácula, como la diabetes, por lo que continúa siendo objeto de estudio dada su importancia funcional.

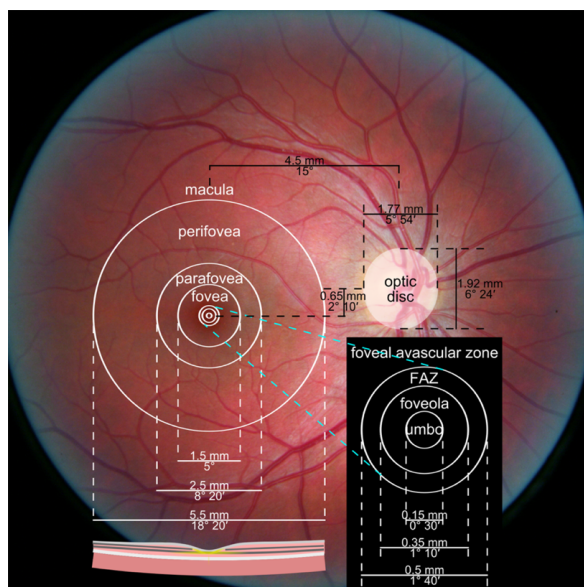


Figura 3. Anatomía de la mácula

Fuente: Hope D, CC BY 2.0 <https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:Macula.svg>, vía Wikimedia Commons

3. LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

3.1 ASPECTOS GENERALES

La retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) representan dos de las complicaciones más temidas de la diabetes y uno de los problemas de mayor trascendencia sociosanitaria, ya que, pese a todos los avances experimentados en estos últimos años, se continúa considerando a la diabetes mellitus como una de las causas más frecuentes de ceguera y discapacidad visual severa de la población en edad laboral activa del mundo occidental, con consecuencias devastadoras personales y socioeconómicas, a pesar de que se puede prevenir y tratar.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor del 5% de la ceguera global se debe a la RD. De entre las causas de esta disminución de visión, la más importante y que afecta a un mayor número de personas, es el EMD, que es más frecuente en pacientes con DM2. Sin embargo, la causa responsable de las pérdidas visuales más graves es la retinopatía diabética proliferativa (RDP), que afecta con mayor frecuencia a los pacientes con DM1(11).

3.2 INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Existen diferentes estudios acerca de la prevalencia e incidencia de la RD y del EMD, existiendo grandes diferencias en sus resultados.

Las distintas clasificaciones y criterios diagnósticos, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en las muestras en cuanto a edad, duración y gravedad de la DM, las diferencias étnicas, la situación socioeconómica y el avance en los cuidados y tratamiento del paciente diabético, son algunos de los factores que producen estas grandes diferencias de resultados. Por ello, estos estudios no deben generalizarse y puede que no reflejen la situación actual si ha pasado mas de 10 años(20).

En general, la prevalencia de algún grado de RD entre pacientes con DM se estima en torno al 25%, y la del EMD, entre el 2 y el 10%, mientras que la incidencia anual de la RD oscila entre el 2,2 y el 12,7%, y la progresión anual hacia la RD que amenaza la visión (STDR) oscila entre el 3,4 y el 12,3%(3).

Se estima que el 15% de los pacientes presentaran EMD a partir de los 15 años de evolución de la DM, y que más del 90% presentaran algún grado de RD, a partir de los 20 años de evolución, siendo la RD y el EMD directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad.

3.3 FACTORES DE RIESGO

La etiopatogenia de la RD es multifactorial y muy compleja y esta modulada por varios factores de riesgo.

Los principales factores de riesgo que más influyen en la aparición de la RD y del EMD se pueden dividir en modificables y no modificables.

Los factores no modificables son:

Tiempo de evolución de la diabetes:

Es el principal factor de riesgo. Existen múltiples estudios que relacionan la aparición de la RD con los años de evolución de la DM.

En el estudio WESDR se detectó una prevalencia del 99% de pacientes con algún grado de RD a los 20 años de la enfermedad, y una incidencia del 96% de RD en el seguimiento de 14 años de estos pacientes, siendo la tasa de progresión a RD del 86% y la progresión a RDP del 37%(21).

En un metaanálisis de 35 estudios sobre prevalencia y factores de riesgo asociados a la RD (Yau 2012) se observa que la prevalencia para cualquier tipo de RD aumenta del 21,1% en pacientes con menos de 10 años de evolución de la diabetes, al 76,3% en pacientes con más de 20 años de evolución(22).

Por tanto, observamos una gran asociación entre años de evolución de la diabetes y la RD, sobre todo a partir de los 10 años de evolución de la enfermedad.

Edad:

La edad es un factor de riesgo no modificable relacionado con la RD y el EMD, seguramente debido a que con el transcurso de los años se adquieren otros factores de riesgo que pueden favorecer su aparición, por lo que no queda claro si realmente se trata de un factor independiente.

Se ha observado en algún estudio que la retinopatía aparece antes en los pacientes que han iniciado la DM antes de la pubertad, favoreciendo también la presentación de formas más graves, en comparación a los que la inician en la edad adulta(23).

Tipo de diabetes:

Diversos estudios han encontrado que la prevalencia de RD es superior en DM1 que en DM2 y que los pacientes tratados con insulina tienen una prevalencia de RD superior a los tratados con hipoglucemiantes orales o con dieta. A pesar de ello, al ser más prevalente la DM2, la RD asociada a DM2 continúa siendo más frecuente(24,25).

Los factores modificables son:

Control glucémico:

Durante muchos años se ha estudiado el efecto del buen control glucémico en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes, por ser la hiperglucemia crónica consecuencia directa de estas complicaciones.

Un mal control glucémico llevará a la progresión de formas más severas de la enfermedad y a la posible afectación multisistémica como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. Varios estudios recientes avalan la relación del control metabólico tanto con la aparición como con

la progresión de la retinopatía diabética, y la utilidad de la HbA1c para medir dicho control, recomendándose una HbA1c de alrededor del 7% para prevenir y evitar la progresión de la RD.

En varias revisiones sistemáticas de estudios que comparan el tratamiento convencional con el tratamiento intensivo, se concluye que con el tratamiento intensivo y por tanto la mejora del control de la glucemia, parece haber una mejora de las complicaciones microvasculares y por tanto una reducción de la incidencia de la RD y del EMD(22,26–29).

Control de la tensión arterial (TA):

El control de la TA es otro de los factores a tener en cuenta en la prevención de las complicaciones microvasculares, recomendándose una presión arterial menor de 140/90.

La mayoría de las revisiones sistemáticas que estudian esta asociación apoyan que el control estricto de la TA en pacientes con HTA y DM, consiguen una reducción clínicamente significativa en la aparición y progresión de la RD y del EMD(22,30,31).

Control del perfil lipídico:

Respecto al control lipídico se ha asociado que un buen control lipídico ayuda a la prevención de las complicaciones macrovasculares, pero a nivel microvascular esta asociación es más dudosa, sobretodo en la RD y el EMD.

Existen varios estudios en los que no se ha encontrado relación significativa entre dislipemia y RD, entendiéndose por dislipemia valores de colesterol superiores o iguales a 220 mg/dl, HDL menor de 35 mg/dl o triglicéridos superior a 150 mg/dl(32–34).

Por otro lado, existen estudios donde se ha encontrado una asociación entre la dislipemia y la aparición de exudados duros⁽³⁵⁾ y en algún estudio su asociación directa con cualquier RD⁽³⁶⁾.

Por tanto, parece existir una relación entre los niveles de lípidos en sangre y el número de exudados duros que aparecen, pero existen dudas sobre la relación directa con la RD, a pesar de que algún estudio la afirma.

Embarazo:

Existe cierta controversia en considerar el embarazo como un factor de riesgo, a pesar de que muchos estudios han detectado progresión en la aparición y en el desarrollo de la RD.

En el estudio de Axer-Siegel en 1996 donde se estudiaron a 65 pacientes embarazadas se detectó la aparición de alguna forma de RD en el 26% de las pacientes aún no diagnosticadas de RD y una progresión de la RD durante el embarazo en el 77.5% de las pacientes ya diagnosticadas de RD⁽³⁷⁾.

Por tanto, a pesar de la variabilidad de resultados de los diferentes estudios se debe promover el buen control metabólico en todas las pacientes embarazadas con DM.

Nefropatía:

La DM con el tiempo acaba produciendo lesiones a nivel de la microvasculatura renal, haciendo que los riñones excreten proteínas en orina, por ello la detección de albúmina en orina (microalbuminuria) es considerada como un marcador de daño renal. Otro parámetro importante para tener en cuenta es la medición de la creatinina en sangre que guarda relación con la función del filtrado glomerular.

La nefropatía diabética (ND) y la RD son complicaciones microvasculares derivadas de la DM, lo que nos puede hacer suponer que comparten los mismos factores de riesgo y mecanismos de afectación tisular.

La mayoría de los estudios que se han realizado concluyen que existe relación entre la RD y el aumento de la microalbuminuria o disminución del filtrado glomerular(38–40).

El control estricto de los principales factores de riesgo modificables como la glucemia, la tensión arterial y el perfil lipídico junto con el cribado sistemático de la población diabética pueden retrasar la aparición de la retinopatía diabética y el edema macular.

3.4 MANIFESTACIONES DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Aunque la mayoría de las anomalías que aparecen en la RD no son patognomónicas, su distribución y el contexto clínico en que se presentan permiten su fácil reconocimiento.

La RD se puede dividir en dos fases distintas:

RD no proliferativa:

Donde predominan los signos oftalmoscópicos que se asocian a un aumento de la permeabilidad vascular y en menor medida, otros que se asocian a fenómenos vasculares obstructivos.

- Microaneurismas

Los microaneurismas son dilataciones saculares de la pared de los capilares y suelen ser la primera manifestación oftalmoscópica de la RD. Se presentan como puntos rojos intrarretinianos que se suelen localizar en el polo posterior y en la zona temporal de la mácula.

- Hemorragias intrarretinianas

Las hemorragias intrarretinianas se producen por la rotura de los microaneurismas, por la extravasación de los capilares o por alteraciones microvasculares intrarretinianas. Se presentan en forma de manchas rojas y redondeadas cuando se sitúan en capas más profundas o en forma de llamas o manchas alargadas cuando se localizan en capas más superficiales. A mayor número de hemorragias mayor gravedad de la RD.

- Exudados duros

Los exudados duros o lipídicos se presentan como depósitos blancos amarillentos que representan depósitos extracelulares de lípidos y lipoproteínas que se escapan a través de los vasos sanguíneos debido a alteraciones en la permeabilidad vascular.

Los exudados duros se asocian más con la gravedad del edema macular que con el riesgo de progresión de la RD.

- Exudados blandos

Los exudados blandos o algodinosos se presentan como manchas blancas ovaladas y son el resultado de microinfartos a nivel de la capa de fibras nerviosas como consecuencia de oclusiones súbitas de las arteriolas precapilares, conduciendo a zonas de isquemia focal y acúmulo de detritos axoplasmáticos.

En la **figura 4** señalamos las principales lesiones por aumento de la permeabilidad vascular.

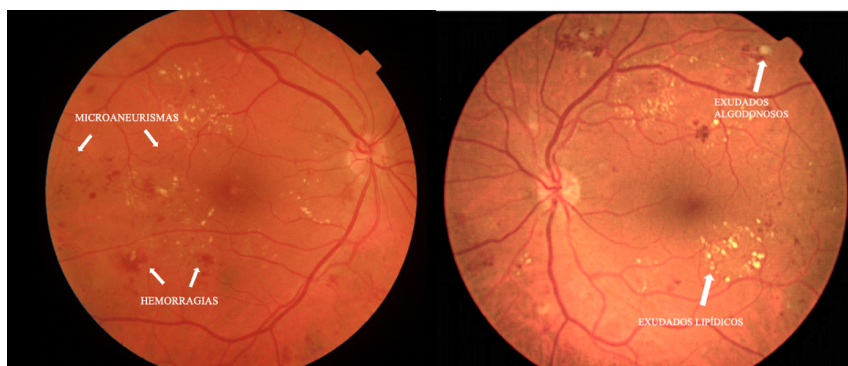


Figura 4: Lesiones por aumento de permeabilidad vascular

Fuente: Imagen de elaboración propia

- Anomalías vasculares

Las anomalías vasculares pueden ser arteriales o venosas y pueden coexistir ambas. Dentro de estas, la más frecuente es el arrosamiento venoso, donde las vénulas de la retina presentan un calibre irregular alternando zonas sucesivas de estrechamiento y dilatación. Otras anomalías vasculares menos frecuentes son las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR), que aparecen por la isquemia focal en forma de capilares telangiectásicos con permeabilidad alterada que conectan dos vénulas en forma de asa(41).

En la **figura 5** ilustramos estas 2 anomalías vasculares, que constituyen indicadores fiables de la progresión de la RD hacia formas proliferativas, ya que sugieren una neovascularización presente o inminente.

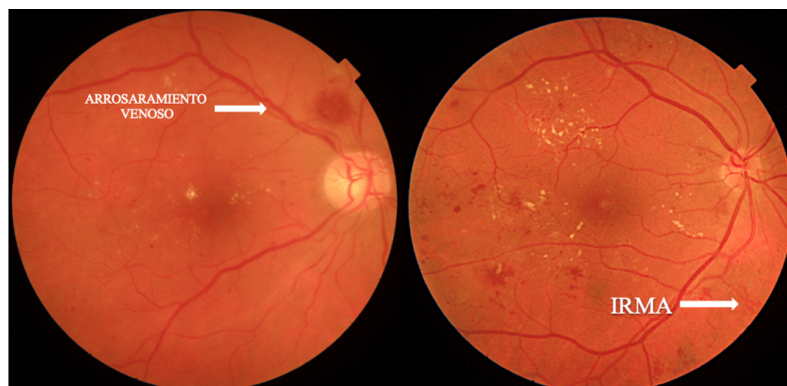


Figura 5: Lesiones por aumento de permeabilidad vascular

Fuente: Imagen de elaboración propia

RD Proliferativa:

En la que predominaran signos asociados a fenómenos de isquemia y neovascularización.

- Neovasos.
- Proliferación fibrosa.
- Hemorragias.
- Desprendimiento de retina.

La isquemia generada por el avance de la retinopatía diabética junto con el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) dan lugar al crecimiento de neovasos a nivel papilar o extrapapilar en los límites de las zonas no perfundidas. En fases avanzadas de la enfermedad se asocian a tejido fibroso de soporte generando proliferaciones fibrovasculares, las cuales pueden contraerse y generar complicaciones como hemorragia subhialoidea o vítrea y el desprendimiento de retina traccional (DRT)(42).

Algunos de estos signos se ilustran en las siguientes imágenes (**figuras 6,7 y 8**):

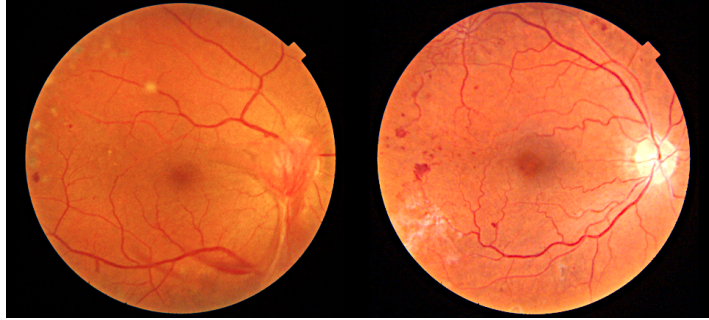


Figura 6: Neovascularización papilar y extrapapilar

Fuente: Imagen de elaboración propia

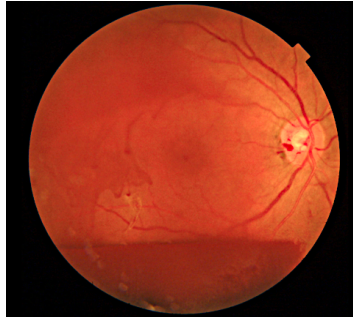


Figura 7: Hemorragia subhialoidea

Fuente: Imagen de elaboración propia

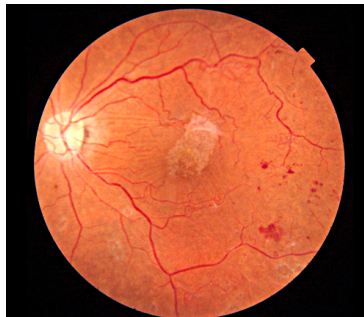


Figura 8: Proliferación fibrovascular

Fuente: Imagen de elaboración propia

Edema macular diabético (EMD):

El edema macular diabético (EMD) constituye la principal causa de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética (RD). Se caracteriza por una acumulación de fluido exudativo a nivel de la mácula, lo que lleva a un engrosamiento de ésta. Secundariamente al aumento del VEGF, se produce una alteración de la barrera hematorretiniana que da lugar a una hiperpermeabilidad y el consecuente edema macular (**figura 9**).

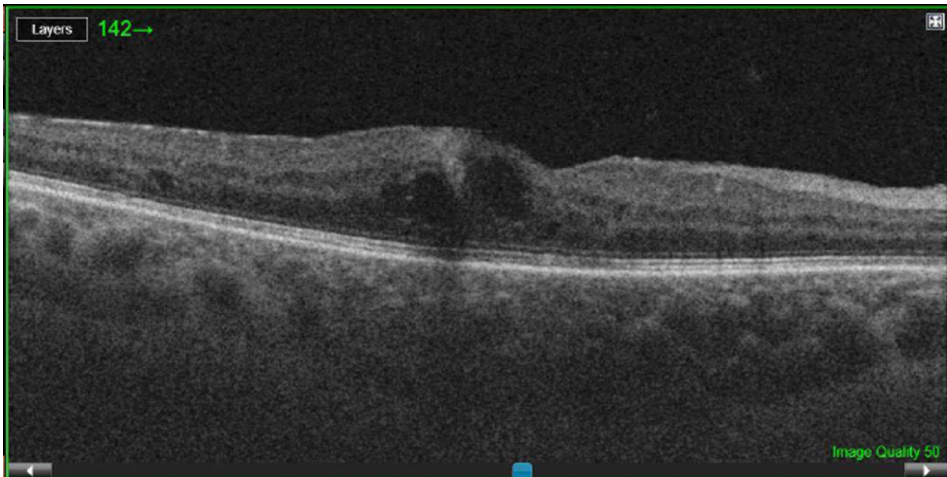


Figura 9: Edema macular diabético

Fuente: Imagen de elaboración propia

3.5 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Existen varias clasificaciones de la RD con las que podemos valorar la gravedad o riesgo de progresión de la RD. Actualmente la clasificación con mayor valor científico y considerada como patrón Gold standard de las clasificaciones es la escala establecida por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), sin embargo, debido a su complejidad y al excesivo número de niveles, es poco utilizada en la práctica habitual(43).

NIVELES	HALLAZGOS EN EL FONDO DE OJO
Nivel 10 No retinopatía	No microaneurismas
Nivel 14 Y 15 No retinopatía	Nivel 14 Exudados blandos aislados, AMIR. No microaneurismas Nivel 15 Hemorragias aisladas. No microaneurismas
Nivel 20 Retinopatía leve	Solo microaneurismas
Nivel 35 Retinopatía leve	Microaneurismas y además uno o más de los siguientes signos, en un cuadrante: - Bucles venosos - Exudados blandos aislados, AMIR - Hemorragias retinianas
Nivel 43 Retinopatía moderada	Hemorragias y microaneurismas moderadas en cuatro cuadrantes o AMIR en 1 a 3 cuadrantes
Nivel 47 Retinopatía moderada-severa	Mismos signos que nivel 43 y uno de los siguientes: - AMIR en 4 cuadrantes - Hemorragias y micraneurismas severas en 2-3 cuadrantes - Bucles venosos en 1 cuadrante
Nivel 53 A-D Retinopatía severa	Signos del nivel 47 y uno o más de los siguientes: - Hemorragias severas en los 4 cuadrantes - AMIR moderados en 1 cuadrante - Bucles venosos en 2 o 3 cuadrante
Nivel 53 E Retinopatía muy severa	
Niveles 61,65 Retinopatía proliferativa leve	Presencia de neovasos en la papila o en cualquier lugar de la retina
Niveles 71,75 Retinopatía proliferativa de alto riesgo	Presencia de neovasos en la papila o en la retina asociado a la presencia de hemorragia en el vítreo
Niveles 81,85 Retinopatía proliferativa avanzada	Fondo de ojo oscuro. No se puede visualizar

Tabla 1: Clasificación de la RD en niveles del ETDRS

Fuente: Tabla de elaboración propia basada en la clasificación del ETDRS de la RD

Por este motivo el Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG), en el año 2002, propuso una nueva clasificación para la RD, la Escala Internacional de Severidad de la RD, que esta basada en los resultados del ETDRS, es menos compleja y más utilizada en la práctica clínica(44).

GRADO	HALLAZGOS EN EL FONDO DE OJO
Ausencia retinopatía	Sin alteraciones
RD no proliferativa leve	Presencia de microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos y arrosariamiento venoso en solo un cuadrante
RD no proliferativa severa	Microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias intrarretinianas severas en cada uno de los 4 cuadrantes - Arrosariamiento venoso en 2 o más cuadrantes - AMIR en un cuadrante o más
RD no proliferativa muy severa	Microaneurismas junto al menos 2 de los hallazgos anteriores
RD proliferativa	Neovascularización y/o hemorragia vítrea y/o prerretiniana

Tabla 2: Clasificación Internacional de severidad de la RD según GDRPG

Fuente: Tabla de elaboración propia basada en la clasificación del severidad de RD según GDRPG

Las **tablas 1 y 2** nos describen las principales clasificaciones de la RD y los principales signos que encontramos en el fondo de ojo, quedando ilustradas en las siguientes imágenes (**figura 10-14**).



Figura 10: Fondo de ojo normal sin RD

Fuente: Imagen de elaboración propia

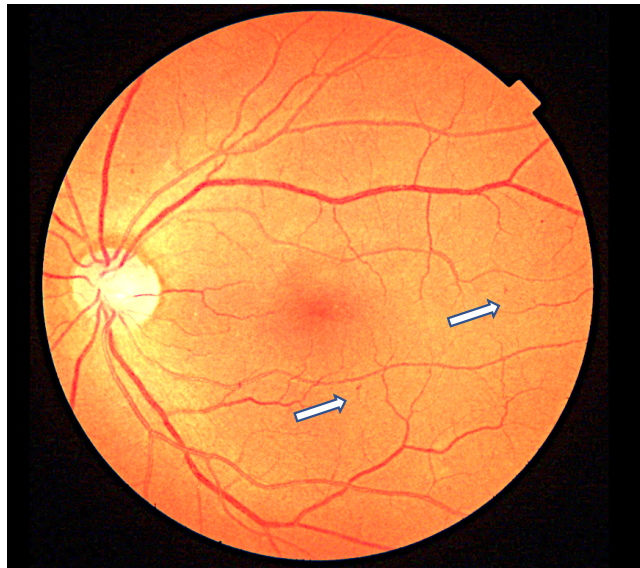


Figura 11: Retinopatía diabética leve

Fuente: Imagen de elaboración propia



Figura 12: Retinopatía diabética moderada

Fuente: Imagen de elaboración propia

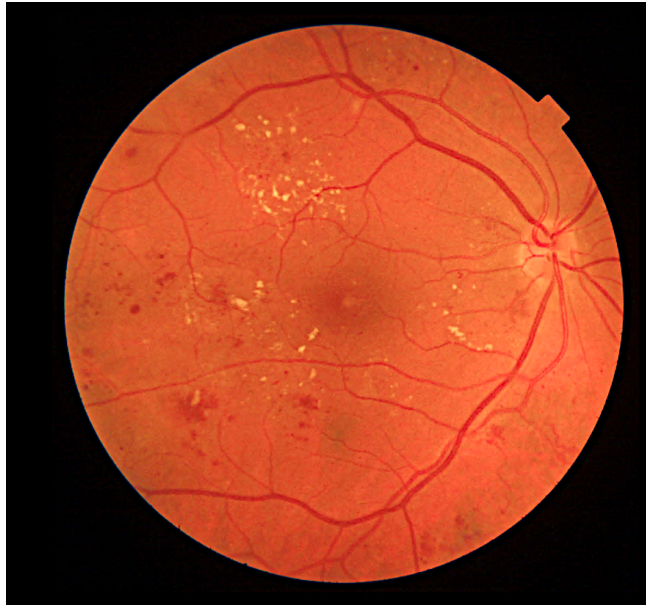


Figura 13: Retinopatía diabética severa

Fuente: Imagen de elaboración propia



Figura 14: Retinopatía diabética proliferativa

Fuente: Imagen de elaboración propia

3.6 CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El EMD puede aparecer en cualquier fase de la retinopatía, aunque suele hacerlo más frecuentemente en fases avanzadas de la enfermedad.

Las clasificaciones del EMD se han ido actualizando a medida que se han ido incorporando técnicas diagnósticas más recientes, como la angiografía fluoresceínica (AGF) y la tomografía óptica computarizada (OCT). Las diferentes clasificaciones quedan resumidas en las **tablas 3 a 7**:

EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO	Engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la mácula.
	Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la mácula asociados a un engrosamiento.
	Engrosamiento retiniano de tamaño igual o superior a un área de disco, parte del cual se encuentra a un área de disco de distancia del centro de la mácula.

Tabla 3: Clasificación del EMD clínicamente significativo por el ETRS

Fuente: Tabla modificada de la clasificación del EMD rescatada de la Tesis de la Dra. Sofia de la Riva, Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopaía diabética (2017)

EMD aparentemente ausente		No hay engrosamiento retiniano aparente ni exudados duros en polo posterior.
EMD aparentemente presente		Engrosamiento retiniano aparente o exudados duros en polo posterior.
EMD presente	LEVE	Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior distantes del centro de la mácula.
	MODERADO	Engrosamiento retiniano o exudados duros cercanos al centro de la mácula, pero sin afectar al centro.
	SEVERO	Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula.

Tabla 4: Clasificación clínica Internacional del GDRP

Fuente: Tabla modificada de la clasificación del EMD rescatada de la Tesis de la Dra. Sofia de la Riva, Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopaía diabética (2017)

No EMD	No hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en la mácula.
EMD que no involucra al centro	Engrosamiento retiniano que no involucra al área de 1mm de diámetro centrado en la mácula.
EMD que involucra al centro	Engrosamiento retiniano que involucra al área de 1 mm de diámetro centrado en la mácula.

Tabla 5: Clasificación clínica Internacional del Council of Ophthalmology

Fuente: Tabla modificada de la clasificación del EMD rescatada de la Tesis de la Dra. Sofia de la Riva, Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopaía diabética (2017)

EMD focal	Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas o Área de difusión asociada a microaneurismas >67%.
EMD multifocal	Varias áreas de difusión local.
EMD difuso	Área de fluorescencia de difusión tardía >2 diámetros de disco (DD) con afectación foveal o Área de difusión asociada a microaneurismas > 33%.
EMD mixto	Coexistencia de EMD focal y difuso.

Tabla 6: Clasificación angiográfica del EMD

Fuente: Tabla modificada recogida de la Tesis del Dr. Alvaro Casado Blanco (2020), Análisis epidemiológica, tomográfico y genético del engrosamiento retiniano en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Según la morfología	E1: Engrosamiento simple que afecta las capas internas de la retina. E2a: de 2 a 4 pequeños quistes. E2b: Configuración petaloide o quiste central único grande. E2c: Coalescencia de varios quistes, degeneración retiniana quística. E3: Desprendimiento del neuroepitelio aislado o asociado a engrosamiento simple o quístico.
Según la tracción Epirretiniana	T0: Ausencia de hiperreflectividad epirretiniana. T1: Línea continua hiperreflectiva plana sin distorsión evidente de la retina. T2: Línea continua hiperreflectiva plana con distorsión evidente de la retina. T3: Tracción oblicua o anteroposterior de la mácula.

Tabla 7: Clasificación del EMD basada en OCT

Fuente: Tabla modificada recogida de la Tesis del Dr. Alvaro Casado Blanco (2020), Análisis epidemiológica, tomográfico y genético del engrosamiento retiniano en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

3.7 PRUEBAS EXPLORATORIAS

Retinografía:

Prueba diagnóstica, que mediante el uso de un instrumento óptico especial denominado retinógrafo, nos permite realizar fotografías en color de la retina o fondo de ojo. Puede realizarse en condiciones midriáticas o no midriáticas.

Durante muchos años, ha sido el instrumento principal para evaluar la retinopatía diabética y las alteraciones del polo posterior, requiriendo la realización de múltiples fotos en los diferentes campos de la retina para establecer el grado de severidad de la retinopatía y de otras alteraciones.

Recientemente, los nuevos retinógrafos de campo amplio o ultra amplio permiten obtener imágenes de todos los campos del ETDRS e incluso ir más allá, de forma no cruenta y en menos tiempo (**figura 15**).

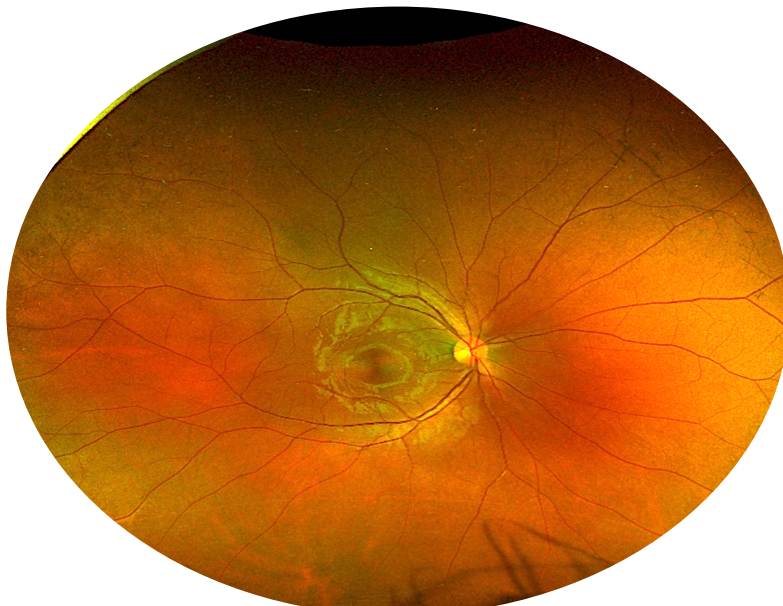


Figura 15: Retinografía de campo amplio

Fuente: Imagen de elaboración propia cedida por Dra. Najjari (HUAUV)

Angiografía Fluoresceínica (AGF):

Se trata de una técnica diagnóstica en la que obtenemos fotografías digitales de la retina tras la inyección endovenosa de un colorante, permitiéndonos analizar en directo la circulación sanguínea de la retina y detectar diferentes enfermedades o alteraciones de la retina.

La AGF ha sido clave en la tipificación del edema macular y en la identificación de las zonas de neovascularización, sin embargo, al ser una técnica invasiva su uso se ha reducido mucho con la llegada de las nuevas pruebas diagnósticas como la OCT-A.

A pesar de ello sigue siendo muy importante para estudiar la isquemia periférica, sobretodo la AGF de campo amplio (**figura 16**).

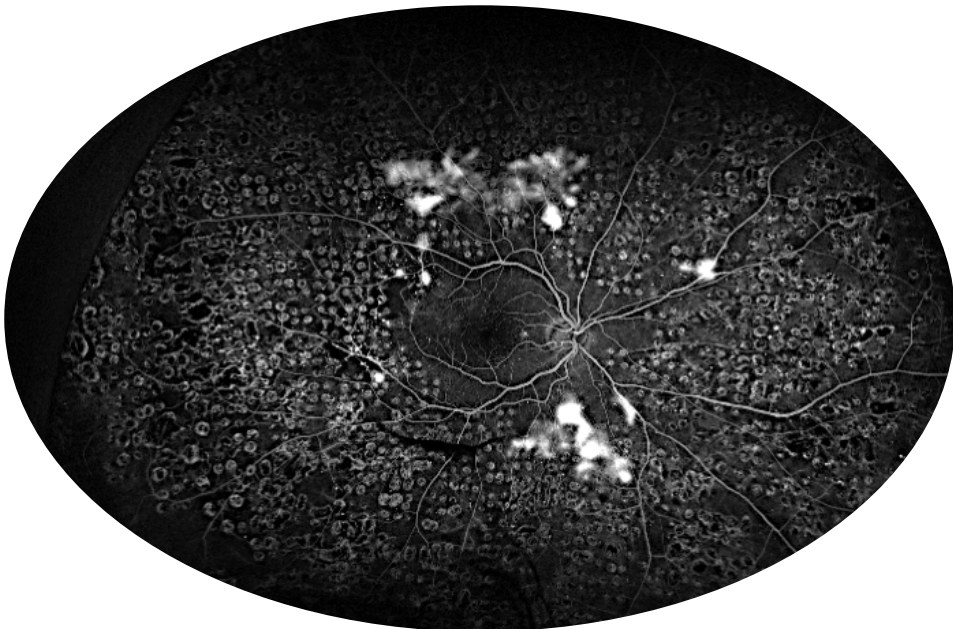


Figura 16: Angiografía de campo amplio en RDP

Fuente: Imagen de elaboración propia cedida por Dra. Najjari (HUAUV)

Tomografía de coherencia óptica (OCT):

La OCT es una prueba diagnóstica rápida y no invasiva que permite, mediante interferometría de baja coherencia, obtener imágenes tomográficas de las diferentes capas de la retina en alta resolución, como podemos observar en la **figura 17**.

Mediante esta prueba podemos analizar el espesor, volumen y superficie del nervio óptico y del polo posterior, detectar múltiples enfermedades, seguir la evolución de distintas patologías y valorar la respuesta al tratamiento.

Se ha convertido en la prueba diagnóstica más importante para el manejo del edema macular diabético, debido a su alta sensibilidad y especificidad, y a su facilidad de realización.

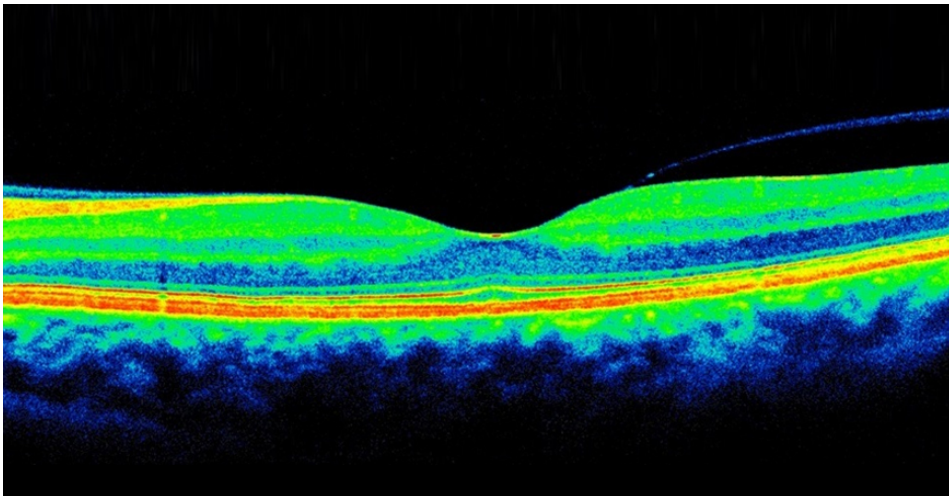


Figura 17: Tomografía de coherencia óptica

Fuente: Imagen de elaboración propia

Angio-OCT (OCT-A):

Es una nueva modalidad de imagen que utiliza la tecnología de la OCT para obtener imágenes de la circulación retiniana sin necesidad de introducir ningún tipo de colorante por vía intravenosa (**figura 18**). Nos proporciona una imagen tridimensional de la red capilar retiniana y de la zona avascular foveal (ZAF),

siendo semejante a la imagen que nos proporciona la AGF, pero sin mostrarnos los tiempos vasculares, tinciones o fugas de colorantes.

Esta nueva técnica destaca por su facilidad de realización y de repetición, y nos es útil para la evaluación de múltiples enfermedades, tales como la RD, trombosis venosas retinianas, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y oclusiones arteriales.

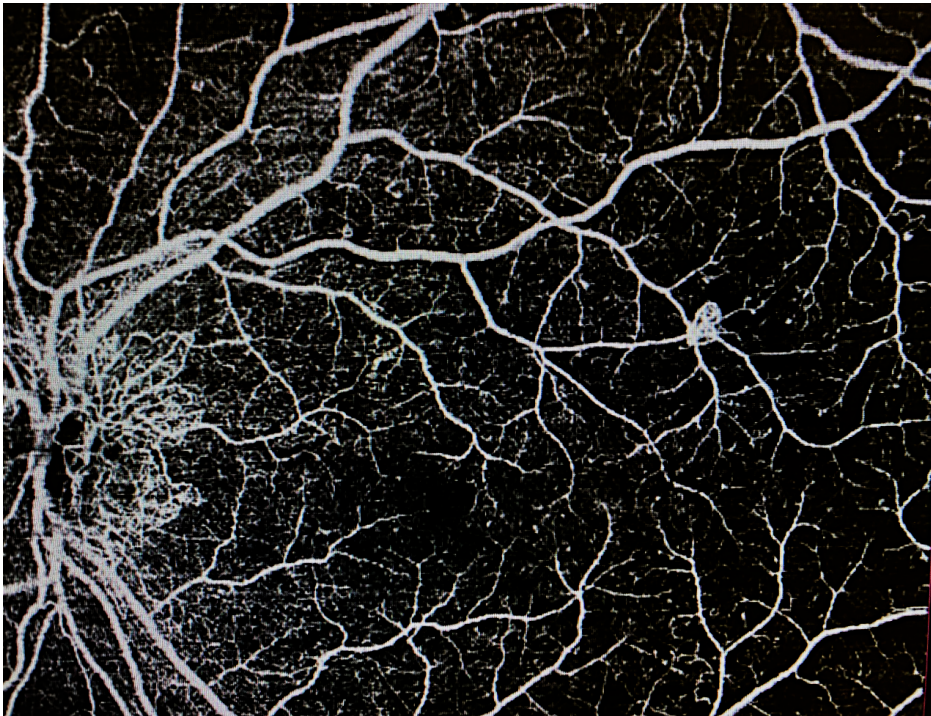


Figura 18: OCT-A en RDP

Fuente: Imagen de elaboración propia

3.8 MANEJO Y CRIBADO

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de baja visión y ceguera en los pacientes con DM1 y DM2. En general, la RD afecta al 30 % de los pacientes con diabetes, el 11 % de los cuáles muestra algún grado de pérdida de visión (STDR) y el 4 % pierde la visión por completo. Sin embargo, la detección temprana a través de pruebas de detección periódicas puede reducir este riesgo hasta en un 95 %(45–48).

La discapacidad visual que produce la RD y el EMD, además de suponer un elevado coste de recursos, supone un impacto significativo en el bienestar, equilibrio psicológico y calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, uno de los principales objetivos de los sistemas sanitarios es la implantación de programas de cribado de la RD y del EMD, con el fin de detectar pacientes no diagnosticados o pacientes diagnosticados susceptibles de tratamiento.

Por este motivo es muy importante que los pacientes con DM sin RD hagan un seguimiento individualizado según sus factores de riesgo. Así, en los pacientes con DM2 bien controlados, el cribado de RD podría alargarse en el tiempo, mientras que en pacientes con DM1 mal controlados se debería realizar un seguimiento más preciso.

Las exploraciones periódicas del fondo de ojo bajo midriasis a toda la población diabética han sido la forma más eficaz de realizar el cribado, pero dada la gran carga asistencial que conlleva se ha requerido el desarrollo de otras alternativas.

Actualmente, la herramienta diagnóstica principal para realizar el cribado de la RD es la retinografía, que es una prueba no invasiva y que no suele requerir midriasis farmacológica, por lo que puede realizarla un técnico especializado.

El momento de la primera exploración depende del tipo de DM. En la DM1, la primera exploración, se debe realizar en los primeros 5 años tras el diagnóstico, mientras que, en la DM2, se debe realizar en el momento del diagnóstico(49,50).

La mayoría de las asociaciones de oftalmología involucradas en pacientes con DM recomiendan que el cribado de la RD debería realizarse de forma anual,

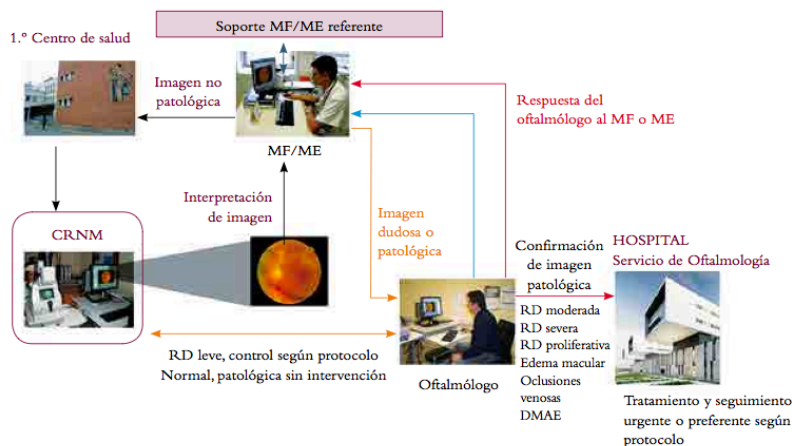
dependiendo del riesgo de progresión a RD, excepto en pacientes con DM1 en los que, tras el diagnóstico de diabetes, si no existe retinopatía, el segundo cribado se puede ampliar a los 5 años, y a partir de esa fecha continuar anualmente(51,52).

A pesar de estas recomendaciones y debido a la alta prevalencia de diabetes en la población, el difícil cumplimiento de las visitas por parte de los pacientes, la obligación de realizar largos desplazamientos a los centros de cribado, etc. el cribado anual es difícil de realizar por lo que se ha sugerido que se puede ampliar a dos años si existe un buen control de la diabetes en pacientes con DM2(51,53). Sin embargo, esta ampliación del cribado podría no ser aplicable en los pacientes con DM1 donde parece que existen diferencias en el comportamiento y en la incidencia de la retinopatía diabética, como observaremos más adelante en uno de nuestros estudios publicados.

Si existen factores de riesgo asociados o se evidencia retinopatía diabética leve se realizará el cribado de forma anual. En el caso de que la retinopatía progrese o se evidencia retinopatía diabética moderada o formas más severas se solicitará una derivación de forma preferente.

El uso de cámaras no midriáticas (CNM) en los centros de salud, nos ha permitido detectar aquellos pacientes con RD que requieren ser remitidos al oftalmólogo para continuar con el estudio o realizar el tratamiento necesario, con el fin de prevenir la posible disminución de visión derivada de la RD.

La valoración de las imágenes obtenidas puede realizarla tanto oftalmólogos como médicos de atención primaria entrenados, que remiten las imágenes patológicas o dudosas, a un oftalmólogo de referencia (teleoftalmología), generalmente, especializado en retina. Este circuito ha demostrado ser muy útil y rentable, con una alta sensibilidad (>80%) y una alta especificidad (>90%), y además ha permitido destinar los recursos disponibles a los pacientes con enfermedad susceptible de tratamiento(54,55). En la **figura 19** se muestra el esquema de este circuito.



CRNM: cámara de retinografía no miótrica; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; ME: médico endocrinólogo; MF: médico de familia; RD: retinopatía diabética.

Figura 19: Circuito de flujo de la retinografía

Fuente: Imagen del circuito de la retinografía rescatada de la Tesis de la Dra. Sofia de la Riva, Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética (2017)

Recientemente se ha sugerido que una personalización del cálculo del riesgo de retinopatía diabética puede ajustar el cribado de cada paciente, con lo que se puede mejorar la asistencia a las consultas y detectar de forma más eficiente a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar retinopatía diabética.

Por ello, se están elaborando programas automatizados y sistemas de ayuda a la toma de decisiones clínicas, basados en Inteligencia artificial y en el *Deep Machine Learning*, con el propósito de realizar el diagnóstico de sospecha y la sugerencia de derivación del paciente.

Un ejemplo de ello es nuestro programa RETIPROGRAM, que permite a partir de una serie de factores de riesgo predecir el riesgo de desarrollar RD y así poder alargar el cribado en aquellos pacientes con menor riesgo de RD y acortarlo en aquellos pacientes con mayor riesgo. Un objetivo de nuestro estudio será verificar la eficacia de este programa en los pacientes con DM1.

3.9 ABORDAJE TERAPÉUTICO

El tratamiento de la RD requiere un abordaje multidisciplinar, siendo la prevención de los factores de riesgo el tratamiento principal. Se ha demostrado que el control intensivo de la diabetes y de sus factores de riesgo con el objetivo de alcanzar niveles casi normoglucémicos previene y/o retrasa la aparición y progresión de la retinopatía diabética, reduce la necesidad de futuros procedimientos quirúrgicos oculares y mejora potencialmente la función visual del paciente(50).

Tradicionalmente el tratamiento de la RD se centraba únicamente en la fotocoagulación con láser, sin embargo, actualmente, debido al mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, disponemos de otras alternativas.

Fotocoagulación con láser:

La fotocoagulación con láser esta indicado para reducir el riesgo de pérdida de visión grave en pacientes con RDP y en algunos pacientes con RDNP grave con alto riesgo de progresión. Ha sido el Gold Standard para el tratamiento del EMD y de la RDP antes de que apareciera la terapia con anti-VEGF.

El objetivo del tratamiento con láser es cicatrizar mediante una quemadura terapéutica el tejido isquémico de la retina, evitando así, la liberación de los mediadores que estimulan la proliferación de los neovasos (**figura 20**).

El tratamiento con láser reduce el riesgo de pérdida de visión moderada o grave en un 50% en pacientes con RD grave no proliferativa o RD proliferativa(56).

La terapia con láser focal en la mácula muestra una efectividad aliviando el edema de la mácula y reduciendo el riesgo de la pérdida visual en un 50%(57).

A pesar del beneficio demostrado, el tratamiento con láser no es inocuo, pueden aparecer efectos adversos como disminución de la sensibilidad al contraste, escotomas paracentrales, disminución del campo visual, fibrosis subretinianas y crecimiento de cicatrices del láser a largo plazo.

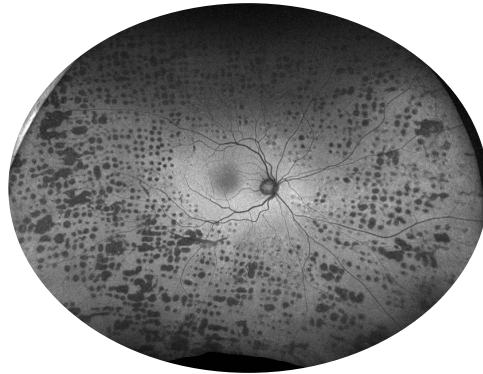


Figura 20: Panfotocoagulación láser

Fuente: Imagen de elaboración propia cedida por Dra. Najjari (HUAU)

Fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF)

La administración intravítrea de los anti-VEGF ha revolucionado el tratamiento de la retinopatía diabética. Estos fármacos bloquean los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) inhibiendo el crecimiento anormal de los vasos y la formación de neovasos.

Son una alternativa a la fotocoagulación con láser panretinal tradicional para algunos pacientes con retinopatía diabética proliferativa y también están indicados como tratamiento de primera línea para la mayoría de los ojos con EMD con afectación del centro foveal y alteración de la agudeza visual, reduciendo así el riesgo de pérdida de visión en estos pacientes. Han demostrado hacer retroceder la enfermedad proliferativa obteniendo resultados de agudeza visual no inferiores o superiores al tratamiento con láser(50).

Uno de los principales inconvenientes de estos fármacos es que tienen una vida media muy corta por lo que se requieren muchas más visitas y tratamientos para controlar la retinopatía, que los que se requieren con la panfotocoagulación retiniana.

Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de ojos con retinopatía diabética son el aflibercept (Eylea ©) y el ranibizumab (Lucentis ©).

Corticoides intravítreos

Son los fármacos más potentes y efectivos para el tratamiento de la inflamación ocular, por lo que han cogido mucha importancia en el tratamiento del EMD, sobretodo en el edema macular refractario o en pacientes que no responden a los anti-VEGF.

Inhiben la acción de la fosfolipasa A2, evitando así la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, que son los principales mediadores de los fenómenos inflamatorios que ocurren a nivel ocular.

Los principales efectos secundarios son la progresión de la catarata y el aumento de la presión intraocular, que suelen acompañar más frecuentemente al acetónido de triamcinolona intravítreo(11).

Los dispositivos de liberación prolongada de corticoides suelen tener mayor efectividad y menos efectos secundarios. Son el Ozurdex© (dispositivo biodegradable de poliláctico glicólico de liberación de dexametasona durante 4 a 6 meses), y el Iluvien © (dispositivo no biodegradable de acetónido de fluocinolona).

Vitrectomía pars plana

Esta técnica se utiliza habitualmente en retinopatías diabéticas muy avanzadas asociadas a EMD refractario, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, proliferaciones vitreoretinianas o membranas epirretinianas (**figura 21**).

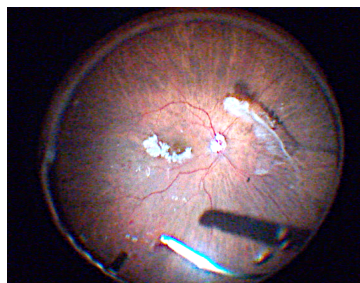


Figura 21: Vitrectomía pars plana

Fuente: Imagen de elaboración propia

Por tanto, la primera línea de tratamiento y la más importante consistiría en evitar la aparición de la RD mediante el control intensivo de los factores de riesgo, el cribado sistemático de la población diabética y la educación del paciente diabético.

En segundo lugar, utilizaríamos las intervenciones secundarias como el láser, el tratamiento con anti-VEGF y la vitrectomía para retrasar la progresión de la RD y la consecuente pérdida de visión.

4. NEURODEGENERACIÓN

Clásicamente se ha considerado a la RD como parte de un proceso vascular, por afectación de la microcirculación retiniana. Sin embargo, existen cada vez más estudios que indican que la degeneración retiniana podría deberse no solo a procesos vasculares sino también a procesos neurodegenerativos(58). Además, sugieren que esta neurodegeneración sucede de forma muy precoz, incluso antes que los procesos vasculares(59).

Se han observado cambios que afectan a las neuronas de la retina, como el aumento de la apoptosis de las células ganglionares de la retina y la activación de la microglía sin que existan cambios vasculares(60,61).

La apoptosis neuronal se inicia en las células ganglionares de la capa interna de la retina, pero puede afectar también a otras células nerviosas retinianas, como son las células bipolares, amacrinas y los fotorreceptores(61,62), disminuyendo así el espesor de las capas de la retina.

Diversos factores como el glutamato extracelular, el aumento del estrés oxidativo y productos derivados de la fotooxidación se han descrito como capaces de producir una desregulación de la función retiniana, seguido de un daño a nivel de las células nerviosas de la retina y de los microvasos, que podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de la RD(59,61).

Una de las herramientas fundamentales para evaluar la función retiniana y sus alteraciones es el electroretinograma (ERG) y en particular el electroretinograma multifocal (ERG-mf) que nos permite evaluar la integridad de la función retiniana y la respuesta a estímulos luminosos en diferentes áreas de la retina.

El ERG-mf consiste en una técnica diagnóstica que estudia las respuestas eléctricas de los 40-50 grados centrales de la retina en múltiples localizaciones de forma simultánea, proporcionando un mapa topográfico de la funcionalidad de la retina en su área central ya que las ondas obtenidas son inferencias matemáticas de cada área estimulada.

El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos, que alternan de blanco a negro de forma *pseudorandomizada*(63).

En la **figura 22** representamos la respuesta típica del ERG-mf o de primer orden (kernel K1) es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1), donde a veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2)(64).

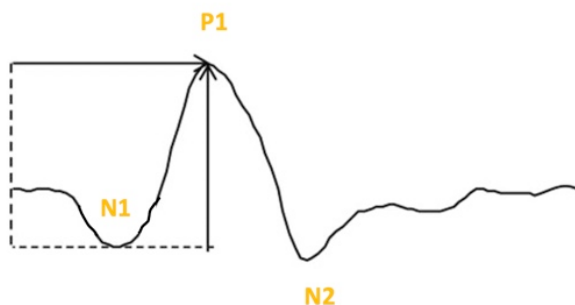


Figura 22: Respuesta de 1er orden o Kernel 1

Fuente: Imagen de elaboración propia

Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida fundamentalmente por los fotorreceptores, sobretodo conos, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares(63).

También se pueden obtener respuestas de segundo y tercer orden (kernel K2 y K3) mediadas por las células de las capas más internas de la retina junto con las células ganglionares.

Algunos parámetros que el ERG-mf puede evaluar son la latencia de las ondas, la amplitud, y el tiempo implícito. El tiempo implícito se mide desde el momento del estímulo hasta el valor máximo del pico de cada onda, y se expresa en milisegundos. Los resultados se pueden presentar como un mapa de ondas en el que cada onda representa la actividad de un área del polo posterior; por

grupos, que pueden ser anillos concéntricos alrededor de la fóvea o cuadrantes o bien como una figura tridimensional(63)(**figura 23**).

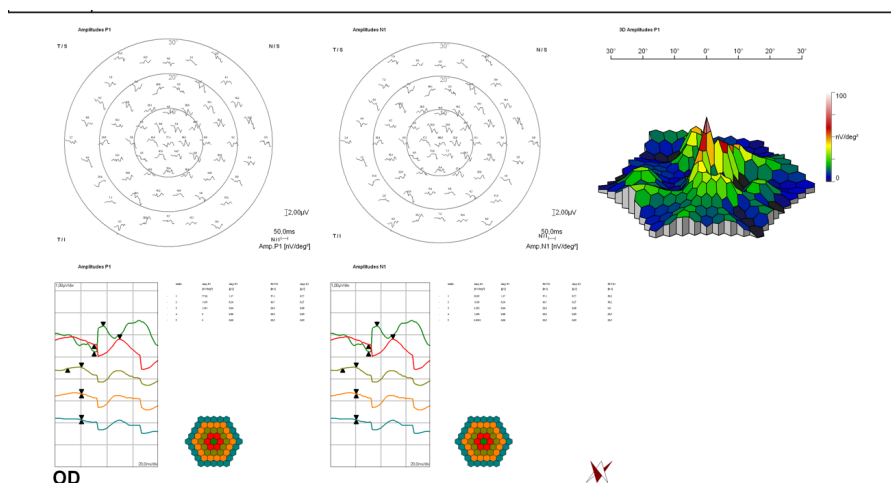


Figura 23: Representación del ERG-mf

Fuente: Imagen de elaboración propia

Las alteraciones que produce la RD en el ERG-mf suelen ser discretas en los estadios más precoces. A medida que la enfermedad va progresando, se puede detectar una disminución de la amplitud, un aumento del tiempo implícito (IT) y un retraso de la latencia en los kernel de primer orden (K1). Sin embargo, los kernel de segundo orden (K2, K3) pueden estar afectados en pacientes diabéticos aún sin retinopatía.

La detección de neurodegeneración retiniana en etapas tempranas de la DM podría suponer un beneficio en los pacientes si se implantaran estrategias terapéuticas basadas en neuroprotección, actuando en las fases de la retinopatía donde las terapias disponibles no son útiles.

En la actualidad, no existen publicaciones que evalúen la respuesta electrofisiológica macular en pacientes con DM1 y DM2 en su variante kernel 2 ni su relación con la aparición de retinopatía diabética ni con alteraciones neurodegenerativas, por lo que estudiar la existencia de diferencias entre ambas DM es uno de los objetivos de nuestro estudio.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera entre los adultos de 20 a 75 años. Durante los primeros veinte años de la enfermedad, casi todos los pacientes diabéticos tipo 1 y más del 60% de los diabéticos tipo 2 desarrollan esta grave complicación. También podemos observar que la retinopatía diabética parece ser más agresiva en los pacientes con DM1 que en los DM2. Estas diferencias en la incidencia y comportamiento de la RD nos hacen suponer que probablemente existen factores que pueden influenciar de forma distinta en ambos tipos de DM, justificando así, el estudio y la búsqueda de estos factores que nos permitan intervenir antes de que aparezca la retinopatía diabética que amenaza la visión.

Desde hace muchos años se conoce la relación entre el control glucémico y la RD, y se ha utilizado incluso con fines diagnósticos para la DM, al ser la complicación más específica de la enfermedad. Numerosos estudios prospectivos (entre los que destacan por su importancia el DCCT y el UKPDS) han demostrado la relación entre los valores glucémicos y la presencia de la RD, así como la eficacia de la reducción de la HbA1c en el control de la enfermedad oftalmológica(65).

Existe evidencia creciente de que la neurodegeneración retiniana es un fenómeno precoz en la patogenia de la RD, y de que al menos en algunos casos puede preceder al desarrollo de las alteraciones microvasculares y/o fomentar su aparición(66).

Se han observado alteraciones neurodegenerativas en el examen histológico de la retina de cadáveres de personas diabéticas que no presentaban alteraciones vasculares en el examen fundoscópico, realizado en el año previo. Parece, por tanto, que una exploración normal del fondo de ojo no excluye la presencia de alteraciones neurodegenerativas subclínicas(67,68).

El electroretinograma multifocal (ERG-mf) es una prueba no invasiva que nos permite evaluar de forma objetiva y sectorial el estado funcional de la mácula.

Hasta el momento de iniciarse el estudio, no existen publicaciones que evalúen la respuesta electrofisiológica macular en pacientes diabéticos tipo 1 en su variante kernel 2 ni su relación con la aparición de retinopatía diabética ni con alteraciones neurodegenerativas.

También existen indicios crecientes del papel de la variabilidad glucémica en la patogenia de las complicaciones vasculares en el curso de la diabetes: dicha variabilidad debería, por tanto, incluirse, junto a los niveles de HbA1c y a los factores genéticos, entre los factores de riesgo de complicaciones en el paciente diabético tipo 1. Con nuestro estudio pretendemos determinar la influencia de la variabilidad de la HbA1c como factor de riesgo independiente en la retinopatía diabética en pacientes con DM tipo 1.

Creemos que el presente estudio nos permitirá determinar el comportamiento de la retinopatía diabética en pacientes con DM1, y valorar si existen diferencias a nivel de factores de riesgo con los pacientes con DM2.

Finalmente, el estudio con ERG-mf de la función retiniana será de gran utilidad para caracterizar las alteraciones neurodegenerativas de la retina en ambos tipos de DM, que podrían conducir a un diagnóstico precoz que permitiera anticiparse a las manifestaciones vasculares de la RD, tanto para un mejor seguimiento como para un eventual tratamiento precoz.

HIPÓTESIS

Creemos que la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, se comporta de manera diferente a la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto en lo que respecta a su comportamiento clínico como a los factores epidemiológicos que conforman sus factores de riesgo.

Debido a su forma de debut brusco, que precisa el tratamiento mediante insulina de forma muy temprana, se van a producir una serie de alteraciones metabólicas que pueden ser diferentes a las de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este comportamiento puede afectar la retina de manera diferente, de tal manera que la presencia de lesiones a nivel neuronal retiniano puede ser incluso más precoces que la aparición de las lesiones típicas de la microangiopatía.

OBJETIVOS

Para poder demostrar estos hechos hemos definido una serie de objetivos para poder demostrar nuestra hipótesis.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el comportamiento de la retinopatía diabética en los pacientes diabéticos tipo 1 de nuestro sector sanitario, tanto en lo que respecta a sus factores de riesgo, su comportamiento clínico y la neurodegeneración, y valorar si existen diferencias con la retinopatía en los pacientes con DM2.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la incidencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 1 y determinar las diferencias epidemiológicas respecto a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
2. Determinar los factores de riesgo de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
3. Evaluar la predictibilidad del sistema de ayuda al diagnóstico (Retiprogram 2.0) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sistema que hemos desarrollado a partir de la población de pacientes con diabetes mellitus en nuestra población.
4. Estudiar las alteraciones en el electrorretinograma multifocal en su variante Kernel 2 (ERG-mf Science) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 sin retinopatía diabética.
5. Valorar la influencia de la variabilidad de la HbA1c como factor de riesgo independiente en la retinopatía diabética en pacientes con DM tipo 1, determinando cual de los siguientes valores se adecuan más como factor de riesgo: a) desviación estándar de la HbA1c (SD-HbA1c) b) índice Average Real Variability de la HbA1c (ARV-HbA1c) c) coeficiente de variación de la HbA1c (CV-HbA1c) y d) valor independiente de la media de la HbA1c (VIM-HbA1c).

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus cuya población de referencia directa es de 247.174 habitantes. El total de pacientes con DM registrados en nuestra Área de Salud es de 17.792 (7,1%). Disponemos de 4 unidades de cámara no midriática (UCNM) para realizar su cribado.

Se han estudiado los pacientes con DM procedentes de los quince centros de salud dependientes del Hospital Universitari Sant Joan de Reus y se han cribado 15.396 pacientes (86,53%) de un total de 17.792 pacientes con DM, de los cuales 366 son pacientes con DM1 y 15.030 pacientes con DM2.

Los pacientes fueron seleccionados a partir del registro de informes disponible en el servicio de oftalmología del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En nuestro estudio se incluyeron a todos los pacientes con DM2 y a todos los pacientes con DM1 mayores de 12 años y con un mínimo de 8 determinaciones de HbA1c previas, diagnosticados por los médicos de atención primaria o endocrinólogos de nuestros centros de salud y que han acudido al cribado desde el año 2007.

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio a los pacientes con diabetes mellitus gestacional (DMG) y a los pacientes con otros tipos específicos de diabetes (diabetes neonatal, MODY, fibrosis quística, ...)

También se excluyeron aquellos pacientes en los que no se podía determinar el estado de la retina mediante las retinografías por opacidad de medios o mala calidad fotográfica.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la elaboración de este trabajo se realizó un estudio descriptivo y observacional prospectivo sobre una cohorte recolectada prospectivamente a partir del año 2007, basada en 15.396 pacientes con DM de nuestra región sanitaria (366 con DM1 y 15030 con DM2), cribados en las unidades de cámara no midriática del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

3. MÉTODOS

Los métodos utilizados en este trabajo se han descrito en cada una de las publicaciones. En este apartado se hace un resumen de aquellos aspectos metodológicos generales y comunes de toda la tesis.

3.1 MÉTODOS DEL ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Durante el periodo 2007 a 2020, se realizó la recogida y estandarización de datos y las exploraciones clínicas, a partir de las revisiones periódicas en los centros de asistencia primaria y de las revisiones oftalmológicas mediante cámara no midriática, generando una base de datos clínicos generales y oftalmológicos de las variables a considerar en el estudio.

3.1.1 ESTUDIO GENERAL/ENDOCRINOLÓGICO

Para la realización del presente estudio se recogieron los siguientes datos que se han ido actualizando a lo largo del periodo del estudio:

- Edad actual.
- Sexo.
- Tratamiento actual para la DM.
- Presencia o no de HTA.
- Datos antropométricos: Peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC).
- Tiempo de evolución de la DM.
- Edad del diagnóstico de la DM.
- Niveles de HbA1c en cada control en la UCNM.
- Desarrollo o aparición de RD en cada control.

- Perfil lipídico, determinando el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y los triglicéridos.
- Función renal determinada por la creatinina sérica; por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), medida por la ecuación CKD-EPI y por el cociente entre albúmina/creatinina en orina (UACR).

3.1.2 ESTUDIO OFTALMOLÓGICO

El cribado de la RD se ha realizado mediante retinografías a 45° centradas en fóvea. Ante la sospecha de RD se han realizado bajo midriasis un mínimo de 3 retinografías a 45° usando una cámara retiniana TOPCON NW400.

La lectura de las retinografías se ha llevado a cabo por un oftalmólogo experto en retina, y el diagnóstico de RD se ha determinado ante la presencia de microaneurismas en la imagen de fondo de ojo.

La RD se ha clasificado basándose en la escala clínica Internacional de gravedad de la RD y en la clasificación de RD del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

A todos los pacientes con RD se les realizó un examen oftalmológico completo que incluyó agudeza visual, determinación de la presión intraocular, biomicroscopía del segmento anterior y tomografía de coherencia óptica (OCT).

3.2 RETIPROGRAM

Para personalizar los intervalos de cribado de la RD hemos desarrollado un sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas (CDSS) denominado RETIPROGRAM, que se ha elaborado y validado con el objetivo de ayudar a los médicos (médicos de familia, endocrinólogos y oftalmólogos) a estimar el riesgo de que un paciente con DM desarrolle retinopatía diabética (RD) y tomar la decisión de realizar el cribado, determinando el tiempo en el que tendrá que ser establecido.

De esta manera, permite alargar el cribado en aquellos pacientes que presentan un riesgo bajo de desarrollar RD, mejorando el coste-eficacia del sistema, y permitiendo focalizar el cribado en aquellos pacientes que presentan un riesgo mayor de desarrollar RD.

El RETIPROGRAM se ha construido a partir de una muestra de pacientes extraída de nuestra población de 17.792 pacientes con DM que son seguidos en el servicio de oftalmología del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

RETIPROGRAM está implementado como un bosque aleatorio difuso (Fuzzy Random Forest, FRF), es decir, un conjunto de árboles de decisión difusos (Fuzzy Decision Trees). Cada uno de estos árboles se construye sobre un subconjunto aleatorio de los datos de entrenamiento (**figura 24**). Otro factor que hace diferentes a los árboles es la elección aleatoria de un cierto número de atributos a considerar en cada nodo de cada árbol. Así pues, los dos parámetros básicos en la construcción de un FRF son el número de árboles del bosque y el número de atributos a analizar en cada nodo de cada árbol. Para determinar los valores óptimos de estos dos parámetros se han realizado diversas pruebas en las que se han analizado resultados como la sensibilidad, la especificidad y la concordancia (accuracy) respecto a la predicción de retinopatía diabética. El resultado de este análisis llevó a determinar el uso de 200 árboles y la selección aleatoria de 3 atributos a analizar en cada nodo(69,70).

Los nueve atributos considerados como significativos para el análisis del riesgo de desarrollador de RD fueron los siguientes: edad, sexo, índice de masa corporal, duración de la DM, tratamiento de la DM, control de la hipertensión arterial, HbA1c en %, microalbuminuria y tasa de filtración glomerular determinada por la fórmula CKD-EPI.

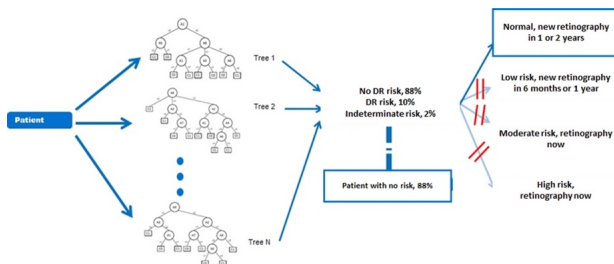


Figura 24: Ejemplo de formación de los árboles de decisiones en el RETIPROGRAM

Fuente: Imagen de elaboración propia

En el momento que disponemos de los valores de las variables mencionadas, el uso del RETIPROGRAM es muy sencillo. Primero, se introducen los valores de estos atributos para un paciente en la interfaz gráfica del sistema. A continuación, cada uno de los árboles del bosque predice un resultado. La predicción mayoritaria es la que se escoge como resultado final. Así, el sistema da el porcentaje de probabilidad (%) de que el paciente desarrolle o no retinopatía. Esa probabilidad se traduce en un riesgo de desarrollo de RD para el paciente: sin riesgo, riesgo bajo, moderado o alto. En función de cada uno de estos 4 resultados, el sistema indica cuándo el paciente debe acudir al oftalmólogo.

El funcionamiento del programa se ilustra en las siguientes imágenes (figura 25 y 26):

Patient's input data		
Current age in years	Gender	Evolution time of diabetes in years
60	Female	2
Type of treatment	HbA1c: Glycated hemoglobin	CKDEPR: Estimated glomerular filtration rate
Diet	6.5	80
MA: Microalbuminuria	BMI: Body Mass Index	HTAAR: Control of arterial hypertension
0	20	Good control
Calculate the risk of developing diabetic retinopathy		
The results		
Is there any risk?	Certainty in percentage	The next visit is recommended after:
NEGATIVE	96	36 Months

Figura 25: Ejemplo de aplicación del RETIPROGRAM en un paciente con bajo riesgo de desarrollo de retinopatía diabética.

Fuente: Imagen de elaboración propia

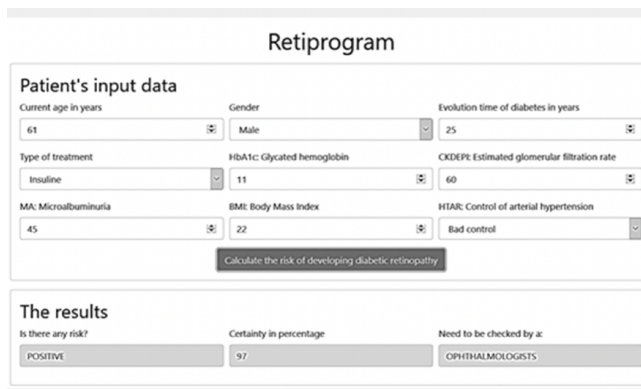


Figura 26: Ejemplo de aplicación del RETIPROGRAM en un paciente con alto riesgo de desarrollo de retinopatía diabética.

Fuente: Imagen de elaboración propia

La validación del RETIPROGRAM se llevó a cabo en una selección de 107.997 pacientes con DM2, de los cuales solo cumplían todos los requisitos o tenían todos los factores de riesgo requeridos un total de 101.802 pacientes de otra área sanitaria de España. El resultado fue una concordancia del 82,6 % con una sensibilidad del 84 %, una especificidad del 88,5 %, un valor predictivo positivo del 63,8 % y un valor predictivo negativo del 95,8 % (48). En la **tabla 8** se reflejan las diferencias de resultados entre el algoritmo original y el actual.

	Current study results	Original algorithm
Sensitivity	98.21% (95% CI, 96.24–99.99)	84% (95% CI, 83.46–84.49)
Specificity	99.21% (95% CI, 97.70–99.99)	88.5% (95% CI, 88.29–88.72)
Positive predictive values	98.65% (95% CI, 96.24–99.98)	63.8% (95% CI, 63.18–64.35)
Negative predictive values	98.95% (95% CI, 83.46–84.49)	95.8% (95% CI, 95.68–95.96)
Error α	0.0079	0.115
Error β	0-0179	0.16
Area under the curve	0.988 (95% CI, 0.978–0.99)	0.876 (95% CI, 0.858–0.886)

Tabla 8: Diferencias en los resultados del algoritmo actual y original

Fuente: Tabla de elaboración propia

Uno de los objetivos del presente estudio fue construir un Sistema de Apoyo a la Decisión Clínica (CDSS) efectivo para predecir la retinopatía diabética en pacientes con DM1, porque el que creamos originalmente (RETIPROGRAM) no fue construido para pacientes con DM1, sino que fue construido en base a una muestra de DM2 de nuestra población de referencia.

Al aplicar nuestro algoritmo original a una muestra de DM1 no obtuvimos buenos resultados para la predicción de desarrollar cualquier RD. Sin embargo, mostró mejores resultados al estimar el riesgo de tener tipos de RD más avanzados (STDR). Estos resultados se describen en la **tabla 9**:

Study of any-diabetic retinopathy					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.691
58	77	166	23	0.31	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	
68.3%	71.6%	42.9%	87.83%	0.28	
Study of sight-threatening DR					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.932
22	18	280	4	0.15	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	
84.6%	93.9%	55%	98.59%	0.06	

Tabla 9: Resultados del RETIPROGRAM original aplicado a una muestra de DM1

Fuente: Tabla de elaboración propia

Ante estos resultados decidimos construir y entrenar otros modelos del algoritmo y evaluar su eficacia a la hora de predecir la RD en pacientes con DM1. El resto de metodología y sus resultados se explica más adelante (**publicación 2**).

3.3 MÉTODOS DEL ANÁLISIS ELECTROFISIOLÓGICO

El estudio electrofisiológico mediante electroretinograma multifocal (ERG-mf) se ha realizado durante el periodo 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Se seleccionaron 36 pacientes con DM1 y 36 pacientes con DM2 de nuestra base de datos con características homogéneas en cuanto a edad, duración de la DM, sexo y tratamiento.

Para la realización de la prueba se ha utilizado un RETIsan® (ROLAND INSTRUMENTS, Wiesbaden, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la International Society for Clinical Electrophysiology Vision (ISCEV) en 2011.

La preparación del paciente se ha realizado de la siguiente forma:

- Dilatación pupilar completa mediante colirios de tropicamida (1%) y fenilefrina (2,5%).
- Corrección de la presbicia de forma individualizada para cada ojo.
- Colocación de un electrodo de referencia en el borde orbitario temporal de cada ojo, así como un electrodo en la frente tras limpiar la piel mediante un jabón cutáneo y colocar una pasta conductora comprobando su resistencia.
- Instilación de 1 gota de colirio Anestésico Doble (Colircusí Anestésico Doble, Alcon Cusí) en cada ojo.
- Colocación de los electrodos de contacto en la conjuntiva bulbar (modelo DTL/ERG-JET/Gold foil/HK-loop).
- Colocación de la cabeza del paciente encima de una mentonera para evitar contracturas de los músculos cervicales que podría producir artefactos.
- Comprobar que la distancia sea adecuada entre la cabeza del paciente y la pantalla donde se proyectan los estímulos (40 cm aprox.).
- Instruir al paciente para que mantenga la mirada en el punto central de la pantalla.
- Oclusión monocular alternante. Se ha evaluado cada ojo por separado.

- Inicio del registro.
- Monitorizar el punto de fijación del paciente en todo momento. Parar la prueba i no continuar hasta que el paciente realice la fijación de manera adecuada.
- Finalizar si se han realizado los 8 ciclos de manera correcta.

El paciente se ha colocado frente a un monitor LCD 19, sobre el cual se ha proyectado una matriz hexagonal de 61 luces parpadeantes, en transición de blanco a oscuro a alta frecuencia (75 Hz). Este patrón de estimulación se ha realizado en condiciones fotópicas para lograr respuestas electrofisiológicas en las células conos y bipolares.

Las dos variables electrofisiológicas seleccionadas y recogidas para evaluar las respuestas electrofisiológicas en la fóvea (R1), perifóvea (R2) y parafovea (R3) fueron la amplitud (A) y el tiempo implícito (TI) de la onda P1 del núcleo de segundo orden (SOK).

3.4 MÉTODOS DEL ANÁLISIS DE LABORATORIO

Para el análisis de laboratorio se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayunas desde al año 2007 a los pacientes diabéticos incluidos en el estudio. Las muestras de plasma se recogieron utilizando tubos de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) siguiendo la práctica clínica convencional y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midieron al menos dos veces al año, según lo recomendado por la Asociación Estadounidense de Diabetes, durante los 12 años de seguimiento y se determinó la media de todos los valores estudiados.

La glucemia se controló de acuerdo con el European Diabetes Policy Group y con los estándares en diabetes de la American Association of Diabetes (ADA).

Los valores de HbA1c se obtuvieron después de la extracción de sangre y se estandarizaron según el rango de referencia DCCT (20,7–42,6 mmol/mol).

Los valores medios de HbA1c (Mean) se calcularon después de un mínimo de 8 determinaciones de HbA1c por paciente en los cuatro años anteriores al diagnóstico de RD o a la última visita.

El análisis de orina se realizó de forma anual y se definió microalbuminuria (MA) como un aumento de la excreción de albúmina de 30-300 mg/g (30-300 mg de albúmina/24 h o 20-200 µg/min de albúmina) en dos de cada tres pruebas repetidas a intervalos de 3 a 6 meses. Una vez hecho el diagnóstico de MA se repitió la determinación de la MA a los 4 meses. La albuminuria clínica o nefropatía manifiesta se definió como la excreción de proteínas de >300 mg/24h.

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se determinó por la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y se estimó en la misma recolección de orina.

Finalmente, se determinaron de forma anual los niveles séricos de: colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

Los valores que se determinaron como normales fueron los siguientes: colesterol HDL normal $\geq 1,10$ mg/dl, colesterol LDL normal ≤ 2 mg/dl y triglicéridos normal ≤ 1.70 mg/dl.

3.5 MÉTODOS DEL CÁLCULO DE LA VARIABILIDAD

La variabilidad de la HbA1c se midió mediante cuatro valores diferentes:

- La desviación estándar de la HbA1c media (SD-HbA1c).
- El índice Average Real Variability de la HbA1c (ARV-HbA1c): es el promedio de las diferencias absolutas entre mediciones consecutivas de la HbA1c.
- El coeficiente de variación de HbA1c (CV-HbA1c), aplicando la siguiente fórmula:
 - $CV-HbA1c = SD-HbA1c/HbA1c \text{ media}$

- La variabilidad independiente de la media (VIM-HbA1c): es una transformación de la desviación estándar, que no está correlacionada con la HbA1c media y se calcula de la siguiente manera:
 - $VIM-HbA1c = k \times (SD-HbA1c) / (HbA1c \text{ media})^x$

donde la "x" se calcula ajustando un modelo de potencia: $SD-HbA1c = \text{constante} \times \text{Mean HbA1c}^x$ y la "k" = $\text{Mean} (\text{Mean HbA1c})^x$

3.6 MÉTODOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de los artículos publicados se realizó de la siguiente forma: Los datos han sido introducidos, codificados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.0. El estudio estadístico concreto que se realizó y el tipo específico de prueba que se aplicó, dependieron de los datos obtenidos y de su distribución y se explican concretamente en cada artículo publicado.

El análisis estadístico descriptivo de los datos cuantitativos se realizó mediante la determinación de la media, la desviación estándar, el intervalo de confianza del 95% para la media, la mediana y los valores máximo y mínimo. Para los datos cualitativos se utilizó el análisis de frecuencia absoluta y relativa y de porcentaje en cada categoría. La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas se contrastó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias entre las variables incluidas en los análisis se evaluaron utilizando la prueba t de Student para comparar dos variables, o ANOVA de una vía cuando se compararon más de dos variables. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

En los casos de tres o más muestras, para determinar qué muestras individuales eran diferentes entre sí, utilizamos pruebas post-hoc.

El análisis inferencial se realizó mediante la elaboración de tablas de contingencia, y la prueba chi-cuadrado para variables cualitativas. En los casos en los que no se garantizaba la fiabilidad de esta prueba, o en variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Las proporciones en muestras pareadas se compararon mediante la prueba de McNemar.

La comparación de diferentes variables, para conocer su influencia en los resultados, se realizó mediante la aplicación de la regresión logística múltiple y, en el caso de variables dependientes del tiempo a partir del estudio de supervivencia mediante el estadístico de Cox.

3.7 BASE DE DATOS

Se construyó una base de datos centralizada entre los implicados en el proyecto con anonimización y protección de datos.

De todos los pacientes se recogieron varios atributos de características personales (edad, sexo) y características clínicas descritas anteriormente; todos ellos datos con una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar retinopatía en un paciente diabético. También se recogieron los datos obtenidos por el ERG-mf. En la **tabla 10** podemos observar una muestra de los datos recogidos.

Edad	Sexo	TTm	HTA	BMI	Evolucion DM	Diagnostico	HBA2015	HBA2014	HBA2013	HBA2012	HBA2011	RD2015	RD2014	RD2013
18	0	2	0	0	8	10	7,4	7	7,2	7,5	7,7	0	0	0
44	0	2	1	0	18	26	8,2	7,7	8,2	8,1	7,8	0	0	0
20	1	2	0	0	3	17	8	7,9	7,8	7,5	7,8	0	0	0
25	1	2	0	0	2	23	8	8	7,5	7,5	8	0	0	0
30	0	2	0	0	10	20	7,5	7,2	7,5	7,8	7,4	0	0	0
28	0	2	0	0	14	14	9	8,9	9,2	10	10,5	0	0	0
34	0	2	0	0	6	28	7,7	7,5	7,5	7,4	7,6	0	0	0
22	1	2	0	0	4	18	7	7,4	7	7,2	7,6	0	0	0
22	1	2	0	0	18	4	7,04	7,4	6,9	7	7,1	0	0	0
35	1	2	0	0	32	3	7,2	7,5	7	7,4	7	1	1	0
36	1	2	0	0	25	11	7	6,9	7,5	6,8	6,5	0	0	0
36	1	2	0	0	20	16	7,7	7,5	7,1	7,2	7,4	0	0	0
26	0	2	0	0	2	24	6,6	7	9	10,1	9,8	0	0	0
40	0	2	0	0	2	38	7	6,5	6,9	7,1	7,2	0	0	0
24	0	2	0	0	10	14	10,8	11,5	12,5	11,8	10,8	1	1	1
17	1	2	0	0	8	9	7,1	7	7,2	7,4	7,5	0	0	0
41	1	2	1	0	14	27	8,9	8,1	8,4	9,9	10,5	2	2	0
31	0	2	0	0	11	20	8,3	8,7	8,4	8,1	8	0	0	0
17	0	2	0	0	9	8	7,7	7,5	7,2	7,5	7,6	0	0	0
21	0	2	0	0	3	19	5,7	6,1	7,1	7,5	7,7	0	0	0
40	1	2	0	0	22	18	8,3	7,8	7,9	7,5	7,7	0	0	0
38	0	2	0	0	8	30	6,8	6	7,1	6,9	6	0	0	0
33	0	2	0	0	2	31	7	7,1	6,9	7,5	7	0	0	0
45	1	2	1	1	34	11	9	10,4	11,4	11,1	10,8	1	1	1
41	1	2	0	0	12	29	7	6,5	7,1	7,2	7,5	0	0	0
42	1	2	0	0	22	7	7	7,2	7,5	7,3	6,9	0	0	0

Tabla 10: Ejemplo de base de datos de algunos de nuestros pacientes

Fuente: Tabla de elaboración propia

4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los pacientes han sido correctamente informados respecto al objetivo del estudio, se les ha solicitado participar en el mismo y se les ha garantizado la confidencialidad de sus datos.

Todo ello se ha recogido en el consentimiento informado que ha sido firmado por el paciente y por el oftalmólogo responsable del estudio.

Este estudio se realizó después de haber sido aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Científicas local (CEIC / CEIM local ethics committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus).

- FIS 2012 Ref. aprobación CEIC: 13-01-31/1proj6 (ANEXO 1).
- FIS 2015 Ref. aprobación CEIC: 15-07-30/7proj3 código RETIPROGRAM (ANEXO 2).
- FIS 2018 Ref. CEIM: 028/2018 Código RETIPROGRAM (ANEXO 3).
- FIS 2021 Ref. CEIM: 028/2018 Versión Protocolo: v. 23/06/2021 código ADRIANA (ANEXO 4).

Se tuvieron presentes en todo momento los principios expuestos en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 59a Asamblea General, Corea, 2008) para la investigación médica en seres humanos.

5. FINANCIACIÓN

El actual proyecto ha estado financiado por las becas FIS del Instituto Carlos III

Expediente PI12/01535 “Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico”. IPs Pere Romero Aroca, Antonio Moreno Ribas. concedido en junio de 2013, para el periodo de 3 años 2013-2015.

Expediente PI15/001150 “Ampliación e implantación de una aplicación de apoyo clínico para el cribado de retinopatía diabética, incluyendo la lectura automática de imágenes” concedido en julio de 2015, para el periodo de 3 años, 2015-2018.

Expediente PI18/00169 PI18/00169 “Aplicación en una población real y evaluación del sistema de ayuda al cribado de retinopatía diabética, incorporando un sistema de lectura automática de imágenes”. IPs Pere Romero Aroca, Aida Valls Mateu. concedido en julio de 2018, para el periodo de 3 años 2018-2021.

Expediente PI21/00064 “Mejora del sistema de ayuda al diagnóstico para predecir el grado de retinopatía diabética y en caso de retinopatía leve predecir la evolución a fases más avanzadas”. IPs Pere Romero Aroca, Aida Valls Mateu. concedido en julio de 2021, para el periodo de 3 años 2022-2024.

PUBLICACIONES Y RESULTADOS

A continuación, presentamos cuatro trabajos que definen el presente estudio y dan respuesta a los objetivos principales y secundarios del proyecto.

En el primer estudio analizamos la incidencia de retinopatía diabética y del edema macular diabético en nuestra población de pacientes con DM1, y sus diferencias epidemiológicas respecto a los pacientes con DM2, así como sus factores de riesgo.

En el segundo estudio se evaluó la predictibilidad de nuestro sistema de ayuda al diagnóstico (RETIPROGRAM) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sistema que hemos desarrollado a partir de una muestra de pacientes extraída de nuestra propia población de DM.

En el tercer estudio determinamos las diferencias existentes en los parámetros detectados por el ERGm entre los pacientes con DM1 y con DM2.

Finalmente, en el cuarto estudio medimos la relación entre el desarrollo de retinopatía diabética y de nefropatía diabética con la variabilidad de la HbA1c, medida por los siguientes parámetros: media, SD-HbA1c, CV-HbA1c, AVR-HbA1c y VIM-HbA1c.

PUBLICACIÓN 1

Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Aida Valls-Mateu Ramón Sagarra-Alamo,
Antonio Moreno-Ribas, Nuria Soler.

Artículo publicado en el British Journal of Ophthalmology; 2017 Oct. 101:1346-1351.

doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063 PMID: 28270484 PMCID: PMC5629951.

JCR Quartil 1 Ophthalmology. Índice de Impacto: 3.384 (10/59) Q1 T1.

Diferencias en la incidencia de retinopatía diabética entre diabetes mellitus tipo 1 y 2: Un estudio de seguimiento de nueve años

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que puede presentar varias complicaciones. Se estima que más de 200 millones de personas en todo el mundo presentan esta enfermedad y se prevé un crecimiento del 120% en 2025.

Entre las numerosas complicaciones que presenta la DM, a nivel ocular se encuentra la retinopatía diabética (RD), que es la mayor causa de ceguera en Europa(71).

El presente estudio pretende determinar la incidencia de cualquier retinopatía diabética, de la retinopatía diabética que amenaza a la visión (STDR) y del edema macular diabético (EMD) en pacientes con DM1 junto con sus factores de riesgo y sus diferencias en pacientes con DM2, en nuestra población de referencia.

Para la elaboración de este trabajo realizamos un estudio prospectivo basado en los datos recogidos de una población de 15396 pacientes con DM, que representan el 86.53% del total de pacientes con DM de nuestra área de referencia (de los cuales 366 pacientes son pacientes con DM1 y 15030 son pacientes con DM2).

Se han recogido los datos correspondientes a un periodo de 9 años (desde enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2015).

Para el cribado se realizaron retinografías de 45° centradas en la fovea. Ante la sospecha de retinopatía se realizaban retinografías de 45° en las distintas posiciones para completar la evaluación.

Al final del estudio, se revisó a todos los pacientes con DM1 y se les realizó retinografías de 45° en las diferentes posiciones, para confirmar el número de pacientes con RD y la existencia de nuevos pacientes con RD no diagnosticados previamente.

En el estudio se incluyeron pacientes con DM1 y DM2 y se excluyeron los pacientes que presentasen DM gestacional u otro tipo de diabetes, además de los pacientes menores de 12 años con DM1, debido a la dificultad para realizar las retinografías.

Los factores de riesgo que se incluyeron en el estudio fueron los siguientes: edad actual, edad al diagnóstico de DM, sexo, tipo de DM, duración de la DM, hipertensión arterial, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), triglicéridos, fracciones de colesterol, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y el cociente de albúmina/creatinina en orina (UACR).

Los datos se evaluaron mediante el programa SPSS V.22.0, considerando $p < 0.05$ como significativa.

El conjunto de resultados de este trabajo revela que la incidencia acumulada de cualquier RD fue mayor en el grupo de DM1 con una incidencia acumulada del 47,26% en comparación con el 26,49% en DM2 y una incidencia media anual de 15,16 \pm 2,19% en DM1 en comparación con el 8,13 \pm 2,19% en DM2.

A su vez la incidencia acumulada de STDR (retinopatía diabética que amenaza a la visión) también fue mayor en pacientes con DM1, con una incidencia acumulada del 18,03% en comparación con el 7,59% en DM2 y una incidencia media anual de 5,77 \pm 0,67% en comparación con el 2,65 \pm 0,15% en pacientes con DM2, siendo mayor también la incidencia de STDR de origen distinto al EMD (edema macular diabético) en pacientes con DM1, con una incidencia del 53,03% en DM1 frente al 15,8% en pacientes con DM2.

La incidencia acumulada del EMD en pacientes con DM1 fue del 8,46% con una incidencia media anual del 2,68 \pm 0,38% (1,71%–3,22%) y la incidencia acumulada del EMD en pacientes con DM2 fue del 6,36% con una incidencia media anual del 2,22 \pm 0,18% (2%–2,49%).

En nuestros resultados el 14.7% de los pacientes con DM1 y menos de 5 años de evolución presentaron RD y observamos que el porcentaje de HbA1c disminuyó en pacientes con cualquier RD a medida que aumentaba la duración

de la DM, lo que podría explicar por qué los pacientes con DM de más de 20 años de evolución tienen solo un 81,08 % de incidencia de RD.

Al final del estudio, en el análisis univariante basado en los 366 pacientes con DM1, encontramos que el sexo, la edad al diagnóstico de DM, el colesterol HDL y los triglicéridos no fueron variables significativas, en cambio todas las demás variables sí que lo fueron: la edad actual ($p<0,001$), la duración de la diabetes ($p<0,001$), la presencia de hipertensión arterial ($p<0,001$), la HbA1c ($p<0,001$), el colesterol LDL ($p=0,02$), la creatinina ($p=0,012$), el UACR ($p<0,003$), el eGFR ($p<0,001$) y el UACR($>30\text{mg/g}$)+eGFR ($<60\text{ ml/min/1,73 m}^2$) ($p<0,001$).

En el análisis de regresión de Cox, la introducción de diferentes variables con la duración de la DM como variable temporal cambia el estudio estadístico univariante. La edad actual, la edad al diagnóstico y el control metabólico de la DM medido por los valores de HbA1c fueron variables de riesgo significativas, mientras que el género continuó siendo una variable no significativa.

El estudio de las variables lipídicas muestra que el colesterol LDL es un factor de riesgo en la presente muestra de pacientes, mientras que el colesterol HDL y los triglicéridos no fueron significativos.

En el estudio de las variables de la función renal, la creatinina tuvo un valor significativo en el análisis univariante, pero no significativo en el análisis de supervivencia ($p=0,142$). Por el contrario, la UACR y la eGFR continuaron siendo variables significativas en el análisis de supervivencia, siendo más significativa la eGFR ($p<0,001$) que la UACR ($p=0,017$). Además, la asociación UACR+eGFR también fue significativa con una $p<0,001$.

Por tanto, en este primer estudio, altamente representativo de nuestra población, podemos concluir que la incidencia de la RD en pacientes con DM1 es diferente a la encontrada en pacientes con DM2, tras un seguimiento de 9 años, y que se ha producido un aumento en la incidencia de RD en los DM1 respecto a estudios anteriores en la misma población. No hemos podido demostrar cuáles son las causas específicas de estas diferencias en función de los factores de riesgo estudiados.

BJO Online First, published on March 7, 2017 as 10.1136/bjophthalmol-2016-310063

Clinical science



OPEN ACCESS

Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study

Pedro Romero-Aroca,^{1,2} Raul Navarro-Gil,^{1,2} Aida Valls-Mateu,³ Ramon Sagarra-Alamo,⁴ Antonio Moreno-Ribas,³ Nuria Soler^{1,2}¹Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan, Reus, Spain²Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira and Virgili, Reus, Spain³Department of Computer Engineering and Mathematics, Universitat Rovira and Virgili, Reus, Spain⁴Health Care Area Reus-Priorat, Institut Català de la Salut (ICS), Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira and Virgili, Reus, Spain**Correspondence to** Dr Pedro Romero-Aroca Hospital Universitario Sant Joan, Avenida, Doctor, Josep Laporte 2, Reus 43204, Spain; romeropeare@gmail.com, promero@grupsgassa.comReceived 14 December 2016
Revised 31 January 2017
Accepted 10 February 2017

ABSTRACT

Background/aims To determine the incidence of any diabetic retinopathy (any-DR), sight-threatening diabetic retinopathy (STDR) and diabetic macular oedema (DMO) and their risk factors in type 1 diabetes mellitus (T1DM) over a screening programme.**Methods** Nine-year follow-up, prospective population-based study of 366 patients with T1DM and 15 030 with T2DM. Epidemiological risk factors were as follows: current age, age at DM diagnosis, sex, type of DM, duration of DM, arterial hypertension, levels of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}), triglycerides, cholesterol fractions, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine albumin to creatinine ratio (UACR).**Results** Sum incidence of any-DR was 47.26% with annual incidence 15.16±2.19% in T1DM, and 26.49% with annual incidence 8.13% in T2DM. Sum incidence of STDR was 18.03% with annual incidence 5.77±1.21% in T1DM, and 7.59% with annual incidence 2.64±0.15% in T2DM. Sum incidence of DMO was 8.46% with annual incidence 2.68±0.38% in patients with T1DM and 6.36% with annual incidence 2.19±0.18% in T2DM. Cox's survival analysis showed that current age and age at diagnosis were risk factors at p<0.001, as high HbA_{1c} levels at p<0.001, LDL cholesterol was significant at p<0.001, eGFR was significant at p<0.001 and UACR at p=0.017.**Conclusions** The incidence of any-DR and STDR was higher in patients with T1DM than those with T2DM. Also, the 47.26% sum incidence of any-DR in patients with T1DM was higher than in a previous study (35.9%), which can be linked to poor metabolic control of DM. Our results suggest that physicians should be encouraged to pay greater attention to treatment protocols for T1DM in patients.

INTRODUCTION

It is estimated that more than 200 million people worldwide currently have diabetes and that number is predicted to rise by over 120% by 2025.¹ It has become a chronic disease with several complications. Diabetes mellitus (DM) is classified as type 1 diabetes (T1DM) or type 2 diabetes (T2DM), gestational diabetes, monogenic diabetes and secondary diabetes.² There is a current trend towards more children developing T1DM and more than half a million children are estimated to be living with the disease.The most important ocular complication is diabetic retinopathy (DR), a common cause of blindness in Europe.³ Development of DR is similar inboth DM types. DR screening uses a non-mydratric fundus camera, a cost-effective way of screening DM populations.⁴ Screening frequency varies according to DM type.⁵ Our group rolled out a screening programme in 2000 that included general practitioners and endocrinologists,⁶ and we reported an increase in the incidence of DR in a previously published study.⁷

In this study, we determine the incidence of any-DR, sight-threatening retinopathy (STDR) and diabetic macular oedema (DMO) in patients with T1DM and its differences in patients with T2DM.

MATERIALS AND METHODS

Setting: The reference population in our area is 247 174. The total number of patients with DM registered with our healthcare area is 17 792 (7.1%).**Design:** A prospective, population-based study, conducted from 1 January 2007 to 31 December 2015. A total of 366 patients with T1DM and 15 030 with T2DM were screened.**Power of the study:** Our epidemiologist estimates the detection of a ±3% increase in risk and 95% accuracy.**Method:** Screening for DR was carried out with one 45° field retinography, centred on the fovea. If DR was suspected, a total of nine retinographies of 45° were taken and a complete screening is described elsewhere.⁸ Due to the difficulty in obtaining images from patients with T1DM under 12 years old, only those aged >12 years were included.In this study, DR is classified into (i) no-DR, (ii) any-DR—level 20–35 of the ETDRS, (iii) STDR—defined as level 43 or worse by the ETDRS. The term 'DMO' includes 'extrafoveal' and/or 'clinically significant macular oedema (CSMO)' according to the ETDRS classification.⁹

Measures of kidney diabetic disease were determined by (i) serum creatinine; (ii) estimated glomerular filtration rate (eGFR), measured by the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation (CKD-EPI); (iii) urine albumin to creatinine ratio (UACR), classified in normoalbuminuria defined as UACR <30 mg/g, microalbuminuria as UACR 30–299 mg/g and macroalbuminuria as UACR ≥300 mg/g.

At the end of the study, all patients with T1DM were visited, and a fundus nine-field retinographies was carried out by an ophthalmologist to confirm the number of patients with DR and if any new patients with DR are previously not diagnosed.

Inclusion criteria: Patients with T1DM >12 years old, and all patients with T2DM.**To cite:** Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. *Br J Ophthalmol* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063

BMJ

Copyright Article author (or their employer) 2017. Produced by BMJ Publishing Group Ltd under licence.

Romero-Aroca P, et al. *Br J Ophthalmol* 2017;0:1–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063

1

Clinical science

Exclusion criteria: Patients with other specific types of diabetes, and patients with gestational DM.

Ethical adherence: The study was carried with the approval of the local ethics committee (*approval no. 13-01-31/proj6*) and in accordance with revised guidelines of the Declaration of Helsinki.

Statistical methods

Data evaluation and analysis was carried out using SPSS V22.0 statistical software package and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Descriptive statistical analysis of quantitative data was made by the determination of mean, SD, minimum and maximum values, and the 95% CI. For qualitative data, we used the analysis of frequency and percentage in each category. Differences were examined using the two-tailed Student's *t*-test to compare two variables or using one-way analysis of variance if we were comparing more than two variables. Inferential analysis for qualitative data was made by the χ^2 table and the determination of the Fisher test for quantitative data. Multivariate analysis was carried out using Cox survival regression analysis.

RESULTS

Demographic variables of sample size

In the 9-year follow-up (1 January 2007 to 31 December 2015), a total of 366 patients with T1DM and 15030 with T2DM were screened (*table 1*).

Each patient with T1DM was screened 4.11 ± 0.77 times over the 9 years compared with 3.19 ± 1.12 for each patient with T2DM.

Sample characteristics of patients with T1DM at the end of study were as follows: current age 35.19 ± 10.03 years, age at diagnosis 22.04 ± 9.11 years and DM duration 13.63 ± 8.42 years. By current age, DR did not appear in patients aged < 20 years but was present in 27 (39.70%) patients aged 20–30 years, in 74 (47.74%) patients aged 30–40 years and in 66 (61.11%) patients aged > 40 years.

Mean HbA1c values were $8.38 \pm 1.16\%$ in patients with T1DM and $7.38 \pm 1.29\%$ in patients with T2DM. *Table 2* shows the HbA1c percentages according to DM duration. It is interesting to observe that 14.7% of patients with DM duration < 5 years present DR and HbA1c percentages decrease and in patients with any-DR with an increase in DM duration, which might explain why patients with > 20 years DM duration have only 81.08% of DR incidence.

Study of differences between patients with T1DM and T2DM

Table 1 shows differences between both DM types. Excluding differences in age, men are more frequent in both DM types but less in T1DM, being significant at $p < 0.001$. Also, the statistical analysis of mean differences between T1DM and T2DM, using the two-tailed Student *t*-test, was significant for diabetes duration ($p < 0.001$) and HbA1c levels ($p < 0.001$).

Table 1 Descriptive values of the sample

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Number of patients with T1DM	117	116	121	124	121	144	129	142	127
Number of patients with T2DM	4910	4873	5191	5243	5264	6193	5494	5983	5026
T1DM men	75 64.1%	76 65.5%	79 65.29	81 65.32%	78 64.46%	93 64.58%	84 65.11%	93 65.49%	83 65.35%
T2DM men	2881 57.31%	2802 56.16%	2890 54.41%	3007 56.03%	2933 55.60%	3594 56.72%	3131 55.69%	3511 57.33%	2817 56.05%
T1DM mean age	33.08±10.1	33.11±10.01	33.1±10.1	34.17±10.08	34.64±10.05	34.86±10.02	35.22±10.11	35.19±10.03	35.58±10.14
T2DM mean age	64.62±12.23	66.27±12.32	65.39±12.41	65.69±11.7	65.22±12.12	65.33±12.08	65.87±12.07	65.88±11.94	65.84±12.39
T1DM duration	12.74±8.69	12.72±8.71	12.69±8.74	12.77±8.77	12.79±8.67	12.81±8.58	12.78±8.71	12.86±8.78	12.81±8.77
T2DM duration	8.37±6.92	8.66±6.78	8.57±6.12	8.23±6.81	8.29±6.56	8.23±6.82	8.28±6.11	8.34±6.83	8.35±6.77
T1DM mean HbA1c	8.28±1.51 4.9–14.2	8.31±1.49 5–15.1	8.29±1.44 5–14.9	8.33±1.47 4.9–15	8.25±1.5 4.71–15	8.40±1.4 5.3–15.2	8.32±1.22 5.1–14.32	8.59±1.3 5–14.7	8.77±1.14 5.5–15.1
T2DM mean HbA1c	7.37±1.48 3.9–14	6.82±1.24 4.37–12	7.02±1.7 3.8–15	7.47±1.5 4.5–14.5	7.3±1.5 4–15.5	7.63±1.4 4.3–15.8	7.62±1.41 4.3–15.8	7.64±1.4 4–15.6	7.61±1.5 4.2–15
<i>Incidence of DR and its severity.</i>									
Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
T1DM	16	18	17	18	19	23	20	22	20
Any-DR	13.67%	15.51%	14.04%	14.51%	15.7%	15.97%	15.5%	15.49%	15.74%
T2DM	390	384	411	424	407	533	489	529	415
Any-DR	7.94%	7.88%	7.06%	8.05%	7.73%	8.6%	8.9%	8.84%	8.25%
T1DM STDR	6 5.13%	7 6.03%	7 5.78%	8 6.45%	7 5.78%	9 6.25%	7 5.42%	8 5.63%	7 5.51%
T2DM STDR	131 2.6%	125 2.5%	132 2.48%	134 2.49%	141 2.67%	170 2.68%	162 2.88%	174 2.84%	139 2.76%
T1DM DMO	2 1.71%	3 2.58%	3 2.47%	4 3.22%	3 2.47%	5 3.47%	3 2.32%	4 2.81%	4 3.15%
T2DM DMO	104 2.00%	101 2.02%	112 2.11%	114 2.12%	110 2.08%	150 2.36%	135 2.40%	153 2.49%	122 2.42%

Values are presented as number or mean±SD and range; also, we describe the incidence of DR and its different types.

DMO, diabetic macular oedema; DR, diabetic retinopathy; STDR, sight-threatening diabetic retinopathy; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Clinical science

Study of incidence of DR

A total of 173 patients with T1DM (47.26%) developed any-DR at 9 years with mean annual incidence of $15.16 \pm 2.19\%$ (13.67%–15.97%), 3982 patients with T2DM developed any-DR (26.49%) with a mean annual incidence of 8.13% (7.06%–8.9%) (figure 1A and table 1).

Sum incidence of STDR in patients with T1DM was 18.03% with an annual incidence of $5.77 \pm 1.21\%$ (5.13%–6.45%) and

sum incidence in patients with T2DM was 7.59% with an annual incidence of $2.64 \pm 0.15\%$ (2.48%–2.88%).

Sum incidence of DMO in patients with T1DM was 8.46% with an annual incidence of $2.68 \pm 0.38\%$ (1.71%–3.22%) and sum incidence in T2DM was 6.36% with an annual incidence of $2.19 \pm 0.18\%$ (2%–2.49%).

At the end of the study, all patients with T1DM were visited, and we did not find any new patient with DR; therefore, we confirmed that no patient had been misdiagnosed during the screening follow-up.

Table 2 Values of HbA1c and incidence of diabetic retinopathy (DR), according to duration of diabetes mellitus (DM)

DM duration (years)	DR incidence patients (%)	HbA1c	
<5	15 (14.70)	No DR	7.74±1.19%
		Any-DR	10.45±1.61%
		Mean	8.01±1.47%
5–10	36 (41.86)	No DR	7.85±1.78%
		Any-DR	8.93±1.78%
		Mean	8.03±1.82%
10–15	32 (54.37)	No DR	8.11±2.56%
		Any-DR	9.57±1.47%
		Mean	8.48±2.41%
15–20	30 (66.66)	No DR	7.39±0.51%
		Any-DR	8.93±1.47%
		Mean	7.91±1.68%
>20	60 (81.08)	No DR	7.54±0.82%
		Any-DR	8.57±1.41%
		Mean	7.94±1.19%

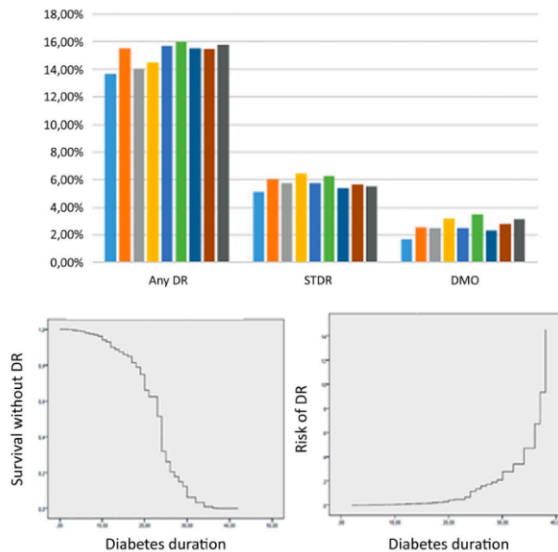
Statistical analysis at the end of study

In the univariate analysis (table 3), male gender, age at diagnosis HDL cholesterol and triglycerides are not significant. All other variables are significant: current age $p < 0.001$, diabetes duration $p < 0.001$, presence of arterial hypertension $p < 0.001$, HbA1c $p < 0.001$, LDL cholesterol $p = 0.02$, creatinine $p = 0.012$, UACR $p < 0.003$, eGFR $p < 0.001$ and UACR (> 30 mg/g)+eGFR (< 60 mL/min/1.73 m²) $p < 0.001$.

In Cox's proportional regression analysis (table 4 and figure 1B), the introduction of different variables with DM duration as a time variable changes the univariate statistical study. Current age remains significant at $p < 0.001$, probably due to the oldest patients having a longer duration of diabetes, therefore with more time to develop DR. Similar age at diagnosis was significant at $p < 0.001$ with an HR value of 90.622. Gender remains not significant in the survival analysis.

Metabolic DM control measured by HbA1c values was a significant risk variable at $p < 0.001$, with an HR value of 12.53. In the lipid study, LDL cholesterol remains a significant variable at $p < 0.001$ and an HR of 13.289. No other lipid variables (HDL

Figure 1 (A) Incidence of diabetic retinopathy (DR) and its severity. (B) Survival analysis graphs.



Romero-Aroca P, et al. *Br J Ophthalmol* 2017;0:1–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063

Clinical science

Table 3 Statistical analysis at the end of 9-year follow-up study, based on the 366 patients with T1DM studied

	Mean values	Two-tailed Student's t-test/ANOVA	Univariate study
Age			
No DR	34.16±10.4		
DR	38.6±7.85	p=0.004, F=8.41	p=0.004, OR 2.94 (95% CI 1.78 to 4.86)
Male			
No DR	46.97%		
DR	48.23%		p=0.901, OR 2.35 (95% CI 1.25 to 4.39)
Age at diagnosis			
No DR	22.3±9.13		
DR	21.2±8.4	p=0.301, F=1.28	p=0.175, OR 1.22 (95% CI 0.84 to 1.78)
Diabetes duration			
No DR	11.6±8.63		
DR	17.06±9.43	p<0.001, F=2.54	p<0.001, OR 2.94 (95% CI 1.78 to 4.86)
Arterial hypertension			
No DR	9.61%		
DR	28.23%		p<0.001, OR 3.70, (95% CI 1.99 to 6.85)
HbA1c			
No DR	7.76±1.6		
DR	9.06±1.63	p<0.001, F=13.75	p<0.001, OR 2.93 (95% CI 1.57 to 5.46)
LDL			
No DR	96.74±25.55		
DR	100.88±27.15	p=0.005, F=1.23	p=0.02, OR 1.28 (95% CI 0.86 to 1.89)
HDL			
No DR	73.91±18.93		
DR	62.05±19.33	p=0.525, F=0.52	p=0.671, OR 1.14 (95% CI 0.60 to 2.19)
Triglycerides			
No DR	96.08±41.64		
DR	110.79±27.15	p=0.059, F=3.59	p=0.383, OR 0.91 (95% CI 0.62 to 1.35)
Creatinine			
No DR	0.77±0.16		
DR	0.84±0.18	p=0.002, F=2.54	p=0.012, OR 1.65 (95% CI 1.07 to 2.53)
UACR			
No DR	19.13±11.6		
DR	28.38±39.24	p=0.003, F=2.48	p<0.001, OR 3.82 (95% CI 1.82 to 8.03)
eGFR			
No DR	106.11±15.62		
DR	85.08±17.01	p<0.001, F=1.54	p<0.001, OR 2.23 (95% CI 0.36 to 13.58)

ANOVA, analysis of variance; DR, diabetic retinopathy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, Fisher-Snedecor distribution; T1DM, type 1 diabetes mellitus; UACR, urine albumin to creatinine ratio.

cholesterol or triglycerides) were significant in the survival analysis. The renal function study is interesting. Creatinine had a significant value in the univariate analysis, but not significant in the survival analysis (p=0.142). On the contrary, UACR remains a significant variable at p=0.017 in the survival analysis, but eGFR was a more significant variable than UACR at p<0.001 and an HR of 4.044, only surpassed by age at diagnosis and current age, those DM duration-dependent variables. Also the association of UACR >30 mg/g and eGFR <60 mL/min/1.73 m² were significant at p<0.001 and an HR of 3.329.

DISCUSSION

This study should be judged in the context of previous authors' studies.⁷⁻¹⁰ The difference between patients with T1DM and T2DM according to the incidence of any-DR, which was higher in the T1DM group with annual incidence of 15.16±2.19% compared with 8.37±2.19% in T2DM, is difficult to compare our results with other studies; there are few studies that determine incidences of DR in T1DM and T1DM in the same population. We think that most similar with our study is the Scottish

National Diabetic Retinopathy Screening Programme¹¹ that reports a higher cumulative incidence in patients with T1DM (21.7%) than in those with T2DM (13.3%) in the group without DR at baseline.

The incidence of STDR was higher in patients with T1DM at 5.77±0.67% compared with 2.65±0.15% in patients with T2DM, similar values to the Scottish study.¹¹ STDR might be due to DMO or ischaemic retina secondary to severe DR; in this study, if we subtract patients with DMO of total STDR we can conclude that 3.55% of patients with T1DM have STDR due other causes than DMO; this percentage is higher than 0.45% in patients with T2DM. Therefore, there were more patients with STDR probably due to retinal ischaemia in T1DM.

Higher STDR values in T1DM are probably due to a longer duration of DM (13.63±8.42 years in patients with T1DM compared with 8.25±6.1 years in patients with T2DM). In addition, bad metabolic control, measured by HbA1c (8.38±1.16% in patients with T1DM compared with 7.38±1.29% in patients with T2DM), causes a higher incidence of DR in patients with T1DM.

Table 4 Multivariate analysis, using Cox's proportional regression analysis

Variable	Significance HR (95% CI)	Significance HR (95% CI)	Significance HR (95% CI)	Significance HR (95% CI)	Significance HR (95% CI)
Current age	p<0.001 HR 0.736 (0.689 to 0.787)	p<0.001 HR 0.738 (0.689 to 0.789)	p<0.001 HR 0.730 (0.681 to 0.782)	p<0.001 HR 0.715 (0.665 to 0.770)	p<0.001 HR 0.762 (0.684 to 0.804)
Sex	p=0.871 HR 1.038 (0.658 to 1.638)	p=0.285 HR 1.305 (0.801 to 2.125)	p=0.218 HR 1.361 (0.833 to 2.222)	p=0.780 HR 1.074 (0.651 to 1.772)	p=0.073 HR 1.573 (0.668 to 1.988)
Age of DM diagnosis	p<0.001 HR 1.387 (1.295 to 1.485)	p<0.001 HR 1.389 (1.295 to 1.489)	p<0.001 HR 1.402 (1.305 to 1.506)	p<0.001 HR 1.432 (1.330 to 1.542)	p<0.001 HR 1.342 (1.294 to 1.665)
Arterial hypertension	p=0.055 HR 1.837 (0.987 to 3.421)	p=0.065 HR 1.061 (0.899 to 3.872)	p=0.096 HR 1.740 (0.907 to 3.340)	p=0.980 HR 1.009 (0.517 to 1.970)	p=0.349 HR 1.367 (0.662 to 1.899)
HbA1c	p<0.001 HR 4.201 (2.156 to 8.184)	p<0.001 HR 4.567 (2.305 to 9.050)	p<0.001 HR 4.819 (2.411 to 9.632)	p<0.001 HR 3.456 (1.739 to 6.868)	p<0.001 HR 2.211 (1.739 to 6.868)
LDL cholesterol	p<0.001 HR 0.981 (0.972 to 0.991)	p<0.001 HR 0.983 (0.974 to 0.992)	p<0.001 HR 0.984 (0.975 to 0.993)	p<0.001 HR 0.982 (0.973 to 0.992)	p=0.011 HR 0.987 (0.978 to 1.095)
HDL cholesterol	p=0.697 HR 1.000 (0.997 to 1.002)	p=0.747 HR 1.000 (0.997 to 1.002)	p=0.656 HR 0.999 (0.997 to 1.002)	p=0.724 HR 0.999 (0.996 to 1.003)	p=0.653 HR 0.999 (0.995 to 1.004)
Triglycerides	p=0.697 HR 0.999 (0.995 to 1.003)	p=0.337 HR 0.998 (0.993 to 1.002)	p=0.151 HR 0.996 (0.991 to 1.001)	p=0.166 HR 0.996 (0.990 to 1.002)	p=0.272 HR 0.997 (0.989 to 1.011)
Creatinine	p=0.005 HR 6.924 (1.813 to 6.450)	p=0.005 HR 6.924 (1.813 to 6.450)	p=0.011 HR 5.560 (1.496 to 3.410)	p=0.287 HR 0.483 (0.127 to 1.844)	p=0.118 HR 0.937 (0.255 to 2.189)
UACR			p=0.008 HR 2.354 (1.251 to 4.431)	p=0.017 HR 2.144 (1.144 to 4.018)	
eGFR				p<0.001 HR 4.044 (2.716 to 6.022)	
UACR+eGFR					p<0.001 HR 3.329 (1.977 to 5.877)

UACR+eGFR=if UACR was >30 mg/g and eGFR <60 mL/min/1.73 m².

DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin to creatinine ratio.

The incidence of DMO shows similar percentages in both types of DM, with a mean of $2.68 \pm 0.38\%$ (1.71%–3.22%) in patients with T1DM and $2.22 \pm 0.19\%$ (2%–2.49%) in patients with T2DM, despite final sum incidence was higher in patients with T1D (8.46%) than those with T2DM (6.36%).

Higher any-DR values in T1DM perhaps can be explained by two different causes: (i) a longer duration of DM (13.63 ± 8.42 years in patients with T1DM compared with 8.25 ± 6.1 years in patients with T2DM) and (ii) bad metabolic control measured by HbA1c ($8.38 \pm 1.16\%$ in patients with T1DM compared with $7.38 \pm 1.29\%$ in patients with T2DM).

The incidence of any-DR according to DM was 14.7% of patients with <5 years' duration. This is important data for screening programmes, which generally include a revision at 5 years if no DR is present in T1DM, perhaps we must change review time lapse after onset of T1DM.

Also in this study, only 81.08% patients with a DM duration of >20 years developed DR. In recent studies, it is frequent to observe a decrease in the incidence of DR in this group of patients, thus the Wisconsin Diabetes Registry Study,¹² which reported a 92% prevalence of any-DR, lower than previous studies such as the Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy, which reported values of 97%.¹³ A possible explanation for these differences, shown in table 2, is that patients with DM duration of over 15 years have a better metabolic control with low levels of HbA1c.

The lipid study shows that LDL cholesterol is a risk factor in the present sample of patients. Lipid studies often create controversy, such as the Yau *et al*¹⁴ meta-analysis, which reported that higher total cholesterol was linked to DMO, and similar data were reported by the fenofibrate study,¹⁵ which reported slow progression and development of DR with the use of fenofibrates.

Kidney function can be evaluated by UACR or eGFR, both values being linked to DR.¹⁶ Changes in eGFR occur prior to

an increase in UACR. The eGFR increases in early-stage DM and decreases in advanced stages, reflecting the decline in renal function. Recently, eGFR was determined using the CKD-EPI equation. In this study, it is evident that the eGFR is more significant than creatinine values. Furthermore, UACR seems less significant than the eGFR in Cox's survival regression (table 3). Perhaps microalbuminuria secondary to arterial hypertension or infection makes a masquerade effect in UACR. Determination of CKD-EPI equation as a reference for eGFR is recommended by various medical societies.¹⁷ A cohort study by Man *et al*¹⁸ reported a significant relationship between CKD-EPI values and DMO. From our data, we would encourage further studies to determine the CKD-EPI equation in patients with T1DM as an important DR risk marker.

At the end of this study, we found that 47.26% patients developed DR. These data contrast with our previously published study:¹⁰ on a sample size of 334 patients with T1DM, in which only 120 developed DR at 10 years (35.32%). The differences might be explained by methodology and the lower mean HbA1c levels in the previous study of $7.7 \pm 1.42\%$ than this study ($8.38 \pm 1.16\%$), probably due to a relaxation in metabolic control of patients with T1DM in recent years.¹⁰ A value of 47.26% sum incidence at 9 years is also higher than other published studies, such as Martin-Merino *et al*,¹⁹ based on a UK population, with a 23.9% at 9 years, and Leske *et al*,²⁰ published in 2006 and based on a population in Barbados, with an incidence of 39.6%. Perhaps, higher HbA1c levels in this study might have caused these differences.

At the end of study, we revised all 366 patients to determine if any developed DR and was not reported previously during study, but we observed that no one of patients registered as normal fundus developed DR, which can demonstrate the validity of our screening programme. However, we must remember

Clinical science

that a study of the peripheral retina can detect more lesions and can change the severity of retinopathy.²¹

Including patients with T1DM in a T2DM screening programme is feasible but it is important to remember that more frequent screening is difficult to achieve.

Current T2DM screening, with a mean of 4.11±0.77 visits over a 9-year period, implies that a patient visits only every 2.18 years, despite the recommendation for patients with T1DM being annual from 5 years on.²²⁻²³ Patients and clinicians should aim to make yearly retinography checks 5 years after the onset of T1DM.²⁴

A limitation of our study is the small sample of 366 patients with T1DM and 15 030 patients with T2DM in our screened population. The number of patients with T1DM who developed DR over the 9-year follow-up period was 173 (47.26% of the sample), but the increase or decrease of only one patient can change the results in a 0.28%. The number of patients, who developed STDR, and especially DMO, is small and can bias the statistical analysis.

Strengthens of our study are (i) the screening programme, in which patients with T1DM of our area are being included; at present, there are few studies on the incidence of DR in T1DM; Lee *et al.*²⁵ carried out a literature review in 2015 but there were only six referenced studies of DR incidence in patients with T1DM; (ii) also, the long follow-up period of our T1DM population; and (iii) the large amount of data, such as lipid profile and GFR. It is important that future studies investigate the CKD-EPI equation, as a marker of eGFR for DR development. The increase in any-DR (47.26%) compared with our previous study (35.9%) is another important consideration, because it would seem to be linked to bad metabolic control of T1DM. If our results are confirmed by other studies in different populations, we might expect to treat a lot of complications in DR in the future.

Acknowledgements The authors thank all paediatricians, general practitioners and endocrinologists in our area who have helped us to implement the new screening system using the non-mydiatic fundus camera, and our camera technicians for their work and interest in the diabetes screening.

Contributors PRA: contributed to study conception and design, collected research data, reviewed the statistical analysis, wrote the discussion and edited the manuscript, contributing to the final approval of the version sent for publication. RN-G: contributed to study conception and design, contributed to ophthalmological data collection, diagnosed diabetic macular oedema, carried out the laboratory procedures, wrote the discussion and made a critical review, contributing to the final approval of the version sent for publication. AV-M: contributed to study design and the statistical analysis, interpreted the research data, made a critical review and reviewed the translation, contributing to the final approval of the version sent for publication. RS-A: contributed to study conception and design, contributed to diabetes mellitus data collection, carried out the retinographies, interpreted the research data and helped to write the manuscript, contributing to the final approval of the version sent for publication. AM-R: contributed to study design and the statistical analysis, interpreted research data and contributed to the interpretation of the study findings, contributing to the final approval of the version sent for publication. NS: contributed to ophthalmological data collection, carried out retinographies and OCT procedures and interpreted the research data, contributing to the final approval of the version sent for publication.

Funding This study was funded by research projects F12/01535 June 2013 and F15/01150 July 2015 (Instituto de Investigaciones Carlos III (IISCI) of Spain), and FEDER funds.

Competing interests None declared.

Ethics approval Hospital Universitario Sant Joan de Reus Ethics Committee [approval no. 13-01-31/proj6].

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is

properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- International Diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas*. 6th edn. Brussels, Belgium, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S4–19.
- Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, *et al.*, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990–2010. *Br J Ophthalmol* 2014;98:629–38.
- Li R, Zhang P, Barker LE, *et al.* Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1872–94.
- American Diabetes Association. (9) Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2015;38:558–66.
- Romero P, Sagara R, Ferrer J, *et al.* The incorporation of family physicians in the assessment of diabetic retinopathy by non-mydiatic fundus camera. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:184–8.
- Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, *et al.* Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol* 2016;100:1366–71.
- Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, *et al.* Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995;38:437–44.
- ETDRS. Detection of diabetic macular oedema study no 5. *Ophthalmology* 1989;9:746–51.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, *et al.* Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:126–32.
- Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, *et al.*, Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Scottish Diabetic Retinopathy Collaborative. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol* 2014;98:790–5.
- LeCaire TJ, Palta M, Klein R, *et al.* Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36:631–7.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, *et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527–32.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.*, Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
- Simó R, Roy S, Behar-Cohen F, *et al.* Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Curr Med Chem* 2013;20:3258–66.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, *et al.* Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complicat* 2012;26:506–12.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.*, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- Man RE, Sasongko MB, Wang JJ, *et al.* The association of estimated glomerular filtration rate with diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4810–16.
- Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, *et al.* Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. *PLoS ONE* 2014;9:e100283.
- Leske MC, Wu SY, Hennis A, *et al.* Nine-year incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2006;124:250–5.
- Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, *et al.* Peripheral lesions identified by mydiatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 2013;120:2587–95.
- Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline (NG18) Published date: Last updated: November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/chapter/1Recommendations#type-1-diabetes>
- American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S72–80.
- Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, *et al.* Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess* 2015;19:1–116.
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17.

PUBLICACIÓN 2

Validation of an Algorithm for the Prediction of Diabetic Retinopathy in Type I Diabetic Patients in a Spanish Population.

Pedro Romero-Aroca, Marc Baget-Bernaldiz, Raul Navarro-Gil, Albert Feliu, Najla
Maarof, Aida Valls, Antonio Moreno-Ribas, Julián Cristiano.

Artículo publicado en *Clinical Ophthalmology* 2022; 16:715-722.

doi: 10.2147/OPHTH.S351790 PMID: 35300029 PMCID: PMC8921832.

JCR Q2 DOVE MEDICAL PRESS. *Ophthalmology*. Índice de impacto: 0,77 (44/93) Q2 T2.

Validación de un algoritmo para la predicción de la retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo I en una población española

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad mundial cuya incidencia está aumentando rápidamente. Solo en Europa, 59 millones de personas están afectadas (datos del 2019) por diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), un número que se prevé que aumente en un 15 % hasta los 68 millones para el año 2045.

Dentro de las complicaciones de la DM, la retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de mala visión y ceguera en estos pacientes, por lo que se recomiendan cribados periódicos de retina en función del riesgo de desarrollo o de progresión de la RD, para así lograr una detección precoz y poder establecer los tratamientos más eficaces.

Para personalizar los programas de cribado de RD, hemos desarrollado un algoritmo denominado RETIPROGRAM, un sistema de ayuda al diagnóstico para pacientes con DM2.

Nuestro CDSS (Sistema de Soporte a la Toma de Decisiones Clínicas) para la retinopatía diabética (RETIPROGRAM) se construyó a partir de una muestra de pacientes extraída de nuestra propia población de DM de 17.792 a cargo del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

El algoritmo se basó en un análisis estadístico que utiliza árboles de decisión difusos, con una distribución de diferentes variables de riesgo en los nodos de múltiples árboles. Nuestro algoritmo tiene 200 árboles con tres variables en cada nodo utilizado para la predicción.

Las variables consideradas significativas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, duración de la DM, tratamiento de la DM, control de la hipertensión arterial, HbA1c en %, microalbuminuria y tasa de filtración glomerular determinada por la fórmula CKD-EPI.

El objetivo del presente estudio fue construir un Sistema de Soporte a la Toma de Decisiones Clínicas (CDSS) efectivo para predecir la retinopatía diabética en

pacientes con DM1, porque el que creamos originalmente (RETIPROGRAM) no fue construido para pacientes con DM1 y no es útil para predecir cualquier RD en pacientes con DM1. Para lograr esto, decidimos construir dos modelos, entrenarlos y evaluar cuál funcionaba mejor. El primer modelo incluyó pacientes con DM1 y DM2 (324 y 826 pacientes respectivamente) según lo recomendado por nuestro epidemiólogo, y el segundo CDSS incluyó solo pacientes con DM1 (324 pacientes). Se excluyeron pacientes con otro tipo de diabetes.

Para el diagnóstico de RD se realizaron dos retinografías no midriáticas a 45°, una centrada en la mácula y la otra en el lado temporal del nervio óptico. El diagnóstico de RD se confirmó por oftalmólogos expertos en consulta y ante la presencia de microaneurismas en las retinografías. La gravedad de la RD se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética.

Para el estudio estadístico clasificamos la RD de la siguiente manera: cualquier RD, que incluía todas las formas de RD (leve, moderada, grave y proliferativa) y RD que amenaza la visión (STDR), que en nuestro modelo incluía todas las formas de RD excepto la RD leve. A diferencia de otros estudios, incluimos la RD moderada dentro de STDR porque todos los pacientes de nuestra muestra tenían un edema macular diabético asociado.

La evaluación y el análisis de los datos se llevaron a cabo utilizando el software estadístico SPSS 22.0, considerando $p < 0.05$ como significativa.

Los resultados más relevantes del análisis estadístico fueron los siguientes:

- La prevalencia de RD en la muestra de DM1 es del 25% (81 de 324 pacientes). Por gravedad, 32 pacientes tenían RD leve, 23 pacientes tenían RD moderada, 21 pacientes tenían RD grave y 5 pacientes tenían RD proliferativa.
- La prevalencia de RD en la muestra de DM2 es de 23,60% (195 de 826 pacientes). Por gravedad, 89 pacientes tenían RD leve, 66 pacientes tenían RD moderada, 31 pacientes tenían RD grave y 9 pacientes tenían RD proliferativa.

- En el presente estudio se definió como retinopatía diabética que amenaza a la visión (STDR) a todos aquellos pacientes que presentaban RD moderada o superior. En total, se diagnosticó STDR en 46 pacientes con DM1 y 106 pacientes con DM2.
- Los dos modelos entrenados presentaron resultados más bajos en sensibilidad (S), especificidad (SP) y precisión (ACC) para predecir cualquier RD que para predecir STDR.
- En el primer modelo entrenado (DM1 +DM2) los resultados para predecir cualquier RD fueron ACC = 0,795, S = 65,7 % y SP = 83%, que fueron más bajos que los resultados para predecir STDR (ACC = 0,918, S = 87,8% y SP = 87,1%). Por tanto, el primer modelo resultó que era más efectivo para predecir STDR que para predecir cualquier RD.
- El segundo modelo entrenado (DM1) también demostró ser más efectivo en la predicción de RD en pacientes con STDR que en cualquier RD, siendo los resultados más bajos en la predicción de cualquier RD (ACC = 0,799, S = 86,3% y SP = 77,5%) que en la predicción de STDR (ACC = 0,937, S = 83% y SP = 90,9%).
- Por lo tanto, al comparar los dos modelos, fueron deficientes para predecir cualquier RD, pero más efectivos para predecir STDR.

En el presente estudio, queríamos determinar si nuestro modelo de predicción de RD, que funciona bien para pacientes con DM2, era tan efectivo en una muestra de nuestros pacientes con DM1. Dado que se trata de una población controlada por los mismos médicos generales y endocrinólogos, consideramos que las 9 variables independientes utilizadas en nuestro algoritmo para determinar los niveles de riesgo de RD también podrían ser efectivas para pacientes con DM1. Sin embargo, nuestro estudio solo ha demostrado estas características para predecir el riesgo de STDR y no para el riesgo de cualquier RD, excluyendo así las etapas iniciales de la RD.

Una limitación del presente estudio es el pequeño tamaño de la muestra de 324 pacientes, lo que podría no ser suficiente para demostrar nuestros resultados con confianza.

Como conclusión podemos decir que el modelo construido es útil para predecir el riesgo de STDR en pacientes con DM1, pero tiene limitaciones para predecir el riesgo de cualquier RD. Sería necesario obtener una muestra mayor de pacientes para confirmar nuestros resultados.

Validation of an Algorithm for the Prediction of Diabetic Retinopathy in Type I Diabetic Patients in a Spanish Population

Pedro Romero-Aroca¹, Marc Baget-Bernaldiz¹, Raul Navarro-Gil¹, Albert Feliu², Najla Maarof³, Antonio Moreno³, Julian Cristiano³, Aida Valls³

¹Ophthalmology Department, University Hospital Sant Joan, Institute of Health Research Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira & Virgili, Tarragona, Spain; ²Pediatric Department, University Hospital Sant Joan, Institute of Health Research Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira & Virgili, Tarragona, Spain; ³Department of Computer Engineering and Mathematics, Universitat Rovira & Virgili, ITAKA-Intelligent Technologies for Advanced Knowledge Acquisition, Tarragona, Spain

Correspondence: Pedro Romero-Aroca, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Avda. Dr. Josep Laporte 2, Reus, 43204, Spain, Email romeropere@gmail.com

Aim: The aim of the present study was to build a clinical decision support system (CDSS) that can predict the presence of diabetic retinopathy (DR) in type 1 diabetes (T1DM) patients.

Material and Method: We built two versions of our CDSS to predict the presence of any-type DR and sight-threatening DR (STDR) in T1DM patients. The first version was trained using 324 T1DM and 826 T2DM patients. The second was trained with only the 324 T1DM patients.

Results: The first version achieved an accuracy (ACC) = 0.795, specificity (SP) = 83%, and sensitivity (S) = 65.7% to predict the presence of any-DR, and an ACC = 0.918, SP = 87.1% and S = 87.8% for STDR. The second model achieved ACC = 0.799, SP = 87.5% and S = 86.3% when predicting any-DR and ACC = 0.937, SP = 90.9% and S = 83.0% for STDR.

Conclusion: The two models better predict STDR than any-DR in T1DM patients. We will need a larger sample to strengthen our results.

Keywords: diabetic retinopathy, type 1 diabetes mellitus, clinical decision support system

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a global disease whose incidence is increasing rapidly. In Europe alone, 59 million people are affected (2019 data) by Type 1 (T1DM) and Type 2 (T2DM) diabetes mellitus, a number that is predicted to rise by 15% to 68 million by 2045.¹ These diseases bring their own complications, such as microangiopathy, of which diabetic retinopathy (DR), an ocular manifestation, is the most frequent cause of poor vision and blindness for these patients. Science associations recommend that ophthalmology units, with the support of general practitioners, endocrinologists, and paediatricians, carry out regular screening of the retina at various frequencies depending on the risk of progression to DR.^{2,3}

Screening for DR needs to be carried out annually,^{2,3,4} and early detection is crucial for establishing the most effective treatments. For patients with DM but without DR, it is very important to monitor each patient according to their level of risk.⁵⁻⁷

To personalize DR screening programmes, we have developed an algorithm named RETIPROGRAM, a diagnostic aid system for T2DM patients.⁹ The aim of present study was to build a new algorithm that can include T1DM patients.

Methods

Setting

The reference population in our area is 247,174. The total number of DM patients registered with our Health Care Area (University Hospital Saint Joan, Tarragona, Spain) is 17,792, 5% of whom are T1DM patients. Our DR screening

programme has been ongoing since 1st January 2007, when we started offering annual retinography to our DM patients, including T1DM patients. The screening programme is described more completely elsewhere.¹⁰

Design

The aim of the present study was to build an effective Clinical Decision Support System (CDSS) for predicting diabetic retinopathy in T1DM patients, because the one we created originally (RETIPROGRAM) was not built for T1DM patients. To achieve this, we decided to build two models and evaluate which one worked better. The first model included both T1DM and T2DM patients (324 and 826, respectively) as recommended by our epidemiologist, and the second CDSS included only T1DM patients.

Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili.

Model Construction

Our CDSS for diabetic retinopathy (RETIPROGRAM) was built from a sample of patients taken from our own DM population of 17,792 under the care of Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Briefly, the algorithm was based on a statistical analysis that uses fuzzy decision trees, with a distribution of different risk variables at the nodes of multiple trees. Our algorithm has 200 trees with three variables at each node used for prediction.¹¹ The variables considered significant were: age, sex, body mass index, duration of DM, treatment of DM, arterial hypertension control, HbA1c in %, microalbuminuria, and glomerular filtration rate determined by the CKD-EPI formula (Figure 1 shows the finished model).¹² Figure 2 shows how the system works. First, a patient's variables are introduced to the algorithm, then the system analyses the data and gives the percentage probability (%) that the patient either has retinopathy or not, the result not being indeterminate rather than clearly defined. Finally, in the output, the system indicates the percentage probability risk of DR to the patient: no risk, or low, moderate or high risk. Based on each of these 4 results, or outputs, the system indicates when the patient should go to the ophthalmologist. In the present study we trained the algorithm in two models. In the first, 195 T1DM patients and 495 T2DM patients were randomly chosen from our screened population and, from those, the testing step was carried out using a sample of 129 T1DM and 331 T2DM, again randomly chosen. In the second model, the algorithm was re-trained with only the T1DM patients and 195 T1DM were randomly chosen for training the model and the remaining 129 T1DM patients for testing.

Inclusion Criteria

Patients with T1DM or T2DM, as diagnosed and listed at Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

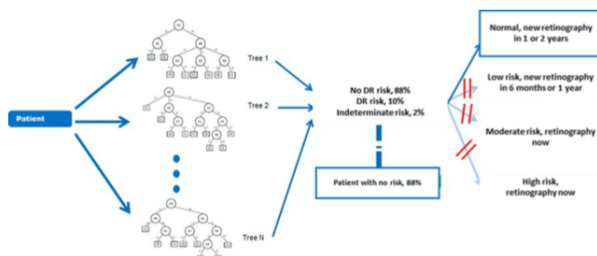


Figure 1 An example of the RETIPROGRAM application for a patient at high risk of developing diabetic retinopathy.

Patient's input data

Current age in years	Gender	Evolution time of diabetes in years
34	Male	16
Type of treatment	HbA1c: Glycated hemoglobin	CKDEP: Estimated glomerular filtration rate
Insulin	7	90
MA: Microalbuminuria	BMI: Body Mass Index	HTAR: Control of arterial hypertension
0	24	Good control

Calculate the risk of developing diabetic retinopathy

The results

Is there any risk?	Certainty in percentage	Need to be checked by a:
POSITIVE	91	OPHTHALMOLOGIST

Figure 2 An example of a decision tree. We describe the process in four columns. The first column indicates the input of a patient's data (we introduce the nine variables that we determined), the second column shows the fuzzy decision tree model, the third column indicates the probability in percentage of having retinopathy or not, and if the algorithm if the result is indeterminate it is shown as a percentage. For example in this case patient has an 88% probability of no risk of retinopathy. The last column shows the recommendation for the next visit accordingly.

Exclusion Criteria

Patients with other types of diabetes.

Diagnosis of Diabetic Retinopathy

Two senior retina ophthalmologists diagnosed the condition based on EURODIAB guidelines,¹³ using a non-mydratric fundus camera, which took two 45° field retinal photographs (TOPCON® TRC-NW6S), one centred on the macula and the other on the temporal side of the optic nerve. DR was confirmed by the ophthalmologist after a hospital visit with new retinographs. The diagnosis was confirmed when microaneurysms were present in the retinographs in the absence of other known causes of the changes, and the DR severity was classified according to the International Diabetic Retinopathy Classification.¹⁴ For the statistical study we classified DR as follows: any-DR, which included all forms of DR (mild, moderate, severe, and proliferative), and sight-threatening DR (STDR), which in our model included all forms of DR except mild-DR. Different from other studies, we included moderate-DR within STDR because all those patients in our sample had an associated diabetic macular edema.

Statistical Methods

Data evaluation and analysis was carried out using SPSS 22.0 statistical software at a significance of $p < 0.05$. We measured the screening performance of the study using a confusion matrix/contingency. Given a classified data set, there were four basic combinations of actual and assigned: correct positive assignments, or true positives (TP), correct negative assignments, or true negatives (TN), incorrect positive assignments, or false positives (FP), and incorrect negative assignments, or false negatives (FN).

The statistical evaluation of the data set included:

- sensitivity (S),
- specificity (SP),
- positive predictive value or precision (PPV),
- negative predictive value (NPV),
- positive false discovery rate or type 1 error (α) (FP),
- negative false discovery rate or type 2 error (β) (FN), and
- the accuracy or diagnostic effectiveness expressed as a proportion of correctly classified subjects (ACC).

ACC is affected by prevalence with the same S and SP, the diagnostic accuracy of a particular test increasing as the disease prevalence decreases, which was not the case in the present study. We did not use Area under the ROC curve (AUC) because it is a global measure of diagnostic accuracy but tells us nothing about individual parameters, such as S and SP. Where two tests have an identical or similar AUC, one can have significantly higher S and the other significantly higher SP. Furthermore, data on AUC says nothing about predictive values or about the contribution of the test in ruling-in and ruling-out a diagnosis. AUC can be determined when the classification method returns a continuous number between 0 and 1. Depending on a threshold, the answer can mean class 0 or class 1. Our method did not give a continuous value, but returned the class directly; therefore, no graph that depends on any threshold was suitable in this case.

Results

Demographic Study of Sample Size

The initial sample included 324 T1DM patients and 826 T2DM patients. Table 1 describes the demographic analysis of sample size.

The prevalence of DR in the T1DM sample size was 81 (25%) patients who had any form of DR (25% of prevalence). By severity, 32 patients had mild-DR, 23 patients had moderate-DR, 21 patients had severe-DR and 5 patients had proliferative DR. Prevalence of DR sample size was 195 (23.60%) in T2DM patients and, by severity, 89 patients had mild-DR, 66 patients had moderate-DR, 31 patients had severe-DR and 9 patients had proliferative DR.

In the present study, sight-threatening diabetic retinopathy (STDR) was defined as all those who presented moderate-DR or higher. In total, STDR was diagnosed for 46 T1DM patients and 106 T2DM patients.

Trained Model with T1DM + T2DM Patients Applied to T1DM Patients

Table 2 shows the first trained model with T1DM together with T2DM. Results for predicting any-DR have poorer values than for predicting STDR. Predicting any-DR has ACC = 0.795 with S = 65.7%, which is low, and S = 65.7%. All these values are lower than those for predicting STDR with ACC= 0.918, S = 87.1% and a sensitivity of 87.8%. We conclude that this model is more effective for STDR than any-DR detection.

Trained Algorithm with Only T1DM Applied to T1DM Patients

Table 3 shows the second trained model with only T1DM patients. The prediction values for any-DR were ACC = 0.799, SP = 87.5%, and S = 86.3%, which were similar to those obtained in the first model but with higher sensitivity. However, this model proved to be highly effective in predicting STDR patients with an ACC = 0.937, SP = 90.9% and S = 83.0%. Comparing the two models, they were poor at predicting any-DR but effective at predicting STDR. Table 3. The second algorithm trained with only T1DM patients and tested on a sample of T1DM patients. It showed better results when predicting the risk of having sight-threatening DR compared to any form of DR.

Discussion

In a previous study, we demonstrated that the nine-year incidence of DR for T1DM patients was different from that found for T2DM patients. We were not able to show what the causes of these differences were based on the studied risk

Table 1 Demographic Characteristics of Our Sample Size

	T1DM Patients	T2DM Patients
Mean of current age	37.51 ± 9.85 years	51.44 ± 9.78 years
Sex male	168/324 (51.85%)	436/826 (52.78%)
DM duration	16.52 ± 8.59 years	15.98 ± 8.66 years
Mean of HbA1c	7.88 ± 0.94%	7.88 ± 0.94%

Table 2 The first algorithm applied to a sample of T1DM and T2DM patients and tested on a sample of T1DM and T2DM patients. The algorithm better estimated the risk of having more advanced forms of DR.

Study of Any-Diabetic Retinopathy					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.795
64	65	318	33	0.17	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	0.35
83.0%	65.7%	49.6%	90.5%	0.35	
Study of Sight-Threatening DR					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.918
34	57	384	5	0.12	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	0.12
87.1%	87.8%	37.3%	98.7%	0.12	

Table 3 The second algorithm re-trained with only T1DM patients and tested on a sample of T1DM patients. It showed better results when predicting the risk of having sight-threatening DR compared to any form of DR.

Study of Any-Diabetic Retinopathy					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.799
19	24	83	3	0.22	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	0.13
87.5%	86.3%	44.2%	96.5%	0.13	
Study of Sight-Threatening DR					
TP	FP	TN	FN	Error α	Accuracy 0.937
10	20	98	1	0.09	
Specificity	Sensitivity	PPV	NPV	Error β	0.17
90.9%	83.0%	33.3%	98.9%	0.17	

factors.⁸ In the present study, we wanted to determine whether our DR prediction model, which works well for patients with T2DM, was as effective in a sample of our patients with T1DM. Given that it is a population controlled by the same general practitioners and endocrinologists, we considered that the 9 independent variables used in our algorithm to determine levels of risk of DR might also be effective for patients with T1DM. However, the present study has only demonstrated that for risk of STDR and not for risk of any-DR.

As the developed algorithm was not effective enough, we decided to rework it (re-train) in two different ways, one with a mix of T1DM and T2DM patients then applying it to a similar sample, and another only with T1DM patients then applying that to a similar sample. However, neither of those two new algorithms worked effectively enough. The two models are effective at determining the risk for STDR but not for any-DR. In the first, we achieved high specificity (83%) to predict patients who will not develop DR but low sensitivity when predicting those at risk of developing DR. In the second, we achieved high specificity (86.3%) when predicting those who will not develop DR but a low sensitivity (65.7%) to predict T1DM patients at risk of developing DR when predicting those who will not develop. In addition,

accuracy was not significant enough in either algorithm, 0.795 in the first and 0.799 in the second. We can conclude, therefore, that our algorithm is less effective for T1DM patients.

It is difficult to compare the present study to other similar studies since our results are poor. So far, two algorithms have proven useful in predicting DR in patients with T2DM, one developed by Aspelund et al,¹⁵ a second developed by Schreur²¹ and other by Broadbent et al,^{16,17} although the three studies predict only the risk of developing STDR and not any-DR.

Aspelund¹⁵ divided the patients according to diabetes type, T1DM or T2DM, which suggests that they had similar problems to ours for patients with T1DM. Their algorithm was based on the duration of DM, the HbA1c% value and systolic blood pressure values, independent variables that we also included, although their HbA1c values were fixed at 1% increases from 6% to 12%, whereas ours were not. In addition, we included renal function (microalbuminuria and glomerular filtration rate) and body mass index (BMI) values. The algorithm yielded good results for identifying those patients who might develop STDR,¹⁸⁻²⁰ but not those who might develop the early stages of DR.

In a series of 268 patients with T1DM, after a follow-up of 4.6 years, Schreur et al,²¹ using Aspelund model demonstrated that the annual screening could be reduced by 58% if the condition of the retina initially is included as an independent variable within the algorithm, although, again, it was still only effective for patients at risk of STDR.

In the Broadbent et al model,¹⁶ the predictive results for patients with T2DM at risk of developing STDR are excellent. The algorithm is based on the following risk factors: age, sex, DM duration, systolic and diastolic pressure, HbA1c, and total cholesterol. It was applied to 179 patients with T1DM, but their results did not report the cohort by type of DM, so we do not know if they were as effective in the case of patients with T1DM as in the rest of the sample, which included a total of 4538 patients with DM.^{17,22}

In summary, comparing the results of our study with these two models, we can say that the DR risk algorithms predict with some accuracy the risk of STDR in T1DM patients as our study, but not the risk of the early stages of DR (any-DR).

It is important to determine the risk of DR in its initial phase, because with a stricter glycaemic and arterial hypertension control, DR evolution can be delayed or its severity reduced, as evidenced by various studies.²³⁻²⁶ It is therefore important to continue to try to determine more accurately which DR risk factors will differentiate patients with T1DM or T2DM, so that we can predict risk in the initial stages rather than having to wait for STDR to appear. One limitation of the present study is the small sample size of 324 patients, which might not be sufficient to demonstrate our results with confidence. In addition, we limited ourselves to determining the effect of the 9 risk factors upon which our algorithm was built, therefore for T1DM patients insulin treatment might be useful as an additional variable in future studies. In addition, arterial hypertension is rare in patients with T1DM, and higher BMI scores might be more significant in T2DM patients.

Conclusions

The built model is useful for predicting risk of STDR but has limitations for predicting the risk of any-DR. It would be necessary to obtain a larger sample of patients to achieve better results.

Abbreviations

AL, axial length; IOL, intraocular lens; SRK/T, Sanders, Retzlaff, and Kraft/theoretical.

Institutional Review Board Statement

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee (Comite Etico de Investigaciones con medicamentos CEIM/IISPV) (approval no. CEIM 028/2018).

Data Sharing Statement

All data included in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics Approval and Informed Consent

The study was approved by the Ethics Committee of Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. The study was carried out with the approval of the local ethics committee (approval no. 13-01-31/proj6) and in accordance with revised guidelines of the Declaration of Helsinki. We applied an optout arrangement to obtain the informed consent for this observational study, which involved the analysis of medical records. The confidentiality of patient data was maintained.

Acknowledgments

We thank all paediatricians, general practitioners, and endocrinologists in our area who have helped us to implement the new screening system using the non-mydriatic fundus camera, and our camera technicians for their work and interest in the diabetes screening. We thank Up2smart for its image analysis support. We thank all the patients as participants in the present study. We also thank Phil Hoddy for his language assistance and for editing and correcting the English text.

Funding

This research was funded by Instituto de Salud Carlos III SPAIN, grant number: FIS projects PI18/00169 and European Regional Development fund (FEDER) European Union.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th Edn*. Brussels, Belgium:International Diabetes Federation; 2019:5–14.
2. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S105–S118. doi:10.2337/dc18-S010
3. Ghanchi F; Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):285–287. doi:10.1038/eye.2012.287
4. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–1622. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.007
5. Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1599–1601. doi:10.1136/bjo.2007.123810
6. Chalk D, Pitt M, Vaidya B, Stein K. Can the retinal screening interval be safely increased to 2 years for type 2 diabetic patients without retinopathy? *Diabetes Care*. 2012;35:1663–1668. doi:10.2337/dc11-2282
7. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care*. 2011;34:1318–1319. doi:10.2337/dc10-2308
8. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. A differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes patients: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1346–1351. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310063
9. Pedro RA, Aida VM, Antonio MR, et al. A Clinical Decision Support System (CDSS) for diabetic retinopathy screening. Creating a clinical support application. *Telemed J E Health*. 2019;25:31–40. doi:10.1089/tmj.2017.0282
10. Romero-Aroca P, de la Riva-fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1366–1371. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307689
11. Saleh E, Blaszczynski J, Moreno A, et al. Learning ensemble classifiers for diabetic retinopathy assessment. *Artif Intell Med*. 2018;85:50–63. doi:10.1016/j.artmed.2017.09.006
12. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, et al. Validation of a diagnostic support system for diabetic retinopathy based on clinical parameters. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(3):17. doi:10.1167/tvst.10.3.17
13. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolje AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy, The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1995;38:437–444. doi:10.1007/BF00410281
14. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677–1682. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5
15. Aspelund T, Thomórisdóttir O, Olafsdóttir E, et al. Individual risk assessment and information technology to optimize diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2011;54:2525–2532. doi:10.1007/s00125-011-2257-7
16. Broadbent DM, Sampson CJ, Wang A, et al.; ISDR Study Group. Individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR study-rationale, design and methodology for a randomised controlled trial comparing annual and individualised risk-based variable-interval screening. *BMJ Open*. 2019;9:e025788. doi:10.1136/bmjopen-2018-025788
17. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, et al.; ISDR Study Group. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 2021;64:56–69. doi:10.1007/s00125-020-05313-2
18. van der Heijden AA, Walraven I, van 't Riet E, et al. Validation of a model to estimate personalized screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2014;57:1332–1338. doi:10.1007/s00125-014-3246-4

Romero-Aroca et al

Dovepress

19. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, et al. Individualized risk assessment for diabetic retinopathy and optimization of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):683–687. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307341
20. Estil S, Steinarrson AB, Einarsson S, Aspelund T, Stefánsson E. Diabetic eye screening with variable screening intervals based on individual risk factors is safe and effective in ophthalmic practice. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2020;98:343–346. doi:10.1111/aos.14425
21. Schreur V, Ng H, Nijpels G, et al. Validation of a model for the prediction of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:1286–1288. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313539
22. Byrne P, Thetford C, Gabbay M, Clarke P, Doncaster E, Harding SP; ISDR Study Group. Personalising screening of sight-threatening diabetic retinopathy - qualitative evidence to inform effective implementation. *BMC Public Health*. 2020;20:881. doi:10.1186/s12889-020-08974-1
23. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1707–1715. doi:10.1001/archoph.126.12.1707
24. Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:17–23. doi:10.2337/dc13-2251
25. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64:631–642. doi:10.2337/db14-0930
26. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabetic Med*. 2008;25:20–24. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02505

Clinical Ophthalmology

Dovepress

Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on PubMed Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

722



Clinical Ophthalmology 2022:16

PUBLICACIÓN 3

Differences in Multifocal Electroretinogram Study in Two Populations of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Diabetic Retinopathy.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Gibet Benejam, Montse Vizcarro, Marc Baget-
Bernaldiz.

Artículo publicado en *Journal of Clinical Medicine* 2022;11,5824.

doi: 10.3390/jcm11195824 PMID: 36233694 PMCID: PMC9572303.

JCR Q2 Medicine General & Internal. Índice de impacto: 4.964 (54/172) Q2 T1.

Diferencias en el estudio del electroretinograma multifocal en dos poblaciones de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 sin retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una de las grandes complicaciones neurovasculares de la Diabetes Mellitus (DM) que puede conducir a una pérdida completa de la visión si no se detecta a tiempo. Supone la quinta causa principal de ceguera a nivel mundial y la más frecuente en adultos en edad laboral. Se estima un aumento de la incidencia de esta temible complicación como consecuencia del aumento de la prevalencia de la DM.

El riesgo de desarrollar RD es mayor en pacientes con diabetes mellitus 1 (DM1) que en pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2), ya que están expuestos a variaciones de los niveles de glucosa durante más tiempo, sin embargo, detectamos más frecuentemente RD en pacientes con DM2, probablemente porque el momento del diagnóstico de la DM no coincide con su aparición y pueden haber estado muchos años con niveles elevados de glucosa en sangre sin haber sido diagnosticados.

Actualmente se considera que la neurodegeneración juega un papel importante en el desarrollo de la RD. El electroretinograma multifocal (ERG-mf) es una herramienta útil para detectar la neuropatía previa a la vasculopatía. Existen estudios donde se ha detectado anomalías en el ERG-mf en ausencia de retinopatía visible.

Teniendo en cuenta que los factores de riesgo de la RD pueden afectar de manera diferente a los pacientes con DM1 y DM2, como hemos demostrado en los estudios anteriores, el objetivo del presente estudio es determinar si existen diferencias en los parámetros detectados por el ERG-mf entre los pacientes con DM1 y DM2.

Para la elaboración de este trabajo comparamos los resultados obtenidos por el ERG-mf en dos grupos, un grupo con una muestra de 72 ojos de 36 pacientes con DM1 y un grupo con 72 ojos de 36 pacientes con DM2, seleccionados al azar de nuestras bases de datos de DM, sin RD. Los dos grupos se emparejaron

según el sexo, la duración de la diabetes mellitus y, en el caso de los pacientes con DM2, solo se incluyeron los que tenían insulina, o insulina y antidiabéticos orales, para el tratamiento de la DM, de modo que los grupos fueran efectivamente homogéneos.

En el estudio se incluyeron pacientes con DM1 y DM2 sin RD y se excluyeron los pacientes que presentasen otros tipos de diabetes, catarata o otras opacidades, glaucoma o cirugía ocular previa, miopía de más de 6 dioptrías, patología macular, nefropatía previa, ictus o infarto de miocardio.

Los ERG-mf se realizaron con un RETIscan® (ROLAND INSTRUMENTS, Wiesbaden, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la International Society for Clinical Electrophysiology Vision (ISCEV) en 2011.

Las dos variables electrofisiológicas seleccionadas para evaluar las respuestas electrofisiológicas en la fóvea (R1), perifóvea (R2) y parafovea (R3) fueron la amplitud (A) y el tiempo implícito (IT) de la onda P1 del núcleo de segundo orden (SOK).

Se han recogido los datos correspondientes desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019 y se han evaluado mediante el programa SPSS V.22.0 (IBM® Statistics, Chicago, IL, EE. UU.), considerando $p < 0.05$ como significativa.

En un primer paso se realizó un estudio demográfico y comparativo de ambos grupos, estudiando tanto las principales variables como la edad, sexo, hipertensión arterial, duración de la DM y nivel de HbA1c; como las diferencias en los parámetros del ERG-mf (amplitud y tiempo implícito) de la onda P1 en los tres primeros anillos.

En un segundo paso, los pacientes se agruparon según dos factores de riesgo como variables: la duración de la DM < 15 años o ≥ 15 años y la HbA1c $< 7\%$ o $\geq 7\%$.

El conjunto de resultados de este trabajo revela que:

- En los resultados demográficos entre grupos no encontramos diferencias significativas según sexo, edad actual, duración de la DM ni media de la HbA1c. Las diferencias en la prevalencia de hipertensión arterial fueron normales debido a su mayor frecuencia en DM2. Se observaron diferencias significativas para los pacientes con HbA1c > 7%, que es más frecuente en DM2, con una significación de $p < 0,001$.
- Al comparar los resultados del ERG-mf entre ambos grupos observamos que existen diferencias significativas en la amplitud en los 3 primeros anillos centrales del ERG-mf, siendo las amplitudes medias de los DM1 más bajas. No encontramos diferencias en el tiempo implícito (TI) entre ambos grupos.
- En los resultados del ERG-mf según el nivel de Hb1Ac superior o inferior al 7%, se observó que en los pacientes con DM1 la amplitud en el primer anillo disminuyó significativamente y el tiempo implícito en los 3 anillos aumentó significativamente. Por lo contrario, no se observaron diferencias significativas en los pacientes con DM2.
- En los resultados del ERG-mf según la duración de la DM, no encontramos diferencias significativas en la amplitud ni en el TI en los 3 anillos en el grupo de pacientes con DM1. En cambio, en los pacientes con DM2 encontramos una disminución de la amplitud y un aumento del tiempo implícito significativos en los tres anillos estudiados.

El objetivo del presente estudio fue comparar la amplitud del ERG-mf y los valores de tiempo implícitos en pacientes con DM1 y DM2 sin RD.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia puede cambiar el metabolismo de la retina, probablemente induciendo cambios en la función de la retina interna, incluso en pacientes con DM1 sin RD.

Una limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra, con solo 72 pacientes, a pesar de haber sido seleccionados aleatoriamente de nuestras bases de datos.

Podemos concluir que las retinas de los pacientes con DM1 parecen más sensibles a los cambios en los niveles de la HbA1c que las retinas de los pacientes con DM2, mientras que la duración de la DM parece afectar en mayor medida a la funcionalidad retiniana de los pacientes con DM2.

Article

Differences in Multifocal Electroretinogram Study in Two Populations of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Diabetic Retinopathy

Pedro Romero-Aroca ^{1,2,*}, Raul Navarro-Gil ¹, Gibet Benejam ¹, Montse Vizcarro ¹ and Marc Baget-Bernaldiz ^{1,2}

¹ Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan Reus, 43204 Reus, Spain

² Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira & Virgili, 43204 Reus, Spain

* Correspondence: romeropere@gmail.com

Abstract: (1) Background: Diabetic retinopathy (DR) is a diabetes mellitus (DM) complication where neurodegeneration plays a significant role. The aim of our study was to determine the differences between type 1 DM (T1DM) and 2 DM (T2DM) in the multifocal electroretinogram (mERG).; (2) Methods: A mERG study was performed in two groups, a T1DM group with 72 eyes of 36 patients compared with 72 eyes of 36 patients with T2DM, randomly selected from our DM databases, without DR. We studied how HbA1c and DM duration affects amplitude and implicit time of mERG; (3) Results: the study of DM duration shows patients with T1DM have lower amplitude values compared to T2DM patients, although implicit time increases in patients with T2DM. HbA1c over 7% only affects T1DM patients with an increase of implicit time; (4) Conclusions: the retinas of patients with T1DM seem more sensitive to changes in HbA1c levels than in patients with DM2, although the duration of diabetes affects both types of DM patients.

Keywords: multifocal electroretinogram; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; retina neuropathy



Citation: Romero-Aroca, P.; Navarro-Gil, R.; Benejam, G.; Vizcarro, M.; Baget-Bernaldiz, M. Differences in Multifocal Electroretinogram Study in Two Populations of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients without Diabetic Retinopathy. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5824. <https://doi.org/10.3390/jcm11195824>

Academic Editor: Jose Javier Garcia-Medina

Received: 30 August 2022
Accepted: 28 September 2022
Published: 30 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is a neurovascular complication in patients with both type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) diabetes mellitus (DM) that can lead to reduced or complete loss of vision. If detected promptly, the risk of vision loss can be reduced by 95%, but the disease is asymptomatic in its early stages [1].

Globally, DR is the fifth leading cause of blindness and visual impairment and the most common in working-age adults. In Europe, 3–4% of people have DM, although, more importantly, up to 20% of diabetics remain undiagnosed. In addition, due to the increasing prevalence of diabetes, associated diseases such as DR are expected to increase significantly in the coming years [2].

DR is often not diagnosed until the first symptoms of vision loss appear. Poorly controlled blood glucose levels have a great impact on the development of DR. Patients with T1DM spend many more years of their lives at risk of developing DR than patients with T2DM, since they are exposed to variations in glycemia levels for more time. However, DR has a much greater impact on T2DM, probably because the time of diagnosis of DM does not coincide with its onset. The patient may have spent several years with high blood glucose levels in a phase of prediabetes or unknown diabetes for a long time. This will make the detection of DR in patients with T2DM more frequent [3]. Currently, DR is a complex condition in which neurodegeneration plays a significant role [4,5]. In fact, the American Diabetes Association (ADA) defines DR as a highly tissue-specific neurovascular complication [6]. We can differentiate two stages of DR: the early stage and advanced stage. The early stage comprises non-apparent DR (no microaneurysms nor haemorrhages), mild DR (only microaneurysms) and moderate DR (microaneurysms plus haemorrhages or hard

exudates). The advanced stage includes vision-threatening conditions such as severe DR, proliferative DR and diabetic macular edema (DME).

In the pathogenesis of DR, genes have been found that can determine its appearance by mediating through up-regulation of the VEGF molecule. The presence of elevated VEGF in the retina induces the appearance of retinopathy due to alteration of the blood–retinal barrier and inducing ischemia [7,8].

For DM, we can use a multifocal electroretinogram (mERG) to detect the neuropathy prior to vasculopathy (microaneurysm, haemorrhages etc.). In many studies, mERG alterations prelude DR vasculopathy. In a study conducted by the European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR), a sample of 442 T2DM patients yielded 58% of patients with mERG abnormalities in the absence of any visible retinopathy. The study concluded that neurodegeneration plays a role in the pathogenesis of DR in many, but not all, patients with T2DM [9].

Also, some studies have associated changes in ERGm after intravitreal anti-VEGF therapy [10]. Thus, in a previous study we have shown that the risk factors for diabetic retinopathy affect T1DM and T2DM differently [11]. Given this background, the aim of the present study is to determine any differences in the parameters detected by mERG.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A cross-sectional study was conducted from 1 January 2019 to 31 December 2019.

A mERG study was carried out on two groups of Caucasian patients. The T1DM group included a sample of 72 eyes of 36 patients from our database. The T2DM group included the same sample size from our database. The two groups were matched according to sex, duration of diabetes mellitus, and in the case of patients with T2DM, only those who had insulin, or insulin and oral antidiabetics, for DM treatment were included, so that the groups were in effect homogeneous.

2.2. Ethical Adherence

This study was performed in adherence to local legal requirements [local ethics committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus, approval no. 11-05-26/proj5], in accordance with the revised guidelines of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants in the study.

2.3. Power of the Study

We estimated the detection of a 95% increase in risk with an accuracy interval of 3%. The calculations were based on the consideration of variables involving two errors in their determination.

1. Amplitude of the SOK P1 wave: This has been considered an error of 20 nanovolts per degree squared [nV/deg^2] in its determination for every ring studied, due to possible technical mistakes.
2. Errors in measuring the thickness of the retina with optical coherence tomography [OCT], with a sampling error of 5 mm, due to possible failure of the technique used.

Inclusion criteria:

Type 1 and 2 DM patients with no diabetic retinopathy.

Exclusion criteria:

- Patients with other types of DM;
- Patients with cataracts or other opacities;
- Patients with glaucoma or previous ocular surgery;
- Patients with myopia > 6 diopters;
- Patients with macular pathology;
- Patients with previous nephropathy, stroke or myocardial infarction.

2.4. Multifocal-Electroretinogram

The mERG were carried out with a RETIscan® (ROLAND INSTRUMENTS, Wiesbaden, Germany), following the recommendations of the International Society for Clinical Electrophysiology Vision (ISCEV) in 2011 [12]. The patient was placed in front of an LCD 19 monitor, onto which we projected a hexagonal matrix of 61 flicker lights, transitioning from white to dark at high frequency (75 Hz). This pattern of stimulation was performed under photopic conditions in order to achieve electrophysiological responses in the cone and bipolar cells.

The mfERG includes a first negative wave, or N1 (which is equivalent to an a-wave in classic ERG), followed by a positive P1 wave. The set of N1-P1 biphasic waveforms is known as the second order kernel (SOK) or second order response

The two electrophysiological variables selected to assess the electrophysiological responses at the fovea (R1), perifovea (R2) and parafovea (R3) were the amplitude (A) and the implicit time (IT) of the P1 wave of the second-order kernel (SOK) (Figure 1).

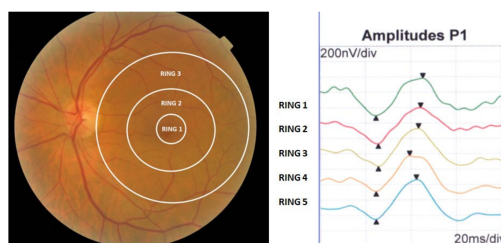


Figure 1. Diagram of the three central rings studied. On the right, the position of the three central rings of the mERG with respect to the eye fundus. On the left, the waves of the five rings of the ERGm, of which we only used the three central ones. This image shows the implicit time (triangle with the vertex up) and the amplitude (triangle with the vertex down).

The amplitude was achieved per unit of area, or the ring ratios measured in nanovolts per degree squared (nV/deg^2), and the amplitude was quantified in each ring. IT is the time to reach the maximum amplitude in every macular region studied.

2.5. Statistical Methods

Data analysis used the SPSS software package, version 22.0 (IBM® Statistics, Chicago, IL, USA). The independent variables included the amplitude and implicit time of the P1 wave in the first three rings. The dependent variables included age, sex, arterial hypertension, DM duration and HbA1c level.

In the second step, the patients were grouped according to two risk factors as variables: a DM duration of <15 years or ≥ 15 years, and HbA1c of <7% or $\geq 7\%$. The cutoff of DM duration at 15 years, is due to the fact that in this figure it is considered that DR begins to appear in more than 50% of patients [11]. The cutoff of HbA1c at 7% is due to the fact that it is considered good control if the HbA1c is in the value of 7% in most diabetic patients.

A descriptive statistical analysis of the quantitative data was carried out, and for qualitative data we used the analysis of frequency and percentage in each category. Differences between variables included in the analyses were evaluated using Student's *t*-test to compare two variables, or one-way ANOVA when comparing more than two variables. In cases of three or more samples, to determine which individual samples were different from one another, we used post-hoc tests. The inferential analysis for qualitative data used the chi-square table and the determination of McNemar's test for categorical data, or

Cochran's Q-test when there were more than two fields. The hypothesis of normality in the quantitative variables was tested using the Kolmogorov–Smirnov test.

3. Results

3.1. Demography of the Sample

One group included a sample of 72 eyes of 36 patients, randomly selected from our database of patients with T1DM. The other group was of the same sample size, randomly selected from our database patients with T2DM. The two groups were matched according to sex, duration of diabetes mellitus, and in the case of patients with T2DM, only those who had insulin, or insulin and oral antidiabetics, for DM treatment were included so that the groups were in effect homogeneous.

Table 1 presents the differences between groups by demographic data. There were no differences according to sex, current age, DM duration or HbA1c. Differences in the prevalence of arterial hypertension was normal due to its greater frequency in T2DM.

Table 1. Demographic results for both groups of DM patients. * Student's *t*-test, ** Chi-squared test.

Variable	Type 1 DM	Type 2 DM	Significance (<i>p</i>)
Age (mean)	39.75 ± 10.31	64.07 ± 6.06	<0.001 *
Sex (male)	20 patients (55.6%)	21 patients (58.3%)	0.174 **
Arterial hypertension	4 patients (11.3%)	30 patients (84.7%)	<0.001 **
DM duration mean	18.13 ± 8.9%	19.81 ± 10.32	0.06 *
HbA1c mean	7.94 ± 1.68	7.94 ± 1.08	0.98 *
Diabetes duration over 15 years	18 patients (51.4%)	20 patients (55.6%)	0.616 *
HbA1c > 7%	16 patients (44.4%)	27 patients (60.4%)	<0.001 *

With respect to the second step of the analysis (the differences between groups according to 7% cut-off in HbA1c and 15 years cut-off in DM duration) we observed a difference for patients with HbA1c of >7%, which is more frequent in T2DM, at a significance of *p* < 0.001.

3.2. Study of the mERG Variables in Each Group of Type 1 and Type 2 Diabetic Patients

The study was carried out in the three central rings. We ignored the results of the fourth and fifth rings as any changes have been shown in previous studies not to be significant for any of the variables studied [10–12].

Table 2 gives the mean values of amplitude an implicit time of mERG in the first three central rings of the macula. We found that differences in amplitude were significant between the two groups. Mean amplitudes were lower in T1DM. There were no differences in implicit time values.

Table 2. Values of mERG parameters studied in both groups. * Student's *t*-test.

Parameter	T1DM	T2DM	Significance <i>p</i> *
Amplitude 1st ring	1.14 ± 0.64	1.87 ± 0.75	<0.001
Amplitude 2nd ring	0.89 ± 0.48	1.67 ± 0.66	<0.001
Amplitude 3rd ring	0.76 ± 0.49	1.56 ± 0.66	<0.001
Implicit time 1st ring	46.28 ± 6.01	47.25 ± 3.61	0.32
Implicit time 2nd ring	47.48 ± 3.29	46.96 ± 2.99	0.33
Implicit time 3rd ring	46.57 ± 3.91	46.12 ± 3.51	0.46

3.2.1. Study of the mERG Result According to HbA1c Levels

Table 3 gives the results of the two groups according to an HbA1c level of below or above 7%. In T1DM patients, amplitude decreased significantly in the first ring but not in the other two rings, and in implicit time all three rings increased significantly. In T2DM patients, none of the values of amplitude or implicit time were significant in the three rings if HbA1c values increased above 7%.

Table 3. Values and significance (*p*) of amplitude and implicit time according to HbA1c values. * Student's *t*-test.

DM Type	Parameter	HbA1c < 7%	HbA1c ≥ 7%	Significance <i>p</i> *
T1DM	Amplitude 1st ring	1.28 ± 0.69	0.97 ± 0.54	0.03
	Amplitude 2nd ring	0.99 ± 0.52	0.67 ± 0.66	0.23
	Amplitude 3rd ring	0.87 ± 0.53	0.61 ± 0.41	0.32
	Implicit time 1st ring	44.56 ± 6.02	47.88 ± 6.67	0.02
	Implicit time 2nd ring	45.88 ± 3.16	49.47 ± 2.19	0.01
	Implicit time 3rd ring	44.64 ± 3.95	49.51 ± 1.67	0.02
T2DM	Amplitude 1st ring	1.92 ± 0.82	1.85 ± 0.74	0.44
	Amplitude 2nd ring	1.69 ± 0.75	1.67 ± 0.64	0.22
	Amplitude 3rd ring	1.61 ± 0.73	1.55 ± 0.64	0.27
	Implicit time 1st ring	45.45 ± 4.61	47.81 ± 3.08	0.46
	Implicit time 2nd ring	45.35 ± 2.62	47.46 ± 2.94	0.58
	Implicit time 3rd ring	44.92 ± 2.82	46.49 ± 3.64	0.36

3.2.2. Study of the mERG Result According to DM Duration

Table 4 shows the results of amplitude and implicit time in the two groups according to DM. In the T1DM group there were no differences in the amplitude or implicit time in the three rings studied. In the T2DM group, we found a significant decrease in the amplitude and a significant increase in implicit time in all rings.

Table 4. Values and significance of DM duration and type of DM. * Student's *t*-test.

DM Type	Parameter	Duration < 15 Years	Duration ≥ 15 Years	Significance <i>p</i> *
T1DM	Amplitude 1st ring	1.28 ± 0.67	1.01 ± 0.59	0.79
	Amplitude 2nd ring	1.01 ± 0.53	0.78 ± 0.41	0.06
	Amplitude 3rd ring	0.91 ± 0.52	0.62 ± 0.43	0.18
	Implicit time 1st ring	46.11 ± 4.93	47.05 ± 4.67	0.72
	Implicit time 2nd ring	46.86 ± 3.13	48.06 ± 3.13	0.26
	Implicit time 3rd ring	45.93 ± 4.66	47.62 ± 3.01	0.19
T2DM	Amplitude 1st ring	2.03 ± 0.68	1.73 ± 0.79	0.02
	Amplitude 2nd ring	1.82 ± 0.55	1.56 ± 0.73	0.04
	Amplitude 3rd ring	1.71 ± 0.52	1.45 ± 0.73	0.01
	Implicit time 1st ring	46.48 ± 3.93	47.86 ± 3.24	0.04
	Implicit time 2nd ring	45.83 ± 3.18	47.88 ± 2.51	0.03
	Implicit time 3rd ring	44.69 ± 3.01	47.26 ± 3.51	0.01

4. Discussion

The effect of diabetes mellitus (DM) on the retina has been studied through mERG for many years, in patients with and without diabetic retinopathy (DR). Alterations in the parameters of the mERG (amplitude and implicit time) in patients with DR has led to the assumption that there is a diabetic neuropathy in the retina that might appear prior to DR [13–15]. Some publications have attempted to show that alterations in the mERG could be used as predictors of the later development of DR [16,17]. Likewise, there are publications that report improvements in mERG parameters after treatment of DR [18,19].

The aim of the current study was to compare mERG amplitude and implicit time values in T1DM and T2DM patients without DR. There are various publications that have studied such changes in the mERG parameters in patients with DM, but they either did not specify type or studied only patients with T2DM. There are a few studies that have compared both forms of diabetes mellitus, such as Bronson-Castain et al. [20], but here only adolescent patients with both types of DM were studied.

In the first part of the study, we compared the results of amplitude and implicit time in the three central rings between both DM groups, and the results show that patients with T1DM have lower amplitude values than patients with T2DM. Although this may be due to the affectation of DM, it can also be secondary to the current age of T1DM patients of the sample; in the current study, the mean age was 39.75 ± 10.31 years, an age that we believe to be high for patients with T1DM in the studies that we have published [21]. These differences might affect the mERG parameters, especially amplitude, as Tzekoz et al. [22] showed that age is one of the factors that can influence the decrease in amplitude in the mERG. Likewise, patients with T1DM who are older also have a longer DM duration.

The two variables (HbA1c and DM duration) that we focused on are the most important risk factors in the development of DR [23,24]. Although other factors are also important, we did not take them into account in this study because of their varying prevalence in the two types of DM. For example, the number of T1DM patients affected by arterial hypertension in our study sample was only 11.6% (4 patients), compared to 88.4% (30 patients) of T2DM, which can cause errors when analyzing results. Additionally, another variables could be renal complications.

One focus of the present study was on the effect of DM duration of less than or greater than 15 years. Our results show that duration does not affect amplitude in patients with T1DM but decreases it in T2DM. This could be explained by T1DM patients having amplitude values lower than T2DM patients, as shown in Table 2, and having longer DM duration. Srinivasan et al. [25] studied a series of 85 patients with T2DM who had a DM duration of greater than 10 years and without DR. They reported a decrease in amplitude and an increase in implicit time compared to patients with DM duration of less than 10 years.

High levels of HbA1c affect patients with T1DM by decreasing amplitude and increasing implicit time, while neither of these two variables are affected in patients with T2DM. The absence of alterations in mERG results in patients with T2DM is consistent with the studies of Srinivasan et al. [25] and Santos et al. [9], who studied 449 patients with T2DM recruited from the Open Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). It is important, therefore, that our results for patients with T1DM show that high levels of HbA1c influence the mERG scores.

We found that changes in blood glucose, measured by HbA1c, affect patients with T1DM, similar to other studies. Klemp et al. [26] reported that hyperglycaemia induced a delay in the first- and second-order kernel implicit times in patients with T1DM and without DR. Likewise, Tyberg et al. [27] reported that patients with insulin-dependent diabetes (T1DM) have specific abnormalities in both the first- and the second-order component of the mERG.

Our results support the hypothesis that hyperglycaemia changes the metabolism of the retina, probably inducing changes in inner retinal function, including in T1DM patients without DR. One limitation of this study is the small sample size, with only 72 patients, despite being randomly selected from our databases. A bigger study sample would strengthen the results, as would the inclusion of other risk factors in addition to DM duration and HbA1c. An important strength of this study includes the random selection of patients according to sex, DM duration and insulin treatment from a DM database representative of our population.

Finally, in a changing world that has experienced the COVID-19 pandemic, the chance of finding new systems for the early detection of prevalent pathologies such as DR is very important, especially by means of telemedicine [28,29]. This is the case with ERGm, which can be read by ophthalmologists from remote sites.

5. Conclusions

In patients with type 1 diabetes mellitus, the retina is functionally more sensitive to changes in blood glucose than in patients with type 2 diabetes mellitus. On the contrary, DM duration affects retinal functionality more in both types of diabetes studied.

Author Contributions: Conceptualization, P.R.-A. and R.N.-G.; methodology, P.R.-A., R.N.-G., G.B., M.V. and M.B.-B.; writing—review and editing, P.R.-A., R.N.-G., G.B., M.V. and M.B.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was performed in adherence to local legal requirements. Local ethics committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus, approval no. 11-05-26/proj5].

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We thank all the patients for participating in the present study. We also thank Phil Hoddy for his language assistance and for editing and correcting the English text.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th ed.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2021; Available online: <https://www.diabetesatlas.org> (accessed on 23 August 2022).
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob. Health* **2021**, *9*, e144–e160. [[CrossRef](#)]
3. Yau, J.W.; Rogers, S.L.; Kawasaki, R.; Lamoureaux, E.L.; Kowalski, J.W.; Bek, T.; Chen, S.J.; Dekker, J.M.; Fletcher, A.; Grauslund, J.; et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **2012**, *35*, 556–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Simó, R.; Hernández, C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog. Retin. Eye Res.* **2015**, *48*, 160–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Stitt, A.W.; Curtis, T.M.; Chen, M.; Medina, R.J.; McKay, G.J.; Jenkins, A.; Gardiner, T.A.; Lyons, T.J.; Hammes, H.P.; Simó, R.; et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog. Retin. Eye Res.* **2016**, *51*, 156–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Solomon, S.D.; Chew, E.; Duh, E.J.; Sobrin, L.; Sun, J.K.; VanderBeek, B.L.; Wykoff, C.C.; Gardner, T.W. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2017**, *40*, 412–418. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Giurdanella, G.; Lupo, G.; Gennuso, F.; Conti, F.; Furno, D.L.; Mannino, G.; Anfuso, C.D.; Drago, F.; Salomone, S.; Bucolo, C. Activation of the VEGF-A/ERK/PLA2 Axis Mediates Early Retinal Endothelial Cell Damage Induced by High Glucose: New Insight from an In Vitro Model of Diabetic Retinopathy. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7528. [[CrossRef](#)]
8. Choudhuri, S.; Chowdhury, I.H.; Das, S.; Dutta, D.; Saha, A.; Sarkar, R.; Mandal, L.K.; Mukherjee, S.; Bhattacharya, B. Role of NF- κ B activation and VEGF gene polymorphisms in VEGF up regulation in non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Mol. Cell Biochem.* **2015**, *405*, 265–279. [[CrossRef](#)]
9. Santos, A.R.; Ribeiro, L.; Bاندello, F.; Lattanzio, R.; Egan, C.; Frydkjaer-Olsen, U.; García-Arumí, J.; Gibson, J.; Grauslund, J.; Harding, S.P.; et al. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes* **2017**, *66*, 2503–2510. [[CrossRef](#)]
10. Bian, H.X.; Bian, M.T.; Liu, W.H.; Liu, R.Y.; Guo, M. Efficiency analysis by mfERG and OCT of intravitreal injection with ranibizumab on diabetic macular edema. *Int. J. Ophthalmol.* **2020**, *13*, 1092–1096. [[CrossRef](#)]
11. Romero-Aroca, P.; Navarro-Gil, R.; Valls-Mateu, A.; Sagarra-Alamo, R.; Moreno-Ribas, A.; Soler, N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: A nine-year follow-up study. *Br. J. Ophthalmol.* **2017**, *101*, 1346–1351. [[CrossRef](#)]
12. Hood, D.C.; Bach, M.; Brigell, M.; Keating, D.; Kondo, M.; Lyons, J.S.; Marmor, M.F.; McCulloch, D.L.; Palmowski-Wolfe, A.M. International Society For Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol.* **2012**, *124*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kurtenbach, A.; Langrova, H.; Zrenner, E. Multifocal oscillatory potentials in type 1 diabetes without retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2000**, *41*, 3234–3241.
14. Bearse, M.A., Jr.; Han, Y.; Schneck, M.E.; Adams, A.J. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2004**, *45*, 296–304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bronson-Castain, K.W.; Bearse, M.A., Jr.; Han, Y.; Schneck, M.E.; Barez, S.; Adams, A.J. Association between multifocal ERG implicit time delays and adaptation in patients with diabetes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2007**, *48*, 5250–5256. [[CrossRef](#)]
16. Harrison, W.W.; Bearse, M.A., Jr.; Ng, J.S.; Jewell, N.P.; Barez, S.; Burger, D.; Schneck, M.E.; Adams, A.J. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2011**, *52*, 772–777. [[CrossRef](#)]

17. Huang, J.; Li, Y.; Chen, Y.; You, Y.; Niu, T.; Zou, W.; Luo, W. Multifocal Electroretinogram Can Detect the Abnormal Retinal Change in Early Stage of type2 DM Patients without Apparent Diabetic Retinopathy. *J. Diabetes Res.* **2021**, *2021*, 6644691. [[CrossRef](#)]
18. Lövestam-Adrian, M.; Holm, K. Multifocal electroretinography amplitudes increase after photocoagulation in areas with increased retinal thickness and hard exudates. *Acta Ophthalmol.* **2010**, *88*, 188–192. [[CrossRef](#)]
19. Baget-Bernaldiz, M.; Romero-Aroca, P.; Bautista-Perez, A.; Mercado, J. Multifocal electroretinography changes at the 1-year follow-up in a cohort of diabetic macular edema patients treated with ranibizumab. *Doc. Ophthalmol.* **2017**, *135*, 85–96. [[CrossRef](#)]
20. Bronson-Castain, K.W.; Bearse, M.A., Jr.; Neuville, J.; Jonasdottir, S.; King-Hooper, B.; Barez, S.; Schneck, M.E.; Adams, A.J. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina* **2012**, *32*, 92–102. [[CrossRef](#)]
21. Romero-Aroca, P.; Fernández-Balart, J.; Baget-Bernaldiz, M.; Martínez-Salcedo, I.; Méndez-Marin, I.; Salvat-Serra, M.; Buil-Calvo, J.A. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J. Diabetes Complicat.* **2009**, *23*, 229–238. [[CrossRef](#)]
22. Tzekov, R.T.; Gerth, C.; Werner, J.S. Senescence of human multifocal electroretinogram components: A localized approach. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2004**, *242*, 549–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, neuropathy, and foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **2022**, *45* (Suppl. 1), S185–S194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Scanlon, P.H. Improving the screening of risk factors in diabetic retinopathy. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **2022**, *17*, 235–243. [[CrossRef](#)]
25. Srinivasan, S.; Sivaprasad, S.; Rajalakshmi, R.; Anjana, R.M.; Malik, R.A.; Kulothungan, V.; Natarajan, V.; Raman, R.; Bhende, M. Early retinal functional alteration in relation to diabetes duration in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 11422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Klemp, K.; Larsen, M.; Sander, B.; Vaag, A.; Brockhoff, P.B.; Lund-Andersen, H. Effect of short-term hyperglycemia on multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2004**, *45*, 3812–3819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Tyrberg, M.; Ponjavic, V.; Lövestam-Adrian, M. Multifocal electroretinography (mERG) in insulin dependent diabetics with and without clinically apparent retinopathy. *Doc. Ophthalmol.* **2005**, *110*, 137–143. [[CrossRef](#)]
28. Sasso, F.C.; Pafundi, P.C.; Gelso, A.; Bono, V.; Costagliola, C.; Marfella, R.; Sardu, C.; Rinaldi, L.; Galiero, R.; Acierno, C.; et al. Telemedicine for screening diabetic retinopathy: The NO BLIND Italian multicenter study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2019**, *35*, e3113. [[CrossRef](#)]
29. Galiero, R.; Pafundi, P.C.; Nevola, R.; Rinaldi, L.; Acierno, C.; Caturano, A.; Salvatore, T.; Adinolfi, L.E.; Costagliola, C.; Sasso, F.C. The Importance of Telemedicine during COVID-19 Pandemic: A Focus on Diabetic Retinopathy. *J. Diabetes Res.* **2020**, *2020*, 9036847. [[CrossRef](#)]

PUBLICACIÓN 4

The Effect of HbA_{1c} Variability as a Risk Measure for Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus.

Pedro Romero-Aroca, Raul Navarro-Gil, Aida Valls, Antonio Moreno-Ribas, Marc Baget.

Artículo publicado en *Diagnostics* **2021**, 11(7), 1151.

doi: 10.3390/diagnostics11071151. PMID: 34202444; PMCID: PMC8304596.

JCR Q2 Medicine General & Internal. Índice de impacto: 3.992 (60/172) Q2 T1.

El efecto de la variabilidad de la HbA1c como medida de riesgo de microangiopatía en la diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado. Se estima que más de 400 millones de personas en todo el mundo presentan esta enfermedad crónica y se prevé un crecimiento de hasta alrededor de los 640 millones en el año 2040.

La microangiopatía puede afectar a los vasos retinianos y generar retinopatía diabética, así como daño renal, manifestándose mediante la aparición de microalbuminuria (MA).

La hiperglucemia crónica es uno de los principales factores de riesgo de microangiopatía y puede evaluarse determinando los niveles de HbA1c.

Sin embargo, se ha observado que pacientes con buenos niveles de HbA1c aún pueden desarrollar retinopatía diabética y nefropatía, por lo que algunos autores sugieren la posibilidad de que otro factor, independiente de la HbA1c media, puede contribuir en el riesgo de desarrollar complicaciones, sugerido como la variabilidad glucémica (VG). Además, en un estudio previo hemos observado cambios en los parámetros del ERG-mf asociados a cambios de los niveles de HbA1c en los pacientes con DM1.

Por todo lo expuesto el objetivo del presente estudio fue medir la relación entre el desarrollo de retinopatía diabética y de nefropatía diabética con la variabilidad de la HbA1c, medida por los siguientes parámetros: SD-HbA1c, CV-HbA1c, AVR-HbA1c y VIM-HbA1c.

Para la elaboración de este trabajo realizamos un estudio de una serie de casos prospectivo de 366 pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que fueron seguidos entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2020, que debían tener un mínimo de 8 mediciones previas de HbA1c y que, además, en el momento de la inclusión, no presentaran microalbuminuria (MA) ni retinopatía diabética (RD).

En el estudio se incluyeron pacientes con DM1 y se excluyeron los pacientes que presentasen DM2, DM gestacional u otros tipos específicos de diabetes.

Para el cribado se realizaron retinografías a 45° de 3 campos según el protocolo de Joslin Vision (centrada en mácula, nasal y temporal superior) y revisadas por un oftalmólogo experto en retina.

La retinopatía diabética (RD) se diagnosticó con la presencia de microaneurismas y se clasificó de acuerdo con el Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) como: (i) RD leve (solo microaneurismas), (ii) RD moderada (microaneurismas, exudados duros, hemorragias y anomalías venosas), (iii) RD severa (las anteriores junto con uno de los siguientes: >20 hemorragias en cada cuadrante, anomalías venosas definidas en 2 cuadrantes, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) en 1 cuadrante, sin signos de proliferación) y (iv) RD proliferativa (definida por la presencia de neovascularización).

Los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midieron al menos dos veces al año, durante los 12 años de seguimiento. Los valores medios de HbA1c de cada paciente, se calcularon mediante las últimas 8 determinaciones de HbA1c, en los cuatro años previos al diagnóstico de RD o a la última visita.

Mediante el análisis de orina, realizado una vez al año, se determinó la presencia de normoalbuminuria (< 30mg/g), microalbuminuria (30-300mg/g) y nefropatía manifiesta (>300mg/g).

El cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y la determinación del perfil lipídico se obtuvieron de forma anual.

Las variables dependientes de este estudio fueron la RD y la MA, y las variables independientes fueron la edad actual, el sexo, la duración de la DM, la hipertensión arterial, el índice de masa corporal (IMC), la media de HbA1c, el perfil lipídico y el estado renal.

La variabilidad de la HbA1c se evaluó calculando la desviación estándar de la HbA1c (SD-HbA1c), el coeficiente de variación de la HbA1c (CV-HbA1c), el índice Average Real Variability de la HbA1c (ARV-HbA1c) y la variabilidad independiente de la media de la HbA1c (VIM-HbA1c) ajustada por el resto de las variables conocidas.

Los datos se evaluaron mediante el programa SPSS V.22.2, considerando $p < 0.05$ como significativa.

Los resultados más relevantes del análisis estadístico fueron los siguientes:

- Un total de 106 pacientes desarrollaron retinopatía diabética (29%) y 73 pacientes desarrollaron microalbuminuria (19,9%).
- La nefropatía diabética manifiesta, según nuestra definición, afectó solo a cinco pacientes (1,36%).
- La edad actual, la hipertensión arterial, la duración de la diabetes, la eGFR y la media de la HbA1c, así como, todos los parámetros estudiados de variabilidad (SD-HbA1c, CV-HbA1c, ARV-HbA1c y VIM-HbA1c) mostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante de la retinopatía diabética y en el análisis univariante de su severidad.
- En el análisis univariante de la microalbuminuria los mismos factores de riesgo fueron significativos excepto la VIM-HbA1c que no fue significativa ($p=0.750$).
- La asociación entre la presencia de RD con la aparición de MA no resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.151$), mientras que la asociación entre la presencia de MA con la aparición de RD sí que resultó ser significativa ($p=0.003$).
- En el análisis de supervivencia o regresión de Cox de retinopatía diabética se observó que la edad al final del estudio y el control metabólico de la DM medido por los valores medios de HbA1c fueron significativos para la RD, así como los valores de variabilidad SD-HbA1c y ARV-HbA1c.

- En cuanto a la severidad de RD el análisis de supervivencia mostró que la edad actual y la media de HbA1c fueron significativos, así como los valores de variabilidad SD-HbA1c y CV-HbA1c.
- El análisis de supervivencia de la microalbuminuria mostró que la edad actual y la media de HbA1c fueron significativos, así como los valores de variabilidad SD-HbA1c y ARV-HbA1c.

El conjunto de resultados de este estudio mostró que la edad actual, la hipertensión arterial (HTA), la eGFR medida a través de CKD-EPI y la media de los niveles de HbA1c son factores de riesgo para el desarrollo de RD y MA en el análisis estadístico univariante.

El análisis estadístico univariante determinó que SD-HbA1c, CV-HbA1c, VIM-HbA1c y ARV-HbA1c fueron todos significativos para RD, para la severidad de RD y para la MA. Sin embargo, los resultados cambiaron después de los ajustes con otras variables significativas, como la edad actual, la HTA, la eGFR y la media de HbA1c. Para desarrollar RD, solo la SD-HbA1c y el ARV-HbA1c fueron significativos. Además, para la microalbuminuria, solo SD-HbA1c y ARV-HbA1c fueron significativos. Para la gravedad de la RD solo el CV-HbA1c se volvió significativo. La VIM-HbA1c no fue significativa para la gravedad de RD, para la MA ni para la RD.

Como conclusiones determinamos que, podríamos considerar a la variabilidad glicémica a largo plazo como un objetivo a corregir para lograr evitar complicaciones en la DM, siendo la SD-HbA1c y el ARV-HbA1c las más relacionadas con el desarrollo de RD y MA y el CV-HbA1c el más relacionado con la severidad de la RD. Por el contrario, no se demostró ninguna relación con la VIM-HbA1c.



Article

The Effect of HbA_{1c} Variability as a Risk Measure for Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus

Pedro Romero-Aroca ^{1,*}, Raul Navarro-Gil ¹, Albert Feliu ², Aida Valls ³, Antonio Moreno ³ and Marc Baget-Bernaldiz ¹

- ¹ Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira & Virgili, 43204 Reus, Spain; raul_navarro_gil@hotmail.com (R.N.-G.); mbaget@gmail.com (M.B.-B.)
 - ² Pediatric Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira & Virgili, 43204 Reus, Spain; albert.feliu.rovira@gmail.com
 - ³ Departament d'Enginyeria Informàtica i Matemàtiques, Escola Tècnica Superior d'Enginyeria, Universitat Rovira & Virgili, ITAKA-Intelligent Technologies for Advanced Knowledge Acquisition, 43204 Tarragona, Spain; aida.valls@urv.cat (A.V.); antonio.moreno@urv.cat (A.M.)
- * Correspondence: romeropere@gmail.com; Tel.: +34-977310300; Fax: +34-97732375

Abstract: Background: To measure the relationship between variability in HbA_{1c} and microalbuminuria (MA) and diabetic retinopathy (DR) in the long term. Methods: A prospective case-series study, was conducted on 366 Type 1 Diabetes Mellitus patients with normoalbuminuria and without diabetic retinopathy at inclusion. The cohort was followed for a period of 12 years. The Cox survival analysis was used for the multivariate statistical study. The effect of variability in microangiopathy (retinopathy and nephropathy) was evaluated by calculating the standard deviation of HbA_{1c} (SD-HbA_{1c}), the coefficient of variation of HbA_{1c} (CV-HbA_{1c}), average real variability (ARV-HbA_{1c}) and variability irrespective of the mean (VIM-HbA_{1c}) adjusted for the other known variables. Results: A total of 106 patients developed diabetic retinopathy (29%) and 73 microalbuminuria (19.9%). Overt diabetic nephropathy, by our definition, affected only five patients (1.36%). Statistical results show that the current age, mean HbA_{1c}, SD-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c} are significant in the development of diabetic retinopathy. Microalbuminuria was significant for current age, mean HbA_{1c}, CV-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c}. Conclusions: By measuring the variability in HbA_{1c}, we can use SD-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c} as possible targets for judging which patients are at risk of developing DR and MA, and CV-HbA_{1c} as the target for severe DR.



Citation: Romero-Aroca, P.; Navarro-Gil, R.; Feliu, A.; Valls, A.; Moreno, A.; Baget-Bernaldiz, M. The Effect of HbA_{1c} Variability as a Risk Measure for Microangiopathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1151. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071151>

Academic Editor: Ramin Khoramnia

Received: 16 May 2021

Accepted: 22 June 2021

Published: 24 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: HbA_{1c} variability; coefficient of variation of HbA_{1c}; diabetic retinopathy; severity of diabetic retinopathy

1. Introduction

It is estimated that 415 million people worldwide were living with some form of diabetes in 2015 [1] and that number has been predicted to rise to around 640 million by 2040 [2]. It has become a chronic disease with several complications. Diabetes Mellitus (DM) is classified as Type 1 Diabetes (T1DM), Type 2 Diabetes (T2DM), gestational diabetes (GDM), monogenic diabetes (MODY) and secondary diabetes [3]. There is a current trend towards children developing T1DM and more than half a million children are estimated to be currently living with the disease.

Diabetes Mellitus (DM) is one of the main causes of morbidity and mortality in the developed world. Microangiopathy affects the retinal vessels and leads to diabetic retinopathy (DR), which is a major cause of visual loss worldwide [4]. Furthermore, the effect on kidneys leads to overt nephropathy (ON). Currently, we know that an early form of kidney damage in DM1 patients is microalbuminuria (MA), which is an early-stage diabetic nephropathy.

It is well established that chronic hyperglycaemia is one of the main risk factors for microangiopathy and can be assessed by determining HbA_{1c} levels [5].

However, in clinical practice, we observe that patients with good HbA_{1c} levels can still develop DR or nephropathy. Some authors pointed to the likelihood of another factor, independent from the updated mean HbA_{1c}, that might contribute to the risk of developing complications, suggested as glycaemic variability (GV) [6]. Initial studies attempted to evaluate the intra-day and inter-day changes in glycaemia, but with no success [7–9]. Since then, studies of long-term changes in glycaemia, measured by changes in HbA_{1c}, have been successful [10–16]. Long term changes in glycaemia can currently be calculated by measuring the mean and standard deviation of HbA_{1c} (SD-HbA_{1c}), the coefficient of variation of HbA_{1c} (CV-HbA_{1c}), the average real variability (ARV-HbA_{1c}) and the variability independent of the mean (VIM-HbA_{1c}) [17,18].

The aim of present study was to measure the relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy development according to variability in HbA_{1c}, measured by the following parameters: mean, SD-HbA_{1c}, CV-HbA_{1c}, AVR-HbA_{1c} and VIM-HbA_{1c}.

2. Subjects

2.1. Setting

The reference population in our area is 247,174. The total number of DM patients registered with our Health Care Area (University Hospital Saint Joan, Tarragona, Spain) is 17,792 (7.1%). Our DR screening programme has been ongoing since 2007, when we offered a retinography annually to our T1DM patients. The screening programme is described more completely elsewhere [19,20].

2.2. Design

We carried out a prospective, case series study of 366 T1DM patients who were not part of the screening programme on 1 January 2007 and who did not initially have DR or MA.

Inclusion criteria: T1DM patients had to have a minimum of eight prior HbA_{1c} measures.

Exclusion criteria: patients with T2DM, GDM or other specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and MODY), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug—or chemical—induced diabetes (such as with glucocorticoid use in the treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation).

3. Material and Methods

A total of 366 patients with T1DM, as diagnosed by endocrinologists, were followed between 1 January 2007 and 31 December 2020. The retinographies were taken under mydriasis according to the Joslin Vision Network with 3 fields of 45° (macula-focused; nasal; temporal superior) using a Topcon NW400 retinal camera, [21]. All patients were submitted to one retinography per year.

The DR was diagnosed by reading the retinographies by a retinal expert ophthalmologist, and diagnosis was determined when microaneurysms were present in the fundus retinography. Classification was conducted according to the International Council of Ophthalmology, ICO [22] as (i) mild DR with only microaneurysms, (ii) moderate DR (microaneurysms, hard exudates, haemorrhages and venous abnormalities), (iii) severe DR (the above together with one of the following: >20 haemorrhages in each quadrant, venous anomalies defined in 2 quadrants, intra-retinal microvascular abnormalities in 1 quadrant, no signs of proliferation, and (iv) proliferative DR, defined by a presence of neovascularization.

In patients diagnosed with diabetic retinopathy, a complete ophthalmological examination was performed that included visual acuity, anterior segment biomicroscopy and optical coherence tomography (OCT).

General Practitioners and endocrinologists provided information on the duration of DM, arterial hypertension and body mass index (BMI).

3.1. Laboratory Analysis

A venous blood sample was obtained after fasting and serum and EDTA plasma were stored at -80°C until measurements were taken.

Levels of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) [19] were measured at least twice a year, as recommended by the American Diabetes Association, during the 12-year follow-up and a mean of all values was applied to the study. Glycaemia was controlled according to the European Diabetes Policy Group, and the standards of medical care in diabetes of the American Association of Diabetes [23,24]. The HbA_{1c} values were obtained after blood extraction and were standardized according to the DCCT reference range (20.7–42.6 mmol/mol) [25]. The mean HbA_{1c} (Mean) values were calculated after a minimum of 8 HbA_{1c} determinations per patient in the four years prior to DR diagnosis or the last visit.

The urine analysis was performed at least once per year and the presence of MA, defined as an increased albumin excretion of 30–300 mg/g (30–300 mg of albumin/ 24 h or 20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$ of albumin) in two out of three tests repeated at intervals of 3–6 months, as well as exclusion conditions that invalidate the test. Following a diagnosis of MA, there was repeat testing over a period of 3–4 months. Presence of overt nephropathy, defined as both clinical albuminuria or overt nephropathy by the American Diabetes Association, corresponding to protein excretion $>300\text{ mg}/24\text{ h}$. Glomerular filtration rate (eGFR), as measured by the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation CKD-EPI, was estimated on the same urine collection. The microalbuminuria development was defined as MA onset during the studied period.

Finally, we determined the serum levels of the following: HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. In the statistical analysis, we classified patients into normal or the following risk levels: HDL cholesterol normal value $\geq 1.10\text{ mg}/\text{dL}$, LDL cholesterol normal value $\leq 2\text{ mg}/\text{dL}$. Triglycerides normal value $\leq 1.70\text{ mg}/\text{dL}$, at least one year determination of lipid profile was performed.

3.2. Variability of HbA_{1c} Calculation

Variability of HbA_{1c} was measured by four different values:

1. The standard deviation of the mean HbA_{1c} (SD-HbA_{1c}).
2. The average real variability (ARV-HbA_{1c}) is the average of the absolute differences between consecutive HbA_{1c} measurements.
3. The coefficient of variation of HbA_{1c} , (CV-HbA_{1c}) applying the following formula, [12]
 $\text{CV-HbA}_{1c} = \text{SD-HbA}_{1c} / \text{Mean HbA}_{1c}$
4. The variability independent of the mean (VIM-HbA_{1c}) is a transformation of the standard deviation, which is not correlated with mean HbA_{1c} and is calculated as follows [26]:

$$\text{VIM-HbA}_{1c} = k \times \text{standard deviation of HbA}_{1c} (\text{SD-HbA}_{1c}) / \text{Mean (HbA}_{1c})^x$$

where x is calculated from fitting a power model: $\text{SD-HbA}_{1c} = \text{constant} \times \text{Mean HbA}_{1c}^x$ and $k = \text{Mean (Mean HbA}_{1c})^x$.

3.3. Statistical Methods

Dependent variables were DR and MA, and the independent variables were current age, gender, duration of DM, arterial hypertension, body mass index (BMI), the mean- HbA_{1c} , lipid profile (determining LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides), renal status (estimated glomerular filtration rate (eGFR) as measured by the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation CKD-EPI).

Variability of HbA_{1c} was measured by the following parameters: SD-HbA_{1c} , CV-HbA_{1c} , ARV-HbA_{1c} and VIM-HbA_{1c} .

Data were evaluated and analysed using the SPSS 22.2 statistical software package and statistical significance was set at $p < 0.05$. The specific statistical study carried out and the specific type of tests applied depended on the data obtained and their distribution. Descriptive statistical data determined the mean, standard deviation, minimum and maximum values Student's t-test was applied for independent samples. The inferential analysis was carried out through the creation of contingency tables, and the chi-squared test for qualitative variables. In cases where the reliability of this test was not guaranteed, we used Fisher's exact test. The two proportions in paired samples were compared using the McNemar test. The different time-dependent variables were compared to know their influence on the development of DR and MA by applying survival analysis using the Cox Proportional Hazards regression model.

4. Results

4.1. Demographic Variables of Sample Size

From 2007 to 2019, 366 T1DM patients were studied. Sample characteristics at the end of the study were as follows: current age = 35.20 ± 10.03 years, 193 = males (52.7%) and 173 = females (47.3%).

A total of 106 patients developed DR (29%) and 73 MA (19.9%). Overt diabetic nephropathy, by our definition, affected only five patients (1.36%), and with such a small number of patients we did not carry out any statistical analysis.

By DR classification at the end of the study, we observed 70 patients (19.1%) with mild DR, 20 patients (5.5%) with moderate DR, eight patients (2.2%) with severe DR and five patients (1.4%) with proliferative DR. Table 1 shows the differences in the other parameters between groups and their significant values.

Table 1. Univariate study of diabetic retinopathy.

Variable	Without Diabetic Retinopathy	With Diabetic Retinopathy	Significance
Current age (years)	35.87 \pm 10.22	42.47 \pm 8.76	$p = 0.026$
Male (%)	134 (51.53)	59 (55.66)	$p = 0.181$
Arterial hypertension (%)	13 (3.55)	27 (21.58)	$p < 0.001$
DM duration (years)	15.17 \pm 8.3	20.92 \pm 9.51	$p = 0.034$
LDL cholesterol (mg/dL)	101.33 \pm 27.71	103.83 \pm 25.48	$p = 0.674$
HDL cholesterol (mg/dL)	75.27 \pm 18.04	60.9 \pm 18.93	$p = 0.386$
Triglycerides (mg/dL)	108.73 \pm 14.25	104.02 \pm 15.35	$p = 0.213$
Microalbuminuria (mg/g)	17.49 \pm 11.26	31.15 \pm 14.27	$p = 0.151$
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	106.75 \pm 15.77	96.11 \pm 18.67	$p = 0.003$
Mean-HbA _{1c} (%)	7.56 \pm 0.88	8.86 \pm 1.44	$p < 0.001$
mmol/mol	59.12 \pm 13.87	73.33 \pm 7.75	
Variability HbA _{1c} data			
SD-HbA _{1c}	0.45 \pm 0.36	1.18 \pm 0.67	$p < 0.001$
CV-HbA _{1c}	0.058 \pm 0.047	0.112 \pm 0.079	$p < 0.001$
ARV-HbA _{1c}	0.78 \pm 0.59	2.09 \pm 0.98	$p < 0.001$
VIM-HbA _{1c}	0.38 \pm 0.07	0.41 \pm 0.06	$p = 0.037$

4.2. Univariate Analysis of Diabetic Retinopathy

Table 1 shows the univariate analysis, in which current age, arterial hypertension, DM duration, eGFR and mean-HbA_{1c} were significant risk factors. For variability, all studied

parameters (SD-HbA_{1c}, CV-HbA_{1c}, ARV-HbA_{1c} and VIM-HbA_{1c}) were significant, despite VIM-HbA_{1c} being the only one with significance above 0.001 and with a value of $p = 0.037$.

4.3. Univariate Study of the Severity of Diabetic Retinopathy

The univariate analysis shows significant differences in DR for current age ($p < 0.001$), DM duration ($p < 0.001$), arterial hypertension ($p < 0.001$), and mean HbA_{1c} ($p < 0.001$). For HbA_{1c} variability, all four studied parameters were significant: SD-HbA_{1c} ($p < 0.001$), VC-HbA_{1c} ($p < 0.001$), VIM-HbA_{1c} ($p < 0.001$), and ARV-HbA_{1c} ($p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. Differences in severity of diabetic retinopathy with significant variables and microalbuminuria.

	Mild DR	Moderate DR	Severe DR	Proliferative DR	Significance
Current age (years)	37.86 ± 10.19	42.55 ± 9.32	42.56 ± 8.92	46.01 ± 7.91	$p < 0.001$
Arterial hypertension (%)	17 (24.28)	6 (30)	4 (50)	4 (80)	$p < 0.001$
Diabetes duration (years)	17.24 ± 8.26	18.24 ± 8.75	20.62 ± 9.6	27.8 ± 8.37	$p < 0.001$
Mean-HbA _{1c} (%) (mmol/mol)	8.68 ± 1.43 71.36 ± 7.86	9.16 ± 1.22 76.61 ± 10.16	9.86 ± 1.25 84.26 ± 9.83	10.36 ± 1.45 89.72 ± 7.65	$p < 0.001$
Study of variability					
SD-HbA _{1c}	1.05 ± 0.5	1.37 ± 0.79	1.82 ± 0.85	1.91 ± 1.18	$p < 0.001$
CV-HbA _{1c}	0.101 ± 0.069	0.126 ± 0.087	0.175 ± 0.107	0.186 ± 0.117	$p < 0.001$
VIM-HbA _{1c}	0.40 ± 0.06	0.41 ± 0.04	0.47 ± 0.05	0.51 ± 0.04	$p < 0.001$
ARV-HbA _{1c}	1.86 ± 0.92	2.51 ± 0.92	2.75 ± 1.12	2.66 ± 1.04	$p < 0.001$
Study of microalbuminuria					
Microalbuminuria (mg/g)	37.2 ± 19.9	16.8 ± 18.11	18.23 ± 17.62	37.92 ± 17.11	$p = 0.739$

4.4. Microalbuminuria Univariate Analysis

Table 3 shows the univariate analysis, in which current age, arterial hypertension, DM duration, meanHbA_{1c} and eGFR were all significant risk factors. Variability in SD-HbA_{1c}, CV-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c} was significant, but VIM-HbA_{1c} was not significant at $p = 0.750$. The relationship between MA and DR in this study are significant at a $p = 0.003$, despite the previous analysis (Table 3) for the presence of DR of microalbuminuria not being significant. At this point, we should explain that the statistical study was different in that we used chi-squared (a qualitative test) for MA and we used Student's t-test (a quantitative test) for DR.

Table 3. Univariate study of microalbuminuria.

Variable	Without Microalbuminuria	With Microalbuminuria	Significance
Current age (years)	36.6 ± 10.25	41.58 ± 8.76	$p = 0.034$
Male (%)	152 (51.87)	41 (56.16)	$p = 0.102$
Arterial hypertension (%)	25 (8.53)	15 (20.54)	$p < 0.001$
DM duration (years)	15.96 ± 8.76	20.41 ± 9.18	$p = 0.029$
LDL cholesterol (mg/dL)	102.23 ± 26.55	101.32 ± 29.26	$p = 0.552$
HDL cholesterol (mg/dL)	58.69 ± 17.04	61.36 ± 19.13	$p = 0.255$
Triglycerides (mg/dL)	106.53 ± 13.68	110.73 ± 16.27	$p = 0.509$
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	105.33 ± 16.16	97.16 ± 20.16	$p = 0.001$
Diabetic retinopathy (%)	50 (17.1)	56 (76.7)	$p = 0.003$

Table 3. Cont.

Variable	Without Microalbuminuria	With Microalbuminuria	Significance
Mean-HbA _{1c} (%)	7.76 ± 1.13	8.79 ± 1.36	p = 0.003
mmol/mol	61.85 ± 10.92	66.01 ± 8.63	
Variability HbA _{1c} data			
SD-HbA _{1c}	0.54 ± 0.43	1.15 ± 0.8	p < 0.001
CV-HbA _{1c}	0.062 ± 0.048	0.117 ± 0.091	p < 0.001
ARV-HbA _{1c}	0.95 ± 0.74	2.01 ± 1.13	p < 0.001
VIM-HbA _{1c}	0.38 ± 0.07	0.41 ± 0.07	p = 0.750

4.5. Multivariate Study of Diabetic Retinopathy

For the survival study of DR, we used the Cox Proportional Hazards model that determines which variables are significant in the development of DR with the duration of DM as a time variable. Our results determined that age at the end of the study and the metabolic control of DM measured by mean-HbA_{1c} values were significant for DR, and the variability parameters of SD-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c} were significant (Table 4).

Table 4. Survival study of diabetic retinopathy.

Diabetic Retinopathy		
Variable	Hazard Ratio (95% CI)	Significance
Current age (years)	1.955 (1.57–2.528)	p < 0.001
Arterial hypertension	1.149 (0.646–2.044)	p = 0.635
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.999 (0.988–1.011)	p = 0.913
Mean-HbA _{1c}	3.502 (1.081–11.349)	p = 0.037
SD-HbA _{1c}	1.966 (1.125–3.434)	p = 0.018
CV-HbA _{1c}	1.448 (0.897–2.456)	p = 0.169
ARV HbA _{1c}	2.171 (1.326–3.555)	p = 0.002
VIM-HbA _{1c}	0.672 (0.397–1.130)	p = 0.134
Diabetic retinopathy severity *		
Variable	Hazard ratio (95% CI)	Significance
Current age (years)	1.159 (1.057–2.991)	p = 0.003
Arterial hypertension	1.479 (0.842–2.597)	p = 0.173
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	1.001 (0.989–1.012)	p = 0.928
Mean-HbA _{1c}	1.321 (1.108–1.575)	p = 0.002
SD-HbA _{1c}	1.744 (1.089–3.385)	p < 0.001
CV-HbA _{1c}	1.390 (1.076–1.796)	p = 0.012
ARV-HbA _{1c}	0.514 (0.002–1.893)	p = 0.809
VIM-HbA _{1c}	0.100 (0.005–1.912)	p = 0.126

Table 4. Cont.

Variable	Diabetic Retinopathy	
	Hazard ratio (95% CI)	Significance
Current age (years)	1.957 (1.357–2.787)	$p = 0.008$
Arterial hypertension	1.049 (0.412–1.735)	$p = 0.892$
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	1.002 (0.760–1.014)	$p = 0.734$
Mean-HbA _{1c}	1.472 (1.029–1.572)	$p = 0.026$
SD-HbA _{1c}	1.377 (1.006–3.554)	$p = 0.028$
CV-HbA _{1c}	1.025 (0.461–2.278)	$p = 0.952$
ARV HbA _{1c}	1.179 (1.020–1.864)	$p = 0.036$
VIM-HbA _{1c}	0.264 (0.208–4.252)	$p = 0.449$

Diabetic retinopathy severity * = moderate DR + severe DR + proliferative DR.

4.6. Multivariate Study of Severity of Diabetic Retinopathy

Applying the Cox survival analysis for the severity of DR, only current age (HR = 1.159, $p = 0.003$) and mean-HbA_{1c} (HR = 1.321, $p = 0.002$) were significant and for the HbA_{1c} variability study, the SD-HbA_{1c} with HR = 1.514 $p < 0.001$ and CV-HbA_{1c} with HR = 1.290, $p = 0.012$ were significant.

The MA study does not show any link with severity of DR in the Student's analysis ($p = 0.739$) (Table 4).

4.7. Survival Analysis of Microalbuminuria

For the survival study of MA using the Cox Proportional Hazards model, our results were: current age (HR = 1.957, $p = 0.008$) and mean-HbA_{1c} (HR = 1.472, $p = 0.026$), significant for MA.

In the HbA_{1c} variability study, the SD-HbA_{1c} (HR 1.377, $p = 0.028$) and ARV-HbA_{1c} (HR 1.179, $p = 0.036$) were significant (Table 4).

5. Discussion

The results of the present study show that current age is a risk factor in the development of DR and MA, which might be due to the duration of DM, a well-known risk factor in the development of microangiopathy. In addition, other parameters such as arterial hypertension, eGFR measured through CKD-EPI and the mean of HbA_{1c} levels were all significant for both forms of microangiopathy. All these parameters are well-known risk factors for DR and developing of MA, as the DCCT and the EDIC also reported following their extensive studies [27]. Among the different parameters that measure the importance of variability in HbA_{1c} in microangiopathy, the univariate statistical analysis determined that SD-HbA_{1c}, CV-HbA_{1c}, VIM-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c} were all significant for DR and MA. However, the results changed following adjustments for other significant variables, such as current age, arterial hypertension, eGFR and mean-HbA_{1c}. For developing DR, only SD-HbA_{1c} (HR 1.966, $p = 0.018$) and ARV-HbA_{1c} (2.171, $p = 0.002$) were significant. Moreover, for microalbuminuria, only SD-HbA_{1c} (HR 1.377, $p = 0.0128$) and ARV-HbA_{1c} (1.179, $p = 0.036$) were significant. Only for DR severity did the CV-HbA_{1c} become significant (HR = 1.290, $p = 0.012$). VIM-HbA_{1c} was not significant for DR, MA or DR severity.

If we compare our results to other studies on HbA_{1c} variability, there have been three that have studied only DR development [13,15,16], three that have studied only nephropathy [11,12,14], and one that has studied both forms of microangiopathy [10]. The most important study was by Herman et al. [15], a retrospective study focusing on the CV-HbA_{1c} of over 35,891 T1DM patients. Variability in HbA_{1c} was reported as a risk factor for DR, independent of metabolic control, with HR 1.11 at ten years of DM duration.

The other two studies on HbA_{1c} variability and DR both focused on severe forms of DR. Hietala et al. [13] was a retrospective study over a 5.5-year follow-up with a sample size of 2029 T1DM patients, which reported a relationship between CV-HbA_{1c} and laser treatments of patients. The second study, by Schreuer et al. [16], was a cross-sectional study on 415 T1DM patients, which also demonstrated a relationship between CV-HbA_{1c} and patients who develop sight-threatening DR (HR 1.054). The present study did not demonstrate any relationship between CV-HbA_{1c} and DR development, but a positive relationship with severe DR, similar to the Hietala and Schreuer studies. Herman adjusted the results for age and gender, and we adjusted our results for DM duration, renal status (using eGFR and MA) and other parameters, such as arterial hypertension and lipid profile, differences which might explain our results. Another group of studies that we compare are those on MA and diabetic nephropathy. The first study is by Marcovecchio et al. [12], who found that 438 patients from a sample of 1232 patients with DM1 had a positive relationship between SD-HbA_{1c} and MA with HR 1.04, and also a positive relationship between SD-HbA_{1c} and MA with HR 1.31. The second study was by Nazim et al. [14], a cross-sectional study that also found a positive relationship between MA and SD-HbA_{1c} (HR 1.04), and a third study by Waden et al. [11], a prospective 5.7-year follow-up of 2107 T1DM patients again found a positive relationship between SD-HbA_{1c} and a progression in renal status (HR 1.92).

The last study to discuss is by Kilpatrick et al. [10], who applied data from the DCCT to 1441 T1DM patients, checking whether long-term variability had any effect on the development of DR. Their results showed that long-term variability, measured by the SD-HbA_{1c}, increased the risk of developing both DR (HR 2.26), and nephropathy (SD-HbA_{1c} HR 1.86).

Our results are similar to those published in the literature, with some variations. We found a positive relationship between SD-HbA_{1c} and DR development and microalbuminuria. The CV-HbA_{1c} parameter is only significant for severe DR, in agreement with Hietala and Schreuer but contradicting Herman. Regarding the other studied parameters, VIM-HbA_{1c} and ARV-HbA_{1c}, there have been no published results for T1DM patients, but in T2DM, reported by Takao et al. [28], independent of the mean (VIM) of HbA_{1c} and of systolic blood pressure the variation can predict the appearance of DR and MA. In the present study this parameter was not significant for DR or MA. The VIM is used in the control of arterial hypertension proving its effectiveness for SBP variability [17], but in current study we studied the association of arterial hypertension and not SBP values, this may be the cause of the lack of statistical significance in our study.

We can conclude that VIM was not important for detecting HbA_{1c} variability in T1DM patients or elucidating its relationship with DR development.

Finally, ARV-HbA_{1c} is a parameter that has not been studied in T1DM patients. It is closely related to mean-HbA_{1c}, which is a well-known risk factor for DR and MA; therefore, we can conclude that AR-HbA_{1c} might help us to determine DR development. Regarding the relationship between both microangiopathies, MA and DR, our study group has published some articles previously [29,30] with similar results to the present study. MA is not a risk factor for DR development but the presence of DR can be a marker of the presence of MA in T1DM patients.

This study has some limitations. It is retrospective and the sample of T1DM patients is small, with only 366 patients who met the inclusion criteria; therefore, an extrapolation of our results to other populations still needs to be demonstrated. Another limitation is that it only takes account of HbA_{1c}-variability patients with a minimum of eight previous HbA_{1c} values. Therefore, we need more studies with a longer follow-up period in order to obtain more useful data for clinical practice.

The strengths of our study are, firstly, that the sample size is in fact highly representative of our population as a whole because patients were recruited from our own T1DM screening programme, and secondly, we have included all the risk variables that might influence DR or MA.

6. Conclusions

In conclusion, long-term glycaemic variability emerges as a target that needs to be corrected in order to avoid complications in Diabetes Mellitus, such as diabetic retinopathy. The standard deviation of HbA_{1c} and average real variability of HbA_{1c} are better related to diabetic retinopathy and microalbuminuria and it will be a possible variable for detecting patients at risk of developing microangiopathy. The coefficient of variation of HbA_{1c} was related to sever DR and we have not demonstrated any significance of the variation independent of the mean (VIM-HbA_{1c}) with DR nor MA development. More studies with stronger evidence and a longer follow-up period are essential if we are to obtain better data for clinical practice.

Author Contributions: P.R.-A. contributed to the study conception and design, collected research data, reviewed the statistical analysis, wrote the discussion, and edited the manuscript, contributing to the final approval of the version sent for publication. R.N.-G. contributed to the study conception and design, contributed to ophthalmological data collection, diagnosed diabetic retinopathy and nephropathy, carried out the laboratory procedures, wrote the discussion, and constructed a critical review, contributing to the final approval of the version sent for publication. A.F. Contributed to the study conception and design, collected research data, reviewed the statistical analysis, wrote the discussion, and edited the manuscript, contributing to the final approval of the version sent for publication. A.V. Contributed to the study design and the statistical analysis, interpreted the research data, constructed a critical review and reviewed the translation, contributing to the final approval of the version sent for publication. A.M. Contributed to the study design and the statistical analysis, interpreted research data and contributed to the interpretation of the study findings, contributing to the final approval of the version sent for publication. M.B.-B. contributed to the ophthalmological data collection. He carried out and read the retinographies, and OCT procedures and interpreted the research data, contributing to the final approval of the version sent for publication. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The study was approved and supported by research project grants PI12/01535 June 2013, and PI15/01150 July 2015, PI18/00169 July 2018 (Instituto de Salud Carlos III (IISCIII) of Spain), and FEDER funds.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional ethics committee (CEIM Tarragona) with the approval number: 13-01-31/proj6, Institut de Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. When patients were included, they were told about the objective of the study before signing the consent forms. Recruitment was conducted according to the screening programme protocol that uses a systematic recruitment technique. The results will be disseminated to participants at the end of the study.

Data Availability Statement: The database used and analysed is available from the corresponding author on research request.

Acknowledgments: We thank all paediatricians, general practitioners and endocrinologists in our area who helped us to implement the new screening system using the non-mydriatic fundus camera, and our camera technicians for their work and interest in the diabetes screening. We thank all the patients as participants in the present study. We also thank Phil Hoddy for his language assistance and for editing and correcting the English text.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Shaw, J.E.; Sicree, R.A.; Zimmet, P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2010**, *87*, 4–14. [[CrossRef](#)]
2. Atlas de la Diabetes de la FID, Séptima Edición. International Diabetes Federation, IDF 2015. ISBN 978-2-930229-81-2. Available online: www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html2020 (accessed on 2 May 2020).
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes, Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* **2018**, *41*, S13–S27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Flaxman, S.R.; Bourne, R.R.A.; Resnikoff, S.; Ackland, P.; Braithwaite, T.; Cicinelli, M.V.; Das, A.; Jonas, J.B.; Keeffe, J.; Kempen, J.H.; et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020, a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* **2017**, *5*, e1221–e1234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Yau, J.W.; Rogers, S.L.; Kawasaki, R.; Lamoureux, E.L.; Kowalski, J.W.; Bek, T.; Chen, S.-J.; Dekker, J.M.; Fletcher, A.; Grauslund, J.; et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **2012**, *35*, 556–564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Rodriguez-Segade, S.; Rodríguez, J.; López, J.M.; Casanueva, F.F.; Camiña, F. Intrapersonal HbA1c variability and the risk of progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes. *Diabet. Med.* **2012**, *29*, 1562–1566. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Kilpatrick, E.; Rigby, A.S.; Atkin, S.L. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 1486–1490. [[CrossRef](#)]
8. Bragd, J.; Adamson, U.; Bäcklund, L.B.; Lins, P.; Moberg, E.; Oskarsson, P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab.* **2008**, *34*, 612–616. [[CrossRef](#)]
9. Sartore, G.; Chillelli, N.C.; Burlina, S.; Lapolla, A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* **2013**, *50*, 437–442. [[CrossRef](#)]
10. Kilpatrick, E.S.; Rigby, A.S.; Atkin, S.L. A1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes, data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* **2008**, *31*, 2198–2202. [[CrossRef](#)]
11. Waden, J.; Forsblom, C.; Thorn, L.M.; Gordin, D.; Saraheimo, M.; Groop, P.H. Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1c variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* **2009**, *58*, 2649–2655. [[CrossRef](#)]
12. Marcovecchio, M.L.; Dalton, R.N.; Chiarelli, F.; Dunger, P.D. A1c variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **2011**, *34*, 1011–1013. [[CrossRef](#)]
13. Hietala, K.; Wadén, J.; Forsblom, C.; Harjutsalo, V.; Kytö, J.; Summanen, P.; Groop, P.-H.; FinnDiane Study Group. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia* **2013**, *56*, 737–745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Nazim, J.; Fendler, W.; Starzyk, J. Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynol. Pol.* **2014**, *65*, 83–89. [[CrossRef](#)]
15. Hermann, J.M.; Hammes, H.-P.; Rami-Merhar, B.; Rosenbauer, J.; Schütt, M.; Siegel, E.; Holl, R.W.; DPV Initiative the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes, A german/austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e91137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Schreur, V.; van Asten, F.; Ng, H.; Weeda, J.; Groenewoud, J.M.M.; Tack, C.J.; Hoyng, C.B.; De Jong, E.K.; Klaver, C.C.; Klevering, B.J. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* **2018**, *96*, 459–464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Rothwell, P.M.; Howard, S.C.; Dolan, E.; O'Brien, E.; Dobson, J.E.; Dahlöf, B.; Sever, P.S.; Poulter, N.R. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* **2010**, *375*, 895–905. [[CrossRef](#)]
18. Mena, L.; Pintos, S.; Queipo, N.V.; Aizpurua, J.A.; Maestre, G.; Sulbaran, T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J. Hypertens.* **2005**, *23*, 505–511. [[CrossRef](#)]
19. Romero-Aroca, P.; De La Riva-Fernandez, S.; Valls-Mateu, A.; Álamo, R.; Moreno-Ribas, A.; Soler, N. Changes observed in diabetic retinopathy. Eight year follow up of a Spanish population. *Br. J. Ophthalmol.* **2016**, *100*, 1366–1371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Romero-Aroca, P.; Navarro-Gil, R.; Valls-Mateu, A.; Álamo, R.; Moreno-Ribas, A.; Soler, N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus, a nine-year follow-up study. *Br. J. Ophthalmol.* **2017**, *101*, 1346–1351. [[CrossRef](#)]
21. Cavallerano, J.D.; Aiello, L.P.; Cavallerano, A.A.; Katalinic, P.; Hock, K.; Kirby, R. Nonmydriatic digital imaging alternative for annual retinal examination in persons with previously documented no or mild diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **2005**, *140*, 667–673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Wilkinson, C.P.; Ferris, F.L., III; Klein, R.E.; Lee, P.P.; Agardh, C.D.; Davis, M.; Dills, D.; Kampik, A.; Pararajasegaram, R.; Verdaguer, J.T. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* **2003**, *110*, 1677–1682. [[CrossRef](#)]
23. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetologia* **2007**, *50*, 2042–2043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. 1998–1999. Guidelines for Diabetes care. *Diabet. Med.* **1999**, *16*, 253–266. [[CrossRef](#)]
25. American Diabetes Association. Glycemic targets, standards of medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care* **2020**, *43*, S66–S76. [[CrossRef](#)]
26. Rothwell, P.M.; Howard, S.C.; Dolan, E.; O'Brien, E.; Dobson, J.E.; Dahlöf, B.; Poulter, N.R.; Sever, P.S. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* **2010**, *9*, 469–480. [[CrossRef](#)]

27. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes, 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* **2015**, *64*, 631–642. [[CrossRef](#)]
28. Takao, T.; Suka, M.; Yanagisawa, H.; Matsuyama, Y.; Iwamoto, Y. Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2017**, *128*, 15–23. [[CrossRef](#)]
29. Romero-Aroca, P.; Baget-Bernaldiz, M.; Navarro-Gil, R.; Moreno-Ribas, A.; Valls-Mateu, A.; Àlamo, R.S.; La Puente, J.F.B.-D.; Mundet-Tuduri, X. Glomerular Filtration Rate and/or Ratio of Urine Albumin to Creatinine as Markers for Diabetic Retinopathy, A Ten-Year Follow-Up Study. *J. Diabetes Res.* **2018**, *2018*, 5637130. [[CrossRef](#)]
30. Romero-Aroca, P.; Baget-Bernaldiz, M.; Reyes-Torres, J.; Fernandez-Ballart, J.; Plana-Gil, N.; Mendez-Marin, I.; Rios, A.P. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J. Diabetes Complicat.* **2012**, *26*, 506–512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

DISCUSIÓN

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una de las enfermedades metabólicas crónicas con mayor impacto sociosanitario y que presenta un gran crecimiento exponencial.

La prevalencia actual de la DM en adultos a nivel mundial es del 10.5% (537 millones) y se estima que habrá un aumento exponencial en los próximos años, probablemente a consecuencia del estilo de vida, de la alimentación y del envejecimiento poblacional, que llegará hasta los 768 millones de adultos con DM en el año 2045(4). Se ha estimado que en 2021 había 8,4 millones de personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en todo el mundo y se prevé también un aumento en los próximos años llegando a 17,4 millones de personas con DM1 en 2040(72).

Este probable crecimiento en la incidencia y prevalencia de ambas DM nos hace pronosticar al mismo tiempo un incremento de las complicaciones asociadas a esta enfermedad, entre las que la retinopatía diabética (RD), es una de las más preocupantes, pues amenaza seriamente a la visión, con la repercusión socioeconómica que ello conlleva.

La RD actualmente continúa siendo la causa más frecuente de ceguera durante la edad laboral en países desarrollados(73), pero si se detecta a tiempo, el riesgo de pérdida de visión puede reducirse considerablemente, por ello muchos de los estudios están enfocados en el estudio de sus factores de riesgo, de su cribado y de su tratamiento precoz, para intentar prevenir esta temible complicación.

Existe evidencia de que el control óptimo metabólico y de los principales factores de riesgo, así como una detección precoz reduce el riesgo de desarrollo de RD y enlentece su progresión(26,29,74–76).

Por ello, la identificación de estos factores de riesgo y el estudio de su relación con la aparición de la RD en nuestros pacientes con DM1, así como sus diferencias con los DM2 de nuestra área de salud han sido el objetivo principal de nuestro estudio.

Para la elaboración de nuestros estudios disponemos de los datos anuales de los pacientes cribados en nuestros equipos de cámara no midriática desde el año 2007, que se basan en una población de 15.396 pacientes con DM (366 con DM1 y 15030 con DM2).

En nuestro primer trabajo, publicado en el *British Journal of Ophthalmology*, quisimos determinar la incidencia de la retinopatía diabética y del edema macular diabético en los pacientes con DM1 y sus diferencias con los pacientes con DM2 en nuestra población de referencia y durante 9 años de seguimiento. Los resultados que obtuvimos marcaban una diferencia claramente superior en la incidencia de cualquier RD de los pacientes con DM1 respecto a los pacientes con DM2, siendo la incidencia media anual mayor en los pacientes con DM1 ($15,16 \pm 2,19\%$) que en los pacientes con DM2 ($8,13 \pm 2,19\%$). Es difícil comparar nuestros resultados con otros estudios porque existen pocos trabajos que determinen y comparen incidencias de RD en DM1 y DM2 en la misma población. Uno de los estudios que presenta resultados similares a los nuestros es el estudio escocés *National Diabetic Retinopathy Screening Programme*(77), que reporta una mayor incidencia acumulada en pacientes con DM1 (21,7%) que en pacientes con DM2 (13,3%) en el grupo sin RD al inicio del estudio.

La incidencia media anual de retinopatía diabética que amenaza la visión (STDR) también ha resultado ser mayor en pacientes con DM1 con una incidencia de $5,77 \pm 0,67\%$ en comparación con el $2,65 \pm 0,15\%$ en pacientes con DM2, valores similares al estudio escocés(77).

La retinopatía diabética que amenaza la visión (STDR) puede deberse al edema macular diabético (EMD) o a una retina isquémica secundaria a una RD severa; en nuestro estudio, si excluimos a los pacientes con EMD del total de pacientes con STDR podemos observar que el 53,03% de los pacientes con DM1 tienen STDR debido a otras causas distintas al EMD; siendo este porcentaje superior al 15,8% en pacientes con DM2. Por lo tanto, podemos suponer que el incremento de pacientes con STDR en DM1 probablemente sea debido a una mayor isquemia retiniana en este grupo de pacientes.

Los valores más altos de STDR y de cualquier RD en DM1 probablemente se deban a una mayor duración de la DM ($13,63 \pm 8,42$ años en pacientes con DM1 en comparación con $8,25 \pm 6,1$ años en pacientes con DM2) y a un mal control metabólico medido por HbA1c ($8,38 \pm 1,16\%$ en pacientes con DM1 frente a $7,38 \pm 1,29\%$ en pacientes con DM2). La asociación de estos 2 factores de riesgo con el desarrollo de RD se ha demostrado en la mayoría de los estudios (75,78–80).

La incidencia del EMD muestra porcentajes similares en ambos tipos de DM, con una incidencia anual de $2,68 \pm 0,38\%$ ($1,71\%$ - $3,22\%$) en pacientes con DM1 y de $2,22 \pm 0,19\%$ (2% - $2,49\%$) en pacientes con DM2, a pesar de que la incidencia acumulada final fue mayor en pacientes con DM1 (8,46 %) que en aquellos con DM2 (6,36 %).

Ante estos resultados decidimos determinar la incidencia de cualquier RD en función de la duración de la DM1 observando que el 14,7% de los pacientes con < 5 años de evolución desarrollaron RD, lo que nos hace plantear el tiempo de revisión después del inicio de la DM1, pues muchos de los programas de cribado proponen una revisión a los 5 años si en el cribado inicial no se ha detectado RD.

También observamos que solo el 81,08% de los pacientes con > 20 años de duración de la DM1 desarrollaron RD. En estudios recientes es frecuente observar una disminución de la incidencia en este grupo de pacientes como por ejemplo en el *Wisconsin Diabetes Registry Study*(81) que reportó una prevalencia de cualquier RD del 92% que es inferior a la de otros estudios previos (82) que reportaron valores del 97%. Una posible explicación de estas diferencias es que los pacientes con DM1 de más de 15 años de evolución presentaban un mejor control metabólico con niveles más bajos de HbA1c.

En nuestro estudio de lípidos encontramos que el colesterol LDL resultó ser un factor de riesgo en nuestra muestra de pacientes con DM1. Los estudios de lípidos suelen ser controvertidos, como por ejemplo el metanálisis de *Yau et al*(22), donde el colesterol total más elevado se relacionó con el EMD y el estudio

del fenofibrato(83), donde se reportó un enlentecimiento en la progresión y desarrollo de la RD con el uso de fenofibratos.

La función renal se puede evaluar mediante el cociente albúmina/creatinina en orina (UACR) o la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)(84), los cuales están vinculados con la RD. La eGFR puede ser estimada por la ecuación CKD-EPI. En nuestro estudio los resultados fueron significativos para todas estas variables, siendo la eGFR la más significativa. Varias sociedades médicas recomiendan la determinación de la ecuación CKD-EPI como referencia para la determinación de la eGFR(85). Un estudio de cohortes realizado por *Man et al*(86) reportó que existía una relación significativa entre los valores de CKD-EPI y EMD.

A partir de nuestros resultados, recomendaríamos realizar más estudios para determinar la ecuación CKD-EPI en pacientes con DM1 como un importante marcador de riesgo de RD.

Al final de este primer estudio, encontramos que el 47,26% de los pacientes con DM1 desarrollaron RD. Estos datos contrastan con nuestro estudio previamente publicado(87) sobre una muestra de 334 pacientes con DM1, de los que solo 120 desarrollaron RD a los 10 años (35,32%). Estas diferencias podrían explicarse por la metodología utilizada y por los niveles medios de HbA1c más bajos en el estudio anterior ($7,7\pm 1,42\%$) respecto a este estudio ($8,38\pm 1,16\%$), probablemente debido a una relajación en el control metabólico de los pacientes con DM1 en los últimos años(87).

El valor de 47,26% de incidencia acumulada en estos 9 años de estudio también es superior a otros estudios publicados como el estudio de *Martin-Merino et al*(88), basado en una población del Reino Unido, con un 23,9% de incidencia acumulada en 9 años, y el estudio de *Leske et al*(89), publicado en 2006 y basado en una población de Barbados, con una incidencia acumulada del 39,6%. Quizás, los niveles más altos de HbA1c en este estudio podrían haber causado estas diferencias.

También decidimos comprobar que los pacientes con DM1 catalogados como fondo de ojo normal mediante retinografía no habían desarrollado RD durante el periodo de estudio, demostrando así la validez de nuestro sistema de cribado y por lo que sería factible incluirlos en los programas de cribado de RD de DM2.

Nuestro método de cribado actual en DM2 presenta una media de $4,11 \pm 0,77$ visitas durante un período de 9 años, lo que implica que un paciente solo se visita cada 2,18 años, a pesar de que la recomendación de la mayoría de los estudios para pacientes con DM1 es una visita anual a partir de los 5 años(90–92).

Una de las limitaciones de este estudio es la pequeña muestra de 366 pacientes con DM1 y 15.030 pacientes con DM2 de nuestra población examinada. El número de pacientes con DM1 que desarrollaron RD durante los 9 años de seguimiento fue de 173 (47,26% de la muestra), pero el aumento o disminución de un solo paciente puede modificar los resultados en un 0,28%. El número de pacientes que desarrollaron STDR, y especialmente EMD, es pequeño y puede sesgar el análisis estadístico.

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es nuestro programa de cribado en el que se están incluyendo a los pacientes con DM1 de nuestra zona. Existen pocos estudios de incidencia de RD en DM1, como el estudio de *Lee et al*(46) que llevo a cabo una revisión de la literatura en 2015, pero solo hubo seis estudios referenciados de incidencia de RD en pacientes con DM1.

También son puntos fuertes el largo periodo de seguimiento de nuestra población con DM1 y la gran cantidad de datos recogidos, como el perfil lipídico y la eGFR.

Consideramos importante que los estudios futuros investiguen la ecuación CKD-EPI, como un marcador de eGFR para el desarrollo de RD. El aumento de cualquier RD (47,26%) respecto a nuestro estudio anterior (35,9%) es otra consideración importante, ya que parecería estar relacionado con un mal control metabólico de la DM1. Si nuestros resultados son confirmados por otros estudios en diferentes poblaciones, podríamos esperar tratar muchas complicaciones por RD en el futuro.

Por tanto, con este primer estudio hemos demostrado que existen diferencias en la incidencia de RD en pacientes con DM1 y pacientes con DM2 en nuestra población, pero no hemos logrado determinar que factores específicos producen estas diferencias, por lo que quisimos determinar en un segundo estudio, publicado en la revista *Clinical Ophthalmology*, si nuestro modelo de predicción de RD (RETIPROGRAM) enfocado en pacientes con DM2, era tan efectivo en una muestra de nuestros pacientes con DM1.

Dado que se trata de una población controlada por los mismos médicos generales y endocrinólogos, consideramos que las 9 variables independientes utilizadas en nuestro algoritmo para determinar los niveles de riesgo de RD también podrían ser efectivas para pacientes con DM1. Sin embargo, en el presente estudio solo ha resultado ser significativo para predecir el riesgo de STDR y no para predecir el riesgo de cualquier RD.

Como el algoritmo desarrollado no era lo suficientemente efectivo, decidimos entrenarlo de dos maneras diferentes, un modelo entrenado con una combinación de pacientes con DM1 y DM2 y otro modelo entrenado solo con pacientes con DM1. Sin embargo, ninguno de estos dos nuevos algoritmos funcionó con la suficiente eficacia, únicamente fueron efectivos para determinar el riesgo de desarrollar STDR, pero no para desarrollar cualquier RD.

En el primer modelo (DM1+DM2) obtuvimos una alta especificidad (83%) para predecir pacientes que no desarrollaran cualquier RD, pero una baja sensibilidad (65,7%) para predecir aquellos con riesgo de desarrollar cualquier RD. En el segundo modelo (DM1) obtuvimos una sensibilidad más alta (86,3%) pero una especificidad más baja (77.5%). Además, la precisión no fue lo suficientemente significativa en ninguno de los dos algoritmos (0,795 y 0,799). Por ello podemos concluir que nuestro algoritmo es menos efectivo para predecir RD en pacientes con DM1.

Es difícil comparar el presente estudio con otros estudios similares ya que hay pocos algoritmos de predicción de RD a partir de datos clínicos. Hasta el momento, pocos algoritmos han demostrado ser útiles para predecir la RD en pacientes con DM2, uno desarrollado por *Aspelund et al(93)*, un segundo

desarrollado por *Schreur et al (94)* y otro por *Broadbent et al(95,96)* , a pesar de que los tres estudios predicen solo el riesgo de desarrollar STDR y no de cualquier RD.

Aspelund (93) dividió a los pacientes según el tipo de diabetes, DM1 o DM2, lo que nos hace pensar que tenía los mismos problemas que nosotros con los DM1. Su algoritmo se basó en la duración de la DM, en el valor de la HbA1c (%) y en los valores de presión arterial sistólica, variables independientes que nosotros también incluimos, aunque a diferencia de nuestro estudio los valores de HbA1c se fijaron en aumentos del 1%, del 6% al 12%. Nuestro algoritmo también incluyó valores de función renal (microalbuminuria y tasa de filtración glomerular) y el índice de masa corporal (IMC). El algoritmo de *Aspelund* obtuvo buenos resultados para identificar a aquellos pacientes que podrían desarrollar STDR(97-99), pero no para aquellos que podrían desarrollar las primeras etapas de la RD.

En una serie de 268 pacientes con DM1, tras un seguimiento de 4,6 años, *Schreur et al(94)*, utilizando el modelo de *Aspelund*, demostraron que el cribado anual podría reducirse en un 61% si se incluyera inicialmente el estado de la retina como variable independiente dentro del algoritmo, aunque, nuevamente, solo fue efectivo para pacientes con riesgo de STDR.

En el modelo de *Broadbent et al(95)*, los resultados predictivos para pacientes con DM2 con riesgo de desarrollar STDR son excelentes. El algoritmo se basa en los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, duración de la DM, presión sistólica y diastólica, HbA1c y colesterol total. Este algoritmo se aplicó a 179 pacientes con DM1, pero sus resultados no se especifican por tipo de DM, por lo que desconocemos si fueron tan efectivos en el caso de los pacientes con DM1 como en el resto de la muestra, que incluía una total de 4538 pacientes con DM.

Por tanto, podemos concluir que los algoritmos de estos estudios y el nuestro predicen con cierta precisión el riesgo de desarrollar STDR en los pacientes con DM1, pero no sirven para predecir el riesgo de desarrollar cualquier RD en las primeras etapas.

Una limitación del presente estudio es el pequeño tamaño de la muestra de 324 pacientes, lo que podría no ser suficiente para demostrar nuestros resultados con confianza. Además, nos limitamos a determinar el efecto de los 9 factores de riesgo sobre los que se construyó nuestro algoritmo, por lo que para los pacientes con DM1, otros factores diferentes, como el tratamiento con insulina podría ser útil como nueva variable en futuros estudios. Además, la hipertensión arterial es rara en pacientes con DM1, y las puntuaciones del IMC más altas pueden ser más significativas en pacientes con DM2.

Creemos que es importante determinar el riesgo de RD en su fase inicial, ya que con un control más estricto de la glucemia y de la hipertensión arterial se puede llegar a retrasar la evolución de la RD o disminuir su gravedad, como lo demuestran distintos estudios(100–103), por ello, es importante intentar de determinar con mayor precisión qué factores de riesgo de RD diferencian a los pacientes con DM1 y DM2, de modo que podamos predecir el riesgo en las etapas iniciales en lugar de tener que esperar a que aparezca la STDR.

Hasta este momento, en nuestros 2 primeros estudios, hemos observado que los factores de riesgo de la RD parecen afectar de forma diferente a la DM1 y DM2, generando diferencias en la incidencia de RD en DM1 y DM2 y que nuestro algoritmo no sirve para predecir el desarrollo de cualquier RD en DM1 en las fases iniciales mediante los 9 factores de riesgo sobre los que se construyó el algoritmo. Por este motivo decidimos buscar otras causas o factores que pudieran influenciar en el desarrollo de la RD en sus fases iniciales.

Hasta hace relativamente pocos años se ha considerado a la RD como parte de un proceso vascular, sin embargo, estudios recientes han sugerido que la degeneración de la retina en la DM podría ser causado no solo por una vasculopatía, sino también por una neuropatía(58), pudiendo preceder esta neurodegeneración retiniana a las alteraciones microvasculares(61). Por ello, decidimos realizar un estudio, publicado en la revista *Journal of Clinical Medicine*, para determinar la existencia de diferencias en el ERG-mf entre los pacientes con DM1 y DM2 sin RD.

Las alteraciones en los parámetros del ERG-mf (amplitud y tiempo implícito) en pacientes con RD ha llevado a suponer que existe una neuropatía diabética en la retina que podría aparecer antes que la RD(104–106). Algunas publicaciones han intentado demostrar que las alteraciones en el ERG-mf podrían utilizarse como predictores del desarrollo posterior de RD(107,108). Asimismo, existen publicaciones que reportan mejoras en los parámetros del ERG-mf después del tratamiento de la RD(109,110).

En nuestro estudio comparamos los valores de la amplitud (A) y del tiempo implícito (TI) del ERG-mf en pacientes con DM1 y DM2 sin RD. Existen varias publicaciones donde se han estudiado los cambios de estos parámetros en el ERG-mf en pacientes con DM, pero sin especificar el tipo de DM o solamente se estudiaron pacientes con DM2. Hay algún estudio donde se han comparado ambos tipos de DM, como el estudio de *Bronson-Castain et al.*(111), pero solo estudiaron pacientes adolescentes con los dos tipos de DM.

En la primera parte del estudio comparamos los resultados de amplitud y tiempo implícito en los tres anillos centrales entre ambos grupos de DM, y los resultados muestran que los pacientes con DM1 tienen valores de amplitud más bajos que los pacientes con DM2. Si bien esto podría deberse a la afectación de la DM, también podría ser secundario a la edad de los pacientes con DM1 de la muestra; en este estudio, la edad media fue de $39,75 \pm 10,31$ años, edad que creemos que es alta para los pacientes con DM1 comparándola con otros estudios que hemos publicado(112). Estas diferencias de edad podrían afectar a los parámetros del ERG-mf, sobretodo a la amplitud, como resultó en el estudio de *Tzekoz et al.*(113) donde demostraron que la edad es uno de los factores que puede influir en la disminución de la amplitud en el ERG-mf.

En la segunda parte del estudio nos centramos en dos de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la RD(50,114) que son la HbA1c y la duración de la DM, y los utilizamos como variables. Aunque otros factores también son importantes, no los tuvimos en cuenta en este estudio debido a su diferente prevalencia en los dos tipos de DM. Por ejemplo, el número de pacientes con DM1 afectados de hipertensión arterial en nuestra muestra de estudio fue solo del

11,6% (4 pacientes), frente al 88,4% (30 pacientes) de DM2, lo que puede generar errores al analizar los resultados.

El punto de corte de la duración de la DM fueron los 15 años, ya que se considera que la RD empieza a aparecer en más del 50% de los pacientes a partir de los 15 años de evolución(115). El punto de corte de la HbA1c fue el 7%, ya que se considera un buen control si la HbA1c está en el valor de 7% en la mayoría de los pacientes diabéticos.

Nuestros resultados muestran que la duración de la DM no afecta a la amplitud ni al tiempo implícito en los pacientes con DM1, pero disminuye la A y aumenta el TI en pacientes con DM2. Esto podría deberse a que los pacientes con DM1 presentan valores de amplitud más bajos de inicio que los pacientes con DM2 y tienen una duración más prolongada de la DM. *Srinivasan et al.*(116) estudiaron una serie de 85 pacientes con DM2 que tenían una duración de DM de más de 10 años y sin RD e informaron de una disminución en la amplitud y un aumento en el tiempo implícito en comparación con los pacientes con DM de menos de 10 años de duración, similar a nuestros resultados en pacientes con DM2.

También observamos, en nuestro estudio, que los niveles altos de HbA1c generan una disminución de la amplitud y un aumento del tiempo implícito en los pacientes con DM1, mientras que ninguno de estos valores se altera en los pacientes con DM2 de forma significativa. Esta ausencia de alteraciones en los resultados del ERG-mf en los pacientes con DM2 concuerda con los estudios de *Srinivasan et al.*(116) y de *Santos et al.*(58), que estudiaron a 449 pacientes con DM2 reclutados del *European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy* (EUROCONDOR). Por tanto, sería importante destacar de nuestros resultados que los niveles altos de HbA1c influyen sobre los valores del ERG-mf en los pacientes con DM1.

Otros estudios donde los cambios de glucosa en sangre, medidos por HbA1c, afectan a los pacientes con DM1 son el de *Klemp et al.*(117) en el que se informó que la hiperglucemia indujo un retraso en los tiempos implícitos de los componentes de primer y segundo orden (kernels K1 y K2) en los pacientes con DM1 y sin RD, y también el estudio de *Tyberg et al.*, en el que se informó que los

pacientes insulino dependientes (DM1) presentan anomalías específicas tanto en el componente de primer como en el de segundo orden del ERG-mf.

Por tanto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia puede cambiar el metabolismo de la retina, probablemente induciendo cambios en la función de la retina interna, incluso en pacientes con DM1 sin RD. Una limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra, con solo 72 pacientes, a pesar de haber sido seleccionados aleatoriamente de nuestras bases de datos.

Una muestra de estudio más grande fortalecería los resultados, al igual que la inclusión de otros factores de riesgo además de la duración de la DM y la HbA1c. Un punto fuerte de este estudio es la selección aleatoria de pacientes según el sexo, la duración de la DM y el tratamiento con insulina de una base de datos de DM representativa de nuestra población.

En este mundo cambiante que ha vivido la pandemia de COVID-19, la posibilidad de encontrar nuevos sistemas para la detección temprana de patologías prevalentes como la RD es muy importante, especialmente a través de la telemedicina. Este es el caso del ERG-mf, que puede ser leído por oftalmólogos desde sitios remotos.

Ante estos resultados donde hemos demostrado que existen diferencias en las incidencias de RD en DM1 y DM2, donde nuestro algoritmo para predecir el riesgo de desarrollar RD no es útil en los pacientes con DM1 y donde sospechamos que la hiperglucemia puede inducir cambios en la función de la retina interna de los pacientes con DM1 antes de que se produzcan las lesiones microangiopáticas, decidimos centrar nuestro estudio en buscar otras causas, diferentes de los 9 factores de riesgo sobre el que se construyó el algoritmo, que pudieran influir en el desarrollo de la RD en DM1 en las fases iniciales con el fin de intervenir antes de que se produzca la STRD.

Es bien conocido que la hiperglucemia crónica es uno de los principales factores de riesgo de la microangiopatía y que puede evaluarse midiendo los niveles de HbA1c(22). Sin embargo, se continúa observando a pacientes con buenos niveles de HbA1c que continúan desarrollando RD o nefropatía. Por ello, se ha sugerido

que la variabilidad glucémica puede ser otro factor de riesgo que contribuya en el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares como la RD.

En nuestro cuarto trabajo, publicado en la revista *Diagnostics*, quisimos determinar si existe relación entre la variabilidad de la HbA1c y el desarrollo de RD y nefropatía diabética (ND) en los pacientes con DM1, determinándola mediante los siguientes parámetros: media, SD-HbA1c, AVR-HbA1c, CV-HbA1c y VIM-HbA1c.

La edad actual, la hipertensión arterial, la duración de la diabetes, la eGFR y la media de la HbA1c fueron todos factores de riesgo significativos para ambas formas de microangiopatía. Todos estos parámetros son factores de riesgo bien conocidos para la RD y el desarrollo de MA, como también informaron el DCCT y el EDIC después de sus extensos estudios (102).

En los análisis estadísticos univariantes de la RD, de la severidad de la RD y de la microalbuminuria (MA) observamos diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros de variabilidad glucémica estudiados, exceptuando en la VIM-HbA1c que resultó ser no significativa en el análisis univariante de la MA. Sin embargo, estos resultados cambiaron al ajustarlos a otras variables significativas, como lo son la edad actual, la hipertensión arterial, la eGFR y la media de HbA1c.

Por tanto, en los análisis estadísticos multivariantes observamos que, para el desarrollo de RD, solo SD-HbA1c (HR 1,966, $p = 0,018$) y ARV-HbA1c (HR 2,171, $p = 0,002$) fueron significativos. Además, para la microalbuminuria, solo SD-HbA1c (HR 1,377, $p = 0,0128$) y ARV-HbA1c (1,179, $p = 0,036$) fueron significativos y para la severidad de la RD solo el CV-HbA1c se volvió significativo (HR = 1,290, $p = 0,012$). El parámetro VIM-HbA1c no fue significativo en ninguno de los casos.

Si comparamos nuestros resultados con otros estudios sobre la variabilidad de la HbA1c, existen tres trabajos que han estudiado su relación con el desarrollo de la RD(118–120), tres que han estudiado su relación con el desarrollo de

nefropatía(121–123) y uno que ha estudiado su asociación con ambas formas de microangiopatía(124).

El estudio más importante fue el de *Herman et al*(118), un estudio retrospectivo centrado en el CV-HbA1c de más de 35.891 pacientes con DM1. En este estudio la variabilidad de la HbA1c se reportó como un factor de riesgo para la RD, independiente del control metabólico, con un HR 1.11 a diez años de duración de DM.

Los otros dos estudios sobre la variabilidad de la HbA1c y el desarrollo de RD se centraron en las formas severas de la RD. *Hietala et al*(120) fue un estudio de 5,5 años de seguimiento en una muestra de 2029 pacientes con DM1, que reportó la existencia de una relación entre el CV-HbA1c y los tratamientos con láser de los pacientes. El segundo estudio, de *Schreur et al*(119), fue un estudio transversal de 415 pacientes con DM1, que también demostró una relación entre el CV-HbA1c y los pacientes que desarrollaron STDR (HR 1,054).

En nuestro estudio no demostramos ninguna relación entre el CV-HbA1c y el desarrollo de RD, pero sí una relación positiva con la severidad de la RD, similar a la encontrada en los estudios de *Hietala* y *Schreuer*(119,120). El estudio de *Herman et al*(118) ajustó los resultados por edad y sexo, y nosotros ajustamos nuestros resultados por la duración de la DM, el estado renal (utilizando eGFR y MA) y otros parámetros, como la hipertensión arterial y el perfil lipídico, diferencias que podrían explicar nuestros resultados.

Dentro del grupo de trabajos que han estudiado su relación con el desarrollo de nefropatía diabética encontramos que en el primer estudio realizado por *Marcovecchio et al.*(122) se encontró que 438 pacientes de una muestra de 1232 pacientes con DM1 tenían una relación positiva entre SD-HbA1c y MA con HR 1,31. En el segundo estudio realizado por *Nazim et al.*(121), un estudio transversal, también se encontró una relación positiva entre MA y SD-HbA1c con HR 1,04, y en el tercer estudio realizado por *Waden et al.*(123), un seguimiento prospectivo de 5,7 años de 2107 pacientes con DM1, se encontró nuevamente una relación positiva entre SD-HbA1c y la progresión en la enfermedad renal (HR 1,92).

El último estudio para discutir es el de *Kilpatrick et al.*(124), quienes aplicaron datos del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) a 1441 pacientes con DM1, comprobando si la variabilidad a largo plazo tenía algún efecto sobre el desarrollo de la RD. Sus resultados mostraron que la variabilidad a largo plazo, medida por SD-HbA1c, aumentó el riesgo de desarrollar la RD (HR 2,26) y la nefropatía (HR 1,86).

Por tanto, nuestros resultados son similares a los publicados en la literatura, con algunas variaciones. Hemos encontrado una relación positiva entre la SD-HbA1c y el desarrollo de RD y MA. El parámetro CV-HbA1c solo es significativo para la RD severa, en concordancia con *Hietala y Schreuer*, pero contradiciendo a *Herman*.

En cuanto a los otros parámetros estudiados, VIM-HbA1c y ARV-HbA1c, no se han publicado resultados para pacientes con DM1, pero en pacientes con DM2, según el estudio de *Takao et al.*(125), la VIM de la HbA1c y de la presión arterial sistólica (PAS) puede predecir la aparición de RD y MA. La VIM se utiliza en el control de la hipertensión arterial demostrando su eficacia para la variabilidad de la PAS(126). En nuestro estudio, en pacientes con DM1, este parámetro no fue significativo para RD o MA, pero nosotros estudiamos la asociación de la hipertensión arterial y no de los valores de la PAS, lo que podría ser la causa de la falta de significación estadística en nuestro estudio.

Finalmente, el ARV-HbA1c es un parámetro que no ha sido estudiado en pacientes con DM1. Está estrechamente relacionado con la media de la HbA1c, que es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de RD y MA.

Por tanto, con nuestros resultados, podemos concluir que la VIM no fue importante para detectar la variabilidad de la HbA1c en pacientes con DM1 o dilucidar su relación con el desarrollo de RD y que el ARV-HbA1c sí que podría ayudarnos a determinar el desarrollo de la RD.

En cuanto a la relación entre ambas microangiopatías, MA y RD, nuestro grupo de estudio ha publicado previamente algunos artículos(84,127) con resultados similares al presente estudio. La MA no es un factor de riesgo para el desarrollo

de RD, pero la presencia de RD puede ser un marcador de la presencia de MA en pacientes con DM1.

Una de las limitaciones de este cuarto estudio es que la muestra de pacientes con DM1 es pequeña, con solo 366 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; por lo tanto, aún debe demostrarse una extrapolación de nuestros resultados a otras poblaciones. Otra limitación es que solo tiene en cuenta la variabilidad de la HbA1c en pacientes con un mínimo de ocho valores previos de HbA1c. Por lo tanto, necesitamos más estudios con un mayor período de seguimiento para obtener datos más útiles para la práctica clínica.

Los puntos fuertes de nuestro cuarto estudio son, en primer lugar, que el tamaño de la muestra es, de hecho, muy representativo de nuestra población en su conjunto porque los pacientes fueron reclutados de nuestro propio programa de detección de DM1 y, en segundo lugar, hemos incluido todas las variables de riesgo que podrían influir en la RD o en la MA.

Recientemente se ha publicado un estudio donde han evaluado la incidencia acumulada y la relación entre las complicaciones microvasculares y cardiovasculares en los pacientes con DM1 participantes de los estudios de la DCCT y EDIC, durante un seguimiento de más de 30 años, demostrando que existen correlaciones entre las mismas, pero que los factores de riesgo más importantes como la duración de la DM y la glucemia no explican por completo la incidencia conjunta de estas complicaciones(128). Por lo tanto, concuerda con nuestros primeros resultados, donde observamos diferencias en el comportamiento de la RD en los DM1 respecto a los DM2, sin lograr determinar que factores específicos producen estas diferencias.

Los resultados obtenidos en nuestros trabajos nos pueden haber proporcionado las variables o factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la RD en los DM1 y quizás las variables necesarias para lograr mejorar nuestros resultados del RETIPROGRAM en los pacientes con DM1.

Actualmente, nuestro grupo de investigación (IISPV) ha creado un sistema de lectura automática de imágenes, denominado “MIRA”, que permite identificar mediante fotografías la existencia o no de RD, que asociado a nuestro otro sistema de ayuda (RETIPROGRAM) para detectar el riesgo de desarrollar RD, se convertirán en dos herramientas fundamentales para mejorar y personalizar el cribado y el seguimiento de la RD.

También se pretende incorporar estos dos software conjuntamente en dispositivos móviles, para facilitar la recogida de fotografías de la retina por parte de los profesionales de atención primaria, con el propósito de llegar a aquellos pacientes que viven en zonas alejadas y poco comunicadas, y ofrecer así un sistema de cribado útil, eficiente y accesible para todo el mundo.

A pesar de que RETIPROGRAM no nos ha funcionado para predecir el riesgo de cualquier RD en pacientes con DM1, en el futuro, nuestro objetivo será crear un sistema de ayuda al diagnóstico específico y de lectura automática de imágenes, como el RETIPROGRAM y el MIRA en los pacientes con DM2, que nos sirva con la misma precisión, sensibilidad y especificidad para predecir el riesgo de RD en los pacientes con DM1.

Para finalizar, nuestros estudios nos han permitido conocer mejor la situación de los pacientes diabéticos de nuestra zona, sus características y conocer algunas de sus diferencias. Nos encontramos ante un aumento importante de la incidencia de retinopatía diabética en ambos grupos de DM, sobretodo en los pacientes con DM1, con toda la repercusión social, económica y personal que ello conlleva.

Todo ello nos ha llevado a la búsqueda o detección de otros factores de riesgo que pudieran influenciar en el desarrollo de la RD con el fin de detectar un mayor número de pacientes en las fases iniciales de la enfermedad y así poder intervenir para evitar el avance de la RD. Nuestro principal objetivo, por tanto, es proporcionar a nuestros pacientes una detección y un tratamiento precoz, pero sobretodo, y lo más importante, mantener una buena calidad de visión para todos los pacientes con DM.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones obtenidas en este trabajo han sido las siguientes:

1. En nuestra población la incidencia de cualquier retinopatía diabética y de la retinopatía diabética que amenaza la visión (STDR) es mayor en pacientes con DM1 (47,26% y 18,03%) que en pacientes con DM2 (26,49% y 7,59%).
2. Nuestro sistema de ayuda a la toma de decisiones clínicas (RETIPROGRAM) no es eficaz para predecir el desarrollo de cualquier retinopatía diabética con la suficiente precisión, especificidad y sensibilidad en pacientes con DM1 en base a los factores de riesgo sobre los que se ha construido el algoritmo. Debería desarrollarse un sistema CDSS exclusivo para pacientes con DM1, que incluya otros factores de riesgo a los nueve existentes en nuestra versión del CDSS.
3. Nuestros resultados revelan que los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) pueden inducir cambios en la funcionalidad de la retina interna en los pacientes con DM1 antes de que aparezcan las lesiones microvasculares, siendo necesarios estudios más amplios para confirmarlo.
4. La variabilidad glucémica a largo plazo medida por la desviación estándar (SD) y por el índice Average Real Variability (ARV) de la HbA1c ha demostrado estar relacionada con el desarrollo de la RD y la MA en nuestra población de pacientes con DM1. El Coeficiente de Variación (CV) solo ha demostrado estar relacionado con la retinopatía diabética severa y no hemos demostrado relación de la Variabilidad Independiente de la Media (VIM) con el desarrollo de RD o MA.

5. No tenemos datos sobre la influencia de la variabilidad glucémica en pacientes con DM2, si bien estamos desarrollando un estudio sobre los mismos.

6. Si nuestros resultados se confirman en otras poblaciones más amplias, tanto el electrorretinograma multifocal como el control de la variabilidad glucémica podrían convertirse en herramientas útiles para el diagnóstico precoz de la RD. A su vez podrían incluirse como variables de factor de riesgo en un nuevo sistema de ayuda al diagnóstico para predecir el riesgo de RD exclusivo para los pacientes con DM1.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44(Supplement_1): S15–33.
2. Gutierrez B. Curso básico sobre diabetes. Tema 1. Clasificación, diagnóstico y complicaciones | *Farmacia Profesional*. 2016. 30: 26-33.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. In: 9a Edición 2019. Brussels, Belgium; 2019. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
4. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
5. Organización Mundial de la Salud. [cited 2022 Aug 18]. Diabetes. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Diagnóstico | American Diabetes Association. [Understanding A1c]. Available from: <https://diabetes.org/diagnostico>
7. Criterios de diagnóstico [Internet]. [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/178/criterios-de-diagnostico-ninos>
8. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2001; 27(3):132–45.
9. Isea J, Vilorio JL, Ponte N CI, Gómez M JR. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíacas, vasculocerebrales y enfermedad arterial periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2012; 10:96–110.
10. Las Microangiopatías En La Diabetes Mellitus - The International Agency for the Prevention of Blindness. Available from: <https://www.iapb.org/news/las-microangiopatias-en-la-diabetes-mellitus/>
11. Casado Blanco A. Análisis epidemiológico, tomográfico y genético del engrosamiento retiniano en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 [TESIS]. Universidad de Salamanca; 2020.
12. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Supplement_1): S66–76.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. international consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1631–40.

14. Medicina A DE, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, et al. Variabilidad Glicémica y su Impacto Cardiovascular y Renal Glycemic Variability and its Cardiovascular and Renal Impact. 2020;16. 6:14.
15. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose Variability: Does It Matter? *Endocr Rev.* 2010 ;31(2):171–82.
16. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab.* 2018; 44(4):313–9.
17. Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. Does glycemic variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14(4):303–10.
18. Fernando Arévalo -EE. UU. Carlos Agüero -Argentina Carlos W Arzabe -Bolivia Alejandro Lavaque -Argentina Dra Natalia Ramón -Argentina José Antonio Roca -Perú Lihteh Wu -Costa Rica JA. RETINA PAAO 2019.
19. de la Riva Fernández S. Estudio del cribado y desarrollo de un sistema de ayuda a las decisiones clínicas en la retinopatía diabética. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). 2017; Available from: <https://repositori.urv.cat/fourrepublic/search/item/TDX%3A2580>
20. Castillo-Otí JM, Cañal-Villanueva J, García-Unzueta MT, Galván-Manso AI, Callejas-Herrero MR, Muñoz-Cacho P. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética en Santander. Norte de España. *Aten Primaria.* 2020; 52(1):29.
21. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology.* 1995;102(1):7–16.
22. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35(3):556–64.
23. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH, Wilson RJ, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Glycemic Control and Development of Retinopathy in Youth-onset Insulin-dependent Diabetes Mellitus: Results of a 12-year Longitudinal Study. *Ophthalmology.* 1993; 100(8):1125–32.
24. Romero P, Sagarra R, Ferrer J, Fernández-Ballart J, Baget M. The incorporation of family physicians in the assessment of diabetic retinopathy by non-mydratric fundus camera. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 88(2):184–8.
25. Goldaracena MB, Escudero Berasategui JM, Arrondo Nicolás AM, Villarrubia A, Aramendia B, Iturralde Goñi R. Prevalencia de retinopatía diabética en una población diabética registrada en atención primaria. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, ISSN 0365-6691, Vol 73, Nº 5, 1998;73(5):263–8.*

26. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998; 352(9131):837–53.
27. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(11).
28. de Marziani G, Elbert AE. HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c). UTILIDAD Y LIMITACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. *Revista de nefrología, diálisis y trasplante*. 2018 38(1):65–83.
29. Turner R, Fox C, Matthews, Mcelroy H, Cull C, Holman R, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. undefined. 1998.
30. Pedro RA, Ramon SA, Marc BB, Juan FB, Isabel MM. Prevalence and Relationship Between Diabetic Retinopathy and Nephropathy, and its Risk Factors in the North-East of Spain, a Population-Based Study. 2010 ;17(4):251–65.
31. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317(7160):703–13.
32. Wang S, Xu L, Jonas JB, Wang YX, You QS, Yang H. Dyslipidemia and Eye Diseases in the Adult Chinese Population: The Beijing Eye Study. *PLoS One*. 2012; 7(3): e26871.
33. Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(10):6827–33.
34. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care*. 2012; 35(11):2201–6.
35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(9):1079–84.
36. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy: The Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008; 115(11):1869–75.
37. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*. 1996; 103(11):1815–9.

38. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010; 304(6):649–56.
39. Lee WJ, Sobrin L, Lee MJ, Kang MH, Seong M, Cho H. The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy in a Population-Based Study in Korea (KNHANES V-2, 3). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(10):6547–53.
40. Chen H, Zheng Z, Huang Y, Guo K, Lu J, Zhang L, et al. A Microalbuminuria Threshold to Predict the Risk for the Development of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36718.
41. Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1440–6.
42. Taylor E, Dobree JH. Proliferative diabetic retinopathy. Site and size of initial lesions. *Br J Ophthalmol*. 1970; 54(1):11.
43. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology*. 2020; 127(4): S99–119.
44. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110(9):1677–82.
45. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(1):4–14.
46. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2:17.
47. Wong TY, Sabanayagam C. The War on Diabetic Retinopathy: Where Are We Now? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019 ;8(6):448–56.
48. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, Maarof N, Valls A, Mundet X, et al. Validation of a Diagnostic Support System for Diabetic Retinopathy Based on Clinical Parameters. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10(3).
49. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: hacia una mejora de la medicina telemática. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2016; 42(3):172–6.
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 ; 45(Supplement_1): S185–94

51. Ghanchi F, Bailey C, Chakravarthy U, Cohen S, Dodson P, Gibson J, et al. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye*. 2013;27(2):285.
52. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018; 125(10):1608–22.
53. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S105–18.
54. Javier L, Bravo N, Ibáñez Muñoz A, Isabel A, Lázaro O. Indicaciones y rendimiento de la retinografía. 2021];28(1):24–30.
55. Agarwal P, Jindal A, Saini VK, Jindal S. Advances in diabetic retinopathy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):772–7.
56. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2014; 2014(11).
57. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*.2018; 19(6).
58. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, et al. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes*. 2017;66(9):2503-2510
59. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014; 25(1):23–33.
60. Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, González-Rodríguez Á, Hernández C, Simó R. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis*. 2013; 19:47-53.
61. Ciprés M, Satue M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, Garcia-Martin E. Neurodegeneración retiniana en pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía diabética. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2022; 97(4):205–18.
62. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Apr 1;27(2):283–90.
63. Catalá-Mora J, Castany-Aregall M, Berniell-Trota J, Arias-Barquet L, Roca-Linares G, Jürgens-Mestre I. Electrorretinograma multifocal y degeneración macular asociada a la edad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005; 80(7):395–404.
64. García EP, García EP, Echevarría OH, Martín YR, González JG. Obtención, interpretación y usos del electrorretinograma multifocal. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2015; 29(1).

65. Romero-Aroca P, Barrot de la Fuente J, Franch Nadal J, López Gálvez M, Título original: Guía de prevención y tratamiento de las complicaciones de la retinopatía diabética. Bayer. 2015.
66. Simó R, Simó-Servat O, Bogdanov P, Hernández C. Diabetic Retinopathy: Role of Neurodegeneration and Therapeutic Perspectives. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2022; 11(2):160–7.
67. Carrasco E, Hernández C, Miralles A, Huguet P, Farrés J, Simó R. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*. 2007; 30(11):2902–8.
68. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2009; 52(12):2633–41.
69. Romero-Aroca P, Valls A, Moreno A, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Saleh E, et al. A Clinical Decision Support System for Diabetic Retinopathy Screening: Creating a Clinical Support Application. *Telemed J E Health*. 2019; 25(1):31–40.
70. Saleh E, Błaszczyński J, Moreno A, Valls A, Romero-Aroca P, de la Riva-Fernández S, et al. Learning ensemble classifiers for diabetic retinopathy assessment. *Artif Intell Med*. 2018; 85:50–63.
71. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(5):575–85.
72. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10(10):741–60.
73. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care. 2017 *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1): S88-S98.
74. Progression of Retinopathy with Intensive versus Conventional Treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995; 102(4):647–61.
75. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998; 105(10):1801–15.
76. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556–64.
77. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, Olson JA, Leese GP, Black MW, et al. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98(6):790–5.

78. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008; 115(11):1859–68.
79. Xu J, Xu L, Wang YX, You QS, Jonas JB, Wei W bin. Ten-Year Cumulative Incidence of Diabetic Retinopathy. The Beijing Eye Study 2001/2011. *PLoS One*. 2014; 9(10): e111320.
80. Wang SY, Andrews CA, Herman WH, Gardner TW, Stein JD. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology*. 2017; 124(4):424–30.
81. Lecaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BEK, Cruickshanks KJ. Assessing Progress in Retinopathy Outcomes in Type 1 Diabetes: Comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2013; 36(3):631.
82. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Archives of Ophthalmology*. 1984; 102(4):527–32.
83. Simo R, Roy S, Behar-Cohen F, Keech A, Mitchell P, Wong T. Fenofibrate: A New Treatment for Diabetic Retinopathy. *Molecular Mechanisms and Future Perspectives*. *Curr Med Chem*. 2013; 20(26):3258–66.
84. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Reyes-Torres J, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Mendez-Marin I, et al. Relationship between diabetic retinopathy, microalbuminuria and overt nephropathy, and twenty-year incidence follow-up of a sample of type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2012; 26(6):506–12.
85. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9):604.
86. Man REK, Sasongko MB, Wang JJ, Macisaac R, Wong TY, Sabanayagam C, et al. The Association of Estimated Glomerular Filtration Rate With Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul 1;56(8):4810–6.
87. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, et al. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94(1):126–32.
88. Martín-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, García-Rodríguez LA. Incidence of Retinal Complications in a Cohort of Newly Diagnosed Diabetic Patients. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100283.
89. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Schachat AP, Hyman L, et al. Nine-year incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(2):250–5.

90. Recommendations | Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management | Guidance | NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>.
91. American Diabetes Association. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1: S72-S80.
92. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, et al. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess*. 2015; 19(74):1–116.
93. Aspelund T, Þórisdóttir Ó, Ólafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarisdóttir AB, Mehlsen J, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2011; 54(10):2525–32.
94. Schreur V, Ng H, Nijpels G, Stefánsson E, Tack CJ, Klevering BJ, et al. Validation of a model for the prediction of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105(9).
95. Broadbent DM, Sampson CJ, Wang A, Howard L, Williams AE, Howlin SU, et al. Individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR study—rationale, design and methodology for a randomised controlled trial comparing annual and individualised risk-based variable-interval screening. *BMJ Open*. 2019; 9(6): 25788.
96. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe J, Stratton IM, et al. Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia*. 2021; 64(1):56.
97. van der Heijden AAWA, Walraven I, Van't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, et al. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2014; 57(7):1332–8.
98. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Palsson O, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(5):683–7.
99. Estil S, Steinarsson ÆB, Einarsson S, Aspelund T, Stefánsson E. Diabetic eye screening with variable screening intervals based on individual risk factors is safe and effective in ophthalmic practice. *Acta Ophthalmol*. 2020; 98(4):343–6.
100. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(12):1707–15.

101. Aiello LP. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):17–23.
102. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015; 64(2):631–42.
103. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008; 25 Suppl 2(SUPPL. 2):20–4.
104. Bronson-Castain KW, Bearnse MA, Han Y, Schneck ME, Barez S, Adams AJ. Association between Multifocal ERG Implicit Time Delays and Adaptation in Patients with Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(11):5250–6.
105. Bearnse MA, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(1):296–304.
106. Kurtenbach A, Langrova H, Zrenner E. Multifocal oscillatory potentials in type 1 diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(10):3234–41.
107. Harrison WW, Bearnse MA, Ng JS, Jewell NP, Barez S, Burger D, et al. Multifocal Electroretinograms Predict Onset of Diabetic Retinopathy in Adult Patients with Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(2):772–7.
108. Huang J, Li Y, Chen Y, You Y, Niu T, Zou W, et al. Multifocal Electroretinogram Can Detect the Abnormal Retinal Change in Early Stage of type2 DM Patients without Apparent Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2021;2021:6644691.
109. Lövestam-Adrian M, Holm K. Multifocal electroretinography amplitudes increase after photocoagulation in areas with increased retinal thickness and hard exudates. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(2):188–92.
110. Baget-Bernaldiz M, Romero-Aroca P, Bautista-Perez A, Mercado J. Multifocal electroretinography changes at the 1-year follow-up in a cohort of diabetic macular edema patients treated with ranibizumab. *Documenta Ophthalmologica*. 2017; 135(2):85–96.
111. Bronson-Castain KW, Bearnse MA, Neuville J, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina*. 2012; 32(1):92–102.
112. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martínez-Salcedo I, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications*. 2009; 23(4):229–38.

113. Tzekov RT, Gerth C, Werner JS. Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 242(7):549–60.
114. Scanlon PH. Improving the screening of risk factors in diabetic retinopathy. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2022; 17(3):235–43.
115. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *British Journal of Ophthalmology*. 2017; 101(10):1346–51.
116. Srinivasan S, Sivaprasad S, Rajalakshmi R, Anjana RM, Malik RA, Kulothungan V, et al. Early retinal functional alteration in relation to diabetes duration in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2022; 12(1).
117. Klemp K, Larsen M, Sander B, Vaag A, Brockhoff PB, Lund-Andersen H. Effect of short-term hyperglycemia on multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 ; 45(10):3812–9.
118. Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, Rosenbauer J, Schütt M, Siegel E, et al. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS One*. 2014 M; 9(3).
119. Schreur V, van Asten F, Ng H, Weeda J, Groenewoud JMM, Tack CJ, et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(5):459–64.
120. Hietala K, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kytö J, Summanen P, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013; 56(4):737–45.
121. Nazim J, Fendler W, Starzyk J. Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2):83–9.
122. Loredana Marcovecchio M, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(4):1011–3.
123. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58(11):2649–55.
124. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008; 31(11):2198–202.

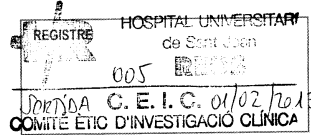
125. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Matsuyama Y, Iwamoto Y. Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA1c and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 128:15–23.
126. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010; 375(9718):895–905.
127. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, Moreno-Ribas A, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, et al. Glomerular Filtration Rate and/or Ratio of Urine Albumin to Creatinine as Markers for Diabetic Retinopathy: A Ten-Year Follow-Up Study. *J Diabetes Res.* 2018; 2018.
128. Bebu I, Braffett BH, de Boer IH, Aiello LP, Bantle JP, Lorenzi GM, et al. Relationships Between the Cumulative Incidences of Long-term Complications in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2023; 46(2):361–8.

ANEXOS

ANEXO 1



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



DE: DR. JOSEP M^º ALEGRET COLOMÉ - SECRETARI DEL CEIC
A: DR. PERE ROMERO ARJCA - OFTALMOLOGIA - HUSJR

Assumpte: Projecte FISS F112/01535 Ref. aprovació CEIC : 13-01-31/1proj6

Benvolgut Dr. Romero,

Et comunico que amb data 31 de gener de 2013, el CEIC ha avaluat el projecte d'investigació titulat "**Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico**", del qual ets investigador principal,

El CEIC ha considerat el projecte **favorable**.

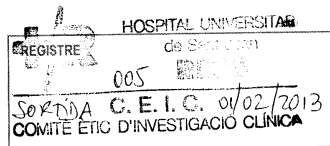
Cordialment,

Dr. Josep M^º Alegret Colomé
Secretari Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Reus, 31 de gener de 2013



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Josep M^a Alegret Colomé , Secretario del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS.

HACE CONSTAR QUE:

Que en la reunión de fecha 31 de Enero de 2013, acta 01/2013, se ha evaluado el proyecto de Investigación titulado "**Desarrollo de un modelo de cribado de la retinopatía diabética a partir de una cohorte histórica, generando una aplicación de apoyo clínico**", a instancias del Investigador Principal **Dr. Pere Romero Aroca** del **Servicio de Oftalmología** del **Hospital Universitari Sant Joan de Reus**.

De acuerdo con las normas de funcionamiento interno del CEIC y las especificaciones de las diferentes convocatorias de financiación para proyectos de investigación con fondos públicos y privados, se decide pronunciarse **Favorablemente** respecto al proyecto anteriormente reseñado.

Dicha aprobación tiene lugar después de asegurarse que se cumplen los requisitos éticos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que la capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados. Se recuerda al investigador principal, la necesidad de informar al CEIC sobre la marcha del proyecto y que al finalizar el mismo serán inspeccionados los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

La composición actual del CEIC del Hospital Universitari Sant Joan de Reus es la siguiente:

Presidente

Dr. Jorge Joven Mariel
Director del Centre de Recerca Biomèdica de Reus. Representant de la Comissió d'Investigació.

Secretario

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Cardiólogo. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Vocals

Dr. Joan Fernández Ballart
Catedrático de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.

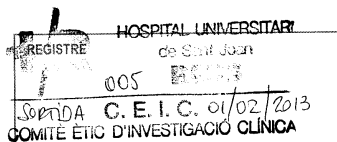
Dra. Elisabet Vilella Cuadrada
Departament de Formació i Investigació de l'Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representant de la Comissió d'Investigació.

Dr. Jordi Mallol Mirón
Catedrático de Farmacología, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Mercè Vilella Papaseit
Representant de la Societat Civil.



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



Professor Titular de Farmacologia, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Maria José Rojas Cecilia

Diplomada Universitària d'Infermeria, Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Sr. Pere López Bruno.

Director de Comunicació i Relacions Externes Grup Sagessa.

Sra. M^a Mar Granell Barceló

Advocada i Assessora Jurídica del Comitè.

Sra. M^a Francisca Jiménez Herrera

Professora d'Ètica i Legislació en la "Universitat Rovira i Virgili" Departament d'Infermeria, Màster en Bioètica i Dret.

Dra. Montserrat Boj Borbones

Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Dra. Isabel Rosich Martí

Farmacèutica Atenció Primària

Dr. Joaquín Escribano Súbias

Médec del Servei de Pediatria, Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial. Membre de la Comissió d'Investigació.

Dra. Núria Plana Gil

Médec Adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Pediatria.

Dra. Laura Fernández Sender

Resident del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Dra. Anna Lafuerza Torres

Médec Adjunt Radioteràpia, Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial.

Sr. Josep M^a Trabalón Domínguez

Representant de la Societat Civil.

Firma

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Secretario CEIC

Reus, 31 de Enero de 2013
Ref. CEIC : 13-01-31/1proj6

C/ Josep Llaporté s/n - Zona Docència - Atila 6 - 43204 - REUS
Tel. Directe: 977 30 85 51
Tel. HUSJR: 977 31 03 00 - Ext. 5547
ceic@grupsagessa.com

ANEXO 2



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



DE: DR. JOSEP M^a ALEGRET COLOMÉ
A: DR. PERE ROMERO AROCA

- SECRETARI DEL CEIC
- OFTALMOLOGIA

Assumpte: RETIPROGRAM

Ref. aprovació CEIC : 15-07-30/7proj3

Benvolgut Dr. Romero,

Li comunico que amb data 30 de juliol de 2015, el CEIC ha avaluat el projecte d'investigació titulat "**Ampliación e implantación de una aplicación de apoyo clínico para el cribado de retinopatía diabética, incluyendo la lectura automática de imágenes**", del qual ets investigador principal.

El dictamen del CEIC respecte a l'anomenat projecte en el format actual és **favorable**.

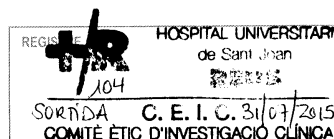
Cordialment,

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Secretari Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Reus, 30 de juliol de 2015



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Josep M^a Alegret Colomé, Secretario del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS.

HACE CONSTAR QUE:

Que en la reunión de fecha 30 de Juliol de 2015, acta 06/2015, se ha evaluado el proyecto de Investigación titulado "**Ampliación e implantación de una aplicación de apoyo clínico para el cribado de retinopatía diabética, incluyendo la lectura automática de imágenes**" acrónimo **RETIPROGRAM**, a instancias del Investigador Principal **Dr. Pere Romero Aroca** del **Hospital Universitari Sant Joan de Reus** servicio de **Oftalmología**.

De acuerdo con las normas de funcionamiento interno del CEIC y las especificaciones de las diferentes convocatorias de financiación para proyectos de investigación con fondos públicos y privados, se decide pronunciarse **Favorablemente** respecto al proyecto anteriormente reseñado.

Dicha aprobación tiene lugar después de asegurarse que se cumplen los requisitos éticos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que la capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados. Se recuerda al investigador principal, la necesidad de informar al CEIC sobre la marcha del proyecto y que al finalizar el mismo serán inspeccionados los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

La composición actual del CEIC del Hospital Universitari Sant Joan de Reus es la siguiente:

Presidente

Dr. Jorge Joven Maried

Director del Centre de Recerca Biomèdica de Reus. Representant de la Comissió d'Investigació.

Secretario

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Vocals

Dr. Joan Fernández Ballart

Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.

Dra. Elisabet Vilella Cuadrada

Departament de Formació i Investigació de l'Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representant de la Comissió d'Investigació.

Dr. Jordi Mallol Mirón

Catedràtic de Farmacologia, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Mercè Vilella Papaseit

Representant de la Societat Civil.

C/ Josep Laporte s/n – Zona Docència – Aida 6 - 43204 – REUS

Tel. Directe: 977 40 85 91

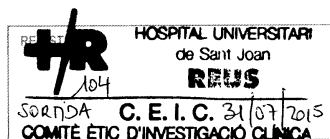
Tel. HUR: 977 41 00 00 – Ext 5017

ceic@grupsaqessa.com

www.ceicreus.org



Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica



Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle
Professor Titular de Farmacologia. Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Maria José Rojas Cecilia
Diplomada Universitària d'Infermeria. Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Sr. Pere López Bruno.
Director de Comunicació i Relacions Externes Grup Sagessa.

Sra. M^a Mar Granell Barceló
Advocada i Assessora Jurídica del Comitè.

Sra. M^a Francisca Jiménez Herrera
Professora d'Ètica i Legislació en la "Universitat Rovira i Virgili" Departament d'Infermeria. Màster en Bioètica i Dret.

Dr. Montserrat Boj Borbones
Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Dra. Isabel Rosich Martí
Farmacèutica Atenció Primària

Dr. Joaquín Escribano Súbias
Metge del Servei de Pediatria. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial. Membre de la Comissió d'Investigació.

Dra. Núria Plana Gil
Metge Adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Pediatra.

Dra. Anna Lafuerza Torres
Metge Adjunt Radioteràpia. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial.

Sr. Josep M^a Trabalón Domínguez
Representant de la Societat Civil.

Firma

Dr. Josep M^a Alegret Colomé
Secretario CEIC

Reus, 30 de Julio de 2015
Ref_CEIC : 15-07-30/7proj3

ANEXO 3



CEIm
Comité Ètic d'Investigació amb medicaments

DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

DON JOSEP M. ALEGRET COLOMÉ, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILL.

HACE CONSTAR QUE:

Este Comité, en su reunión de fecha **22 de marzo de 2018** acta número 3 se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

"Aplicación en una población real y evaluación del sistema de ayuda al cribado de retinopatía diabética, incorporando un sistema de lectura automática de imágenes."

Código: RETIPROGRAM
Ref. CEIM: 028/2018

CONSIDERA QUE:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en el **Hospital Universitari Sant Joan de Reus** por el **Dr. Pere Romero Aroca** del Servicio de Oftalmología.

En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

Secretario

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

1 / 2





CEIm
Comité Ètic d'Investigació amb medicaments

Vocales

Dr. Xavier Ruiz Plazas

Urdólogo. Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari Joan XXIII.

Sra. Montserrat Boj Borbonés

Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Sra. Anna Borruei Llovera

Diplomada Universitaria en Enfermeria. UAU

Sra. Immaculada de Molina Fernández

Diplomada Universitaria en Enfermeria. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Joaquín Escribano Súbias.

Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación.

Dr. Joan Fernández Ballart

Catedrático de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut.

Universitat Rovira i Virgili.

Sra. M. Mar Granell Barceló

Abogada i Asesora Jurídica del Comité.

Dr. Josep M. Crespo Bernabeu

Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Jesús Miguel López-Dupla

Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII

Sr. Jordi Mallol Mirón

Catedrático de Farmacología, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Isabel Rosich Martí

Farmacèutica Atenció Primària

Sr. Francesc Xavier Sureda Batlle

Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.

Dr. Vicente Valentí Moreno

Oncólogo. Hospital Sant Pau i Santa Tecla.

Sra. Elisabet Vilella Cuadrada

Departamento de Formación e Investigación del Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata.

Representante de la Comisión de Investigación.

Sra. Mercè Vilella Papeselt

Representante de la Sociedad Civil.

Firma

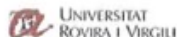
Dr. Josep M. Alegret Colomé
Secretario CEIm IISPV

Reus, 22 de març de 2018



Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. 429902-1-2016 - NIF G4314495

2 / 2



ANEXO 4



CEIm
Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

DICTAMEN COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CON MEDICAMENTOS

DOÑA ELISABET GALVE AIXA, Secretaria del COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CON MEDICAMENTOS DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI. CEIm-IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de Presidenta la DRA. TERESA AUGUET QUINTILLA.

Este Comité, en su reunión de fecha **30/09/2021** acta número 08/2021 se ha evaluado la modificación sustancial por subestudio y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

“Mejora del sistema de ayuda al diagnóstico para predecir el grado de retinopatía diabética y en caso de retinopatía leve predecir la evolución a fases más avanzadas”

Código: ADRIANA
Versión Protocolo: v. 23/06/2021
Versión H.I.P. y Consentimiento Informado: V. PI21/00064
Ref. CEIM: 028/2018

CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en **Salut Sant Joan de Reus – Baix Camp** por el **Dr. Pere Romero Aroca** del Servicio de **Oftalmología**

En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

Vicepresidente

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

1 / 2

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045



CEIm
Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

Secretaria

Sra. Elisabet Galve Aixa
Secretaria CEIm IISPV

Vocales

Dr. Xavier Ruiz Plazas
Urologia. Hospital Universitari Joan XXIII.
Sra. Montserrat Boj Borbonés
Farmacia del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.
Sra. Mònica Cots Morenilla
Unitat de Atenció Usuari. Hospital Universitari Joan XXIII
Dr. Joaquín Escribano Súbias.
México del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación. Hospital Universitario Sant Joan de Reus
Dra. M. Francisca Jiménez Herrera
Doctora en Antropología Social y Cultural. Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili
Sra. M. Mar Granell Barceló
Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.

Dr. Jesús Miguel López-Dupla
Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII
Sr. Jordi Mallol Mirón
Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.
Dra. M^a Angels Roch Ventura
Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII
Sra. Isabel Rosich Martí
Farmacèutica Atenció Primària
Sr. Francesc Xavier Sureda Batlle
Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.
Dr. Vicente Valentí Moreno
Oncólogo. Hospital Sant Pau i Santa Tecla.
Dr. Donis Mas Rosell
Medicina Psiquiatria - Institut Pere Mata.
Sra. Mercè Vilella Papaseit
Representante de la Sociedad Civil.

Firma

Sra. Elisabet Galve Aixa
Secretaria CEIm IISPV

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045

2 / 2

Reus, junio 2023

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE NUESTRA POBLACIÓN
Raúl Navarro Gil



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI