



Niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina, correlación con diagnósticos de retinosis pigmentaria y retinopatía diabética y factores de riesgo.

Olivia Margarita Narváez Rumié
Código

12971711385

Universidad Antonio Nariño

Programa Doctorado en Ciencias de la Salud

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2021

Niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina, correlación con diagnósticos de retinosis pigmentaria y retinopatía diabética y factores de riesgo.

Olivia Margarita Narváez Rumié

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Doctor en Ciencias de la Salud

Director (a):
Ph.D. Martha Liliana Trujillo Güiza

Codirector (a):
Ph.D. Magally Escobar Martínez

Línea de Investigación:
Metabolismo y homeostasis energética
Grupo de Investigación:
Grupo de Investigación en ciencias biomédicas

Universidad Antonio Nariño

Programa Doctorado en Ciencias de la Salud

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2021

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado

Niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina, correlación con diagnósticos de retinosis pigmentaria y retinopatía diabética y factores de riesgo,

cumple con los requisitos para optar al título de

Doctor en Ciencias de la Salud

Firma directora Martha L. Trujillo Güiza

Firma del co-director Magally Escobar M.

Firma Jurado Doctor Hugo Mendieta Zerón

Firma Jurado Doctor Orlando Acosta Losada

Firma Jurado Doctora Mónica Losada Barragán

Bogotá, 02 de julio de 2021.

Prefacio

El trabajo de investigación que se presenta a continuación constituye la tesis doctoral para optar al título de Doctor en Ciencias de la Salud de la Universidad Antonio Nariño. El tema de investigación surge del interés personal de profundizar en el conocimiento de dos enfermedades oculares, la retinosis pigmentaria y la retinopatía diabética, cuya progresión y avance llevan a la presentación de baja visión y/o ceguera en aquellos que la padecen, y realizar un aporte que oriente una posibilidad de apoyo diagnóstico a la valoración de uso tradicional, con determinaciones bioquímicas para establecer los niveles y la relación de tres moléculas, (leptina, clusterina y endotelina-1) con las dos patologías.

Esta tesis está integrada a actividades del proyecto de investigación titulado “Determinación en fluidos biológicos de biomarcadores relacionados con neurodegeneración retinal y ansiedad en pacientes con enfermedades oculares y discapacidad cognitiva de la ciudad de Bogotá, D.C.”, fue financiado por la Universidad Antonio Nariño, con el código 2018223, dentro de la línea de investigación “Metabolismo y homeostasis energética”. El trabajo experimental se desarrolló en los laboratorios de investigación de la Universidad Antonio Nariño, y los exámenes visuales y complementarios en los consultorios de la Facultad de optometría de la Universidad Antonio Nariño.

Los participantes del presente estudio fueron pacientes derivados del Centro de rehabilitación para adultos ciegos (CRAC), de la Asociación Colombiana de retinosis pigmentaria (ACORP), de la consulta de optometría de la Fundación Universitaria del Área Andina, de la Universidad Antonio Nariño y pacientes voluntarios particulares.

Esta tesis doctoral consta de 6 capítulos: el capítulo 1 presenta la introducción al trabajo de investigación; el capítulo 2, el marco teórico y estado del arte; el capítulo 3, la justificación;

el capítulo 4, la metodología utilizada para su realización; el capítulo 5, los resultados, análisis estadísticos obtenidos y discusión; el capítulo 6 las conclusiones, el capítulo 7, la producción generada hasta la fecha de presentación de este trabajo.

Contenido

Contenido	iii
Lista De Abreviaturas y Acrónimos	ix
Agradecimientos	x
Abstract.....	xiii
Capítulo 1. Introducción.....	1
Capítulo 2. Marco teórico y estado del arte.....	3
2.1 Retinosis Pigmentaria (RP).....	3
2.1.1 Epidemiología de RP	4
2.1.2 Etiología.....	4
2.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades.....	6
2.1.4 Clasificación de la RP	6
2. 2 Retinopatía diabética.....	7
2.2.1 Epidemiología de la RD.....	9
2.2.2 Etiología de la RD.....	9
2.2.3 Factores de riesgo y comorbilidades.....	10
2.2.3.1. Descripción de factores de riesgo	11
2.2.3.2 Descripción de comorbilidades.....	13
2.2.4. Clasificación de la Retinopatía Diabética.....	14
2.3 Biomarcadores	16
2.3.1 Leptina (LEP)	16
2.3.2 Endotelina-1 (ET-1).....	20
2.3.3. Clusterina (CLU)	22
Capítulo 3: Justificación	25
Capítulo 4: Metodología, materiales y métodos.....	29
4.1 Metodología	29
4.1.1. Objetivos.....	29
4.1.2. Pregunta de Investigación.....	29
4.1.3. Hipótesis	30
4.1.4. Tipo de estudio.....	30
4.1.5. Muestra	30
4.1.6. Criterios de elegibilidad.....	31

4.1.7. Plan de análisis de la información	31
4.2 Materiales y métodos	33
4.2.1 Aplicación de encuesta sociodemográfica	33
4.2.2 Medición de parámetros antropométricos y toma de muestras.....	33
4.2.3 Determinación de biomarcadores	34
4.2.3.1. Leptina	35
4.2.3.2 Endotelina-1	36
4.2.3.3 Clusterina	37
4.2.4 Determinaciones de proteína total	38
4.3 Determinación de glucosa (Glucosa oxidasa/peroxidasa)	38
4.4 Determinación de perfil lipídico	39
4.4.1. Colesterol total (Colesterol Oxidasa/Peroxidasa)	39
4.4.2. Colesterol HDL (Fosfotungstato/Mg-colesterol).....	39
4.4.3. Triglicéridos (Glicerol fosfato oxidasa/peroxidasa)	40
4.4.4. Colesterol LDL	40
4.5 Valoración de agudeza visual (AV) y campo visual (CV)	41
4.6 Metas terapéuticas en el control metabólico de glucosa y perfil lipídico en pacientes diabéticos	42
Capítulo 5. Resultados.....	45
5.1. Prueba piloto de lágrima	45
5.1.1. Características de los participantes	45
5.1.2. Volumen del fluido lagrimal.....	45
5.1.3 Técnicas de recolección de fluido lagrimal	45
5.1.3.1. Test de Shirmer	45
5.1.3.2 Microcapilar de vidrio	46
5.1.3.3 Solución salina.....	46
5.1.4 Concentración total de proteína	46
5.2. Encuesta sociodemográfica.....	47
5.2.1. Sexo	48
5.2.2. Edad	48
5.2.3. Tiempo de aparición de la patología.....	49
5.2.4. Edad en años de diagnóstico de la patología	50
5.2.5 Factores de riesgo y comorbilidades.....	51

5.2.6 Antecedentes familiares de RP y de RD	54
5.2.7 Formas sindrómicas de RP	55
5.2.8 Frecuencia y distribución de edad según tipo de DM.....	55
5.3 Medición de parámetros antropométricos.....	56
5.4 Determinaciones en plasma sanguíneo	58
5.4.1. Concentración total de proteína	58
5.4.2. Análisis bioquímicos plasma sanguíneo	59
5.4.2.1. Leptina (LEP)	59
5.4.2.2. Endotelina -1	69
5.4.2.3. Clusterina (CLU)	73
5.4.2.4. Glucosa	80
5.4.2.5 Perfil lipídico	83
5.4.2.6 Colesterol HDL (C-HDL).....	86
5.4.2.7 Triglicéridos (TG).....	89
5.4.2.8 Colesterol LDL (C-LDL).....	93
5.5. Determinaciones en fluido lagrimal.....	95
5.5.1. Concentración total de proteína	95
5.5.2. Determinaciones bioquímicas en lágrima	96
5.5.2.1. Leptina	96
5.5.2.2 Endotelina-1	98
5.5.2.3. Clusterina	100
5.6 Agudeza visual.....	105
5.7 Campo visual	106
Capítulo 6. Conclusiones.....	108
Bibliografía.....	110
Capítulo 7. Producción	123
7.1 Presentación póster. XVI Encuentro científico. Instituto Nacional de Salud, Colombia	125
7.1.1 Título póster 1: Niveles lacrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria en una muestra de Bogotá, Colombia	125
7.1.2 Título Póster 2: Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética	125
7.2 Presentación póster. Congreso SEEN 2019. 16-18 de octubre de 2019. España.	127

7.2.1 Título: Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética	127
7.3 Presentación póster en I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte, AREANDINA. 29 de septiembre de 2020.	128
7.3.1 Título póster 1: Comparación de la cantidad de proteína total en fluido lagrimal, a través de tres métodos de recolección.....	128
7.3.2 Título póster 2: Presencia combinada de Diabetes Mellitus y Retinitis Pigmentosa: Reporte de caso.....	129
7.4 Presentación póster en 61 Congreso SEEN virtual 2020. 14-17 de octubre de 2020...	130
7.4.1 Título: Presencia combinada de diabetes mellitus y retinitis pigmentosa: un reporte de caso.....	130
7.5. Presentación de e-póster en 26 Congreso de optometría, contactología y óptica oftálmica	131
8. Anexos.....	133
Anexo 1: Certificaciones presentación pósters en I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte, AREANDINA. 29 de septiembre de 2020.	133
Anexo 2: Presentación póster en 61 Congreso SEEN virtual 2020. 14-17 de octubre de 2020.	135
Anexo 3: Certificación presentación ponencia oral: Plasmatic leptin and endothelin levels in diabetic retinopathy	136
Anexo 4: Certificación presentación comunicación e-poster OPTOM 21	137
Anexo 5: Consentimiento informado	138
Anexo 6: Encuesta sociodemográfica.....	140

Lista de figuras

Figura 1. Clasificación de la RP	6
Figura 2. Comparación de cantidad total de proteína con tres técnicas de recolección	47
Figura 3. Distribución de participantes según sexo	48
Figura 4. Distribución de participantes según edad	49
Figura 5. Media de tiempo de diagnóstico según grupos de estudio	50
Figura 6. Edad al momento del diagnóstico	51
Figura 7. Distribución de participantes según IMC	57
Figura 8. Concentración total de proteína en plasma según grupos de estudio	59
Figura 9. Leptina en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo	62
Figura 10. ET-1 en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo	73
Figura 11. Clusterina en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo	75
Figura 12. Glucosa en plasma, distribución por sexo	80
Figura 13. CT en plasma, distribución por sexo	84
Figura 14. C-HDL en plasma por grupos de estudio	87
Figura 15. TG en plasma, distribución por sexo	90
Figura 16. C-LDL en plasma, distribución por sexo	93
Figura 17. Concentración total de proteína en lágrima	96
Figura 18. Leptina en lágrima	98
Figura 19. ET-1 en lágrima	99
Figura 20. Clusterina en lágrima	101

Lista De Tablas

Tabla 1. Hallazgos en pruebas diagnósticas en RP	4
Tabla 2. Niveles de leptina según grupos de edad y sexo	17
Tabla 3. Metas para el control de los parámetros de control glicémico a la luz de la evidencia actual	43
Tabla 4. Resultados test de Shirmer para prueba piloto	46
Tabla 5. Concentración de proteína con tres técnicas de recolección	46
Tabla 6. Frecuencias de tiempo de aparición de RP y RD	49
Tabla 7. Factores de riesgo y comorbilidades más frecuentes	54
Tabla 8. Antecedentes de RP y de RD	55
Tabla 9. Formas sindrómicas de GRP	57
Tabla 10. Clasificación de IMC	57
Tabla 11. IMC comparada por sexo y grupos de edad	58
Tabla 12. Leptina, ET-1 y clusterina en plasma comparada por sexo y grupos de edad	79
Tabla 13. Glucosa en plasma comparada por sexo y grupos de edad.	83
Tabla 14. CT en plasma comparada por sexo y grupos de edad.	86
Tabla 15. C-HDL en plasma comparada por sexo y grupos de edad.	89
Tabla 16. TG en plasma comparada por sexo y grupos de edad.	92
Tabla 17. C-LDL en plasma comparada por sexo y grupos de edad.	95
Tabla 18. Leptina, ET-1 y clusterina en lágrima comparada por sexo y grupos de edad.	103
Tabla 19. AV en GRP y en GRD.	105
Tabla 20. Alteraciones en campo visual en GRP y GRD.	106
Tabla 21. Productos generados a partir de la tesis doctoral	124
Tabla 22. Participación en proyectos de investigación	124

Lista De Abreviaturas y Acrónimos

AO:	ambos ojos
AV:	agudeza visual
C-HDL:	colesterol HDL
CLU:	clusterina
C-LDL:	colesterol LDL
CT:	colesterol total
D.E:	desviación estándar
DM:	diabetes mellitus
DNA:	<i>deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
EEM:	error estándar de la media
ELISA:	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas)
ET-1:	endotelina-1
GRC:	grupo control
GRP:	grupo retinosis pigmentaria
GRD:	grupo retinopatía diabética
HTA:	hipertensión arterial
IMC:	índice de masa corporal
LEP:	leptina
NRL:	<i>neural retina-specific leucine zipper</i>
OD:	ojo derecho
OI:	ojo izquierdo
PCR:	<i>polymerase chain reaction</i> (Reacción en cadena de la polimerasa)
PRPH2:	periferina 2
RP:	retinosis pigmentaria
RD:	retinopatía diabética
TG:	triglicéridos
USH2A:	usherina 2 A
RPI:	retinitis pigmentosa 1
TCF7L2:	<i>transcription factor 7 like 2</i>

Agradecimientos

Expreso en estas líneas mi sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que con su apoyo hicieron posible culminar este proceso de doctorado:

A mis tutoras, las Dras. Martha Liliana Trujillo Güiza y Magally del Carmen Escobar Martínez, quienes con su paciencia y dedicación acompañaron este aprendizaje, guiaron mis pasos para el desarrollo de esta tesis doctoral, y con su invaluable aporte me permitieron crecer a su lado en mi formación como investigadora.

A la Fundación Universitaria del Área Andina, los directivos de gestión humana y de la Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte por brindarme su confianza, apoyo y la oportunidad de tener una beca para desarrollar esta formación académica e investigativa.

A la Universidad Antonio Nariño, a los docentes y directivos del programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, docentes investigadores que contribuyeron en la formación académica, investigativa y el aprendizaje en el trabajo de laboratorio. También, al apoyo de la Vicerrectoría de Ciencia, Tecnología e Innovación VCTI por la financiación del proyecto de investigación que cubrió los experimentos de esta tesis doctoral, y a la Facultad de Optometría que contribuyó con los espacios, equipos de clínica y estudiantes auxiliares de investigación.

A mi familia, amigos y compañeros del proceso formativo, por el apoyo incondicional.

Doy gracias a Dios por guiar mis pasos y permitirme recorrer este camino.

Resumen

La retinosis pigmentaria (RP) y la retinopatía diabética (RD) son enfermedades oculares neurodegenerativas. Moléculas como la leptina (LEP), endotelina-1 (ET-1) y clusterina (CLU) están descritas como presentes en estas patologías, su expresión en fluidos biológicos podría considerarse útil en el apoyo del diagnóstico de estas dos patologías.

Objetivo establecer la relación de los niveles lagrimales y plasmáticos de LEP, ET-1 y CLU con el diagnóstico de RP y RD, y con factores de riesgo y comorbilidades.

Metodología estudio observacional, analítico de corte transversal. La muestra constó de 123 participantes, divididos en tres grupos: control (GRC), retinosis pigmentaria (GRP) y retinopatía diabética (GRD). Criterios inclusión: pacientes de los dos géneros diagnosticados con RP o con RD; para el GRC, sin diagnóstico de las patologías.

Se realizó encuesta sociodemográfica, medición de parámetros antropométricos, toma de muestras (sangre, lágrima). Se determinaron niveles de LEP, ET-1 y CLU, de glucosa y perfil lipídico. Se analizaron diferencias entre grupos y correlación entre variables con pruebas multivariadas. Los datos se expresan en medias \pm error estándar de la media (EEM).

Resultados en la prueba piloto de lágrima (n=6), no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de proteína total al comparar tres métodos de recolección.

De los 123 participantes, 62 fueron de sexo femenino. Los factores de riesgo más representativos fueron: sedentarismo, hipertensión arterial y dislipidemia; y a nivel ocular: glaucoma y catarata.

La LEP presentó niveles estadísticamente significativos en el GRC respecto al GRD. En sexo femenino, aquellas con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tuvieron niveles significativamente menores que las del GRC; en masculino, los niveles fueron significativamente mayores en hombres con DMT2 que con DMT1. Las mujeres con sedentarismo, HTA, dislipidemia y

catarata tuvieron valores de LEP significativamente más altos que los hombres con las mismas características clínicas. En el GRP, sexo femenino, hubo correlación positiva de LEP y CLU en plasma.

Para niveles de ET-1 en plasma, no hubo diferencia significativa entre grupos. En participantes no sedentarios, el GRC tuvo niveles significativamente mayores que el GRP. En sexo masculino, GRC, hubo correlación positiva entre ET-1 y CLU en plasma, y en GRD, entre ET-1 y edad.

Para niveles plasmáticos de CLU, no se encontraron diferencias significativas entre grupos. El sexo femenino del GRC, obtuvo diferencias significativas respecto al masculino de GRP y GRD. Para GRC, sexo masculino, hubo correlación positiva de CLU con edad y, con ET-1 en plasma.

En lágrima, en GRP, la LEP obtuvo valores significativamente mayores respecto a GRC y GRD. Para la ET-1, los valores fueron significativamente mayores en GRC masculino frente a GRC femenino. Para la CLU no hubo diferencia significativa entre grupos.

Conclusiones se recomienda el método de solución salina, para toma de muestra de lágrima. En lágrima se cuantificó por primera vez las concentraciones de LEP, ET-1 y CLU en pacientes con RP, RD y participantes sin estas patologías. Se sugiere el uso de las tres moléculas como marcador de RP en lágrima.

En plasma, la LEP se sugiere como marcador de apoyo diagnóstico de RD; y la CLU como marcador para el apoyo diagnóstico de RD y RP.

Abstract

Retinitis pigmentosa and diabetic retinopathy are neurodegenerative eye diseases. Molecules such as LEP, ET-1, and CLU are described as present in these pathologies, their expression in biological fluids could be considered useful in supporting the diagnosis of the two pathologies.

Objective To establish the relationship of the lacrimal and plasma levels of leptin, endothelin-1, and clusterin with the diagnosis of RP and RD, and with their risk factors and associated comorbidities.

Methodology Observational, analytical cross-sectional study. 126 participants, divided in three study groups: control (CG), retinitis pigmentosa (RPG), and diabetic retinopathy (DRG). Inclusion criteria: patients of both genders diagnosed with RP or with DR, and without a diagnosis of the pathologies for GRC.

A sociodemographic survey, measurement of anthropometric parameters, sampling (blood, tears) was carried out. LEP, ET-1, and CLU levels, and glucose and lipid profile were determined. Differences between groups and correlations between variables were analyzed with multivariate tests. Data were expressed as means \pm standard error of the mean (SEM)

Results In the tears pilot probe (n=6), There were not found significant differences between the amount of total protein the three tear fluid collection methods.

Of the 123 participants, 62 were female. The most representative risk factors were: sedentarism, hypertension, and dyslipidemia; of the eye diseases, glaucoma and cataracts.

LEP presented statistically significant differences, with higher values in the CG compared with the DRG. In females those with type 2 diabetes mellitus had significantly lower levels than those of the CG; in males, the levels were significantly higher in men with DMT2 than

in those with DMT1. Females with sedentarism, hypertension, dyslipidemia, and cataract had significantly higher LEP values compared with males with the same clinical characteristics.

For RPG females, there was a positive correlation between LEP and CLU in plasma.

For levels of ET-1 in plasma, there were no significant differences between study groups.

Participants of CG with no sedentarism obtained higher significant levels than RPG with no sedentarism. For males of CG, there was a positive correlation between ET-1 and CLU in plasma, and in DRG, males, between ET-1 and age.

For CLU in plasma, there were no significant differences between groups. Women aged 40-59 years obtained higher values than men of the same age. Females of the CG obtained higher significant values compared with the males of RPG and DRG. For males of CG, it was found a positive correlation of CLU in plasma with age and, in CG, males, with ET-1 in plasma.

About measurements in tears, LEP in the RPG obtained significantly higher values compared to the other two study groups.

In tears, for RPG, LEP obtained significantly higher values vs CG and DRG. For ET-1, the values were significantly higher in males of CG vs females of CG. For CLU, there were no significant differences between groups.

Conclusions The saline solution technique is recommended for tear sampling.

In tears, the concentrations of LEP, ET-1, and CLU were quantified for the first time in patients with RP and DR, and in participants without these pathologies. It is recommended that the three molecules can be used as a biomarker of RP and DR in tears. There were no associations of risk factors and comorbidities of the three molecules in tears.

Plasmatic LEP is suggested as a biomarker for diagnosis support of DR, specifically in women with DMT2. CLU in plasma is suggested to be used as a marker for supporting a

diagnosis of RP and DR. The use of all three molecules is suggested as a marker for RP in tears.

Capítulo 1. Introducción

La retinosis pigmentaria (RP) y la retinopatía diabética (RD) son enfermedades neurodegenerativas retinales que generan discapacidad visual y pueden llevar a la ceguera a aquellos que las padecen. La prevalencia de la RP es baja a nivel mundial, así como en Colombia, según reportes del Instituto Nacional de Salud INS (1). Por su parte, la RD tiene mayor prevalencia, y es considerada a nivel mundial una de las primeras causas de ceguera prevenible en el mundo (2), debido a que existe una tendencia de aumento de casos de diabetes mellitus, siendo la RD y la nefropatía las dos afecciones más importantes que se presentan en un paciente diabético con poca adherencia al tratamiento, deficientes hábitos de vida saludable y tiempo de aparición de la enfermedad mayor a 5 años, entre otros.

Teniendo en cuenta lo descrito, existe una creciente preocupación de visibilización y conocimiento de las afecciones visuales y oculares que puedan llevar a la discapacidad visual, dado que algunos casos, con el direccionamiento adecuado es posible prevenir la aparición de signos que afecten significativamente la función visual. Para el diagnóstico de ambas patologías existen test electrofisiológicos que permiten identificar la presencia de los signos característicos de cada enfermedad, que se van actualizando con el avance de la tecnología, donde se puede visualizar con más detalle y profundidad el avance de la enfermedad. Así mismo, existen técnicas de biología molecular que a través del análisis de fluidos biológicos permiten identificar, en algunos casos de manera temprana, la presencia de una enfermedad. Los niveles alterados de LEP, ET-1 y CLU, que están generalmente asociadas a procesos fisiológicos del organismo, pueden ser un indicio de fallas funcionales (3–5) que junto a otras pruebas de evolución permitan un diagnóstico temprano que permita la orientación adecuada del paciente para el seguimiento de su patología.

Introducción

Actualmente no se cuenta con datos para un soporte del diagnóstico patológico para la RP y la RD en términos de biología molecular, por lo que se consideró la identificación de los niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina, y su correlación con factores de riesgo y comorbilidades. Las moléculas de estudio, han sido consideradas para estudios proteómicos de enfermedades relacionadas con el segmento anterior del ojo, y aunque hay reportes de su presencia en estructuras oculares como la retina, la córnea y el humor acuoso y vítreo, no se encuentra una descripción amplia y asociación con estas enfermedades visuales.

Capítulo 2. Marco teórico y estado del arte

2.1 Retinosis Pigmentaria (RP)

La RP es considerada una enfermedad huérfana en el mundo, e incluye un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de retina; afecta progresivamente la capa de fotorreceptores y el epitelio pigmentario retinal (6,7), se considera una de las causas más comunes de baja visión severa en personas entre 20 a 60 años en el mundo. Se caracteriza principalmente por ceguera nocturna (nictalopía) y disminución del campo visual periférico. En algunos casos, la visión central se conserva hasta fases avanzadas de la enfermedad. La edad de aparición puede variar desde la infancia hasta la edad adulta, aunque su etapa de inicio más frecuente es la adolescencia (7–9).

Los cambios estructurales incluyen en la retina una apariencia de la papila serosa y pálida. Las espículas óseas son cúmulos de pigmento ubicados en los vasos intersticiales que rodean a los vasos sanguíneos retinales. La anomalía de pigmento en espículas óseas se observa en las primeras etapas de la RP como una capa de pigmento en retina periférica. La mácula puede verse afectada en estadios severos de la RP, cuando la degeneración de los fotorreceptores provoca un adelgazamiento retinal con la subsecuente pérdida de la agudeza visual (AV). En el cristalino, se describe un 50% de pacientes que presentan catarata subcapsular posterior, en especial en la RP autosómica dominante (7).

A continuación, en la tabla 1 se describen las pruebas del examen visual, que dan soporte al diagnóstico de la RP, y los hallazgos más significativos encontrados (8,10).

Prueba	Hallazgos
Examen refractivo	Defectos de refracción: astigmatismo y miopía, siendo mayor la prevalencia de la miopía en la RP ligada al cromosoma X.
Visión al color	Es normal, hasta que hay compromiso de la mácula, y se disminuye la AV. En RP típica, no hay alteración hasta fases avanzadas, la discromatopsia más frecuente es el defecto azul-amarillo. En fases avanzadas, 20% presenta discromatopsia y el 47%, tritanopia.

Fondoscopia	Cambios simétricos en AO que varían según estadio de la enfermedad. Se encuentra típicamente una triada: Espículas óseas, adelgazamiento de los vasos y palidez cérea de la papila.
Electrorretinograma de campo completo	Reducción de la respuesta escotópica de los bastones; en estadios avanzados se puede encontrar disminución de la respuesta fotópica. En fases iniciales, la amplitud del ERG se encuentra disminuida, con mayor afección del ERG escotópico (bastones). En fases avanzadas, puede estar extinguido.
Campimetría	Escotoma anular en la periferia media, que se expande a nivel central y periférico.

Tabla 1. Hallazgos en pruebas diagnósticas en RP. AO: ambos ojos; ERG: Electro retinograma. Adaptado por autor, 2021 (8,10).

2.1.1 Epidemiología de RP

La prevalencia total reportada en 2011 en la población general fue de un caso por cada 2500-7000 personas. El Instituto Nacional de Salud de Colombia, en el Informe del Evento de Vigilancia de Enfermedades Huérfanas-raras 2017 en Colombia, indicó que la RP asociada a otras condiciones tuvo una prevalencia de 0.02 por 100 000 habitantes (1) y en el informe de enfermedades raras en 2020, reportó una proporción de enfermedades huérfanas correspondiente a enfermedades del ojo y sus anexos del 0.8% (56 casos) de los cuales 2 casos fueron de síndrome de Usher (0.02 %) y 2 casos de síndrome de Bardet-Biedl (0.02%) (11).

2.1.2 Etiología

La RP presenta un componente hereditario importante, que puede presentarse en forma autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o ligado al cromosoma X (XL). La RP puede aparecer sola o como parte de un síndrome, se ha descrito que aproximadamente el 70% de los pacientes presentan antecedentes familiares (7,8). Se ha descrito también, que la etiología de la RP no está bien definida; la teoría más aceptada es la existencia de mutaciones de proteínas y enzimas determinadas de la retina que ocasionan una distrofia de los bastones mediante procesos de apoptosis. Las alteraciones degenerativas de los bastones

pueden generar mecanismos que provocan la distrofia de los conos, llevando al paciente a la ceguera (12).

Algunos estudios refieren más de 50 mutaciones genéticas asociadas a RP, en las que los genes más comunes son *USH2A* (*Usherin*), *RHO* (*Rodopsina*) y *RPGR* (*retinitis pigmentosa GTPase regulator*) (7,13). Un estudio que evaluó 83 genes detectó que las variantes patogénicas en los genes *EYS*, *USH2A*, *RP1L1*, *RHO*, *RP1* y *RPGR* fueron causantes de la RP en el 65.4% de los casos en población japonesa; *EYS* estuvo presente en la mitad de los participantes definidos en el patrón AR (44.9%), seguido del *USH2A* (18.8%) y *RP1* (6.39%) y *PDE6B* (6.1%); en el patrón AD los genes *RHO*, *RP1* y *PRPH2* explicaron más de la mitad de los casos (51.8 %); en el patrón ligado al cromosoma X, se encontraron variantes patogénicas en el *RPGR* en la mayoría de los pacientes de estudio (88.5 %) (14). Los genes implicados con RP, más comunes en Colombia son la *RHO*, *PRPH2* (*Periferina*) y *NRL* (15). En estudios genéticos referidos a RP, se reportó la presencia de una delección en *PRPF31* en RP con herencia autosómica dominante en una familia de la India (50). Otro estudio muestra una mutación de *OR2W3 R142W*, identificada como asociada a RP autosómica dominante por secuenciación del exoma. Esta mutación estuvo presente en una familia por cuatro generaciones, los resultados apuntan al diseño de estudios genéticos familiares para RP (16). Un estudio relacionado con el síndrome de Bardet-Biedl (BBS), una ciliopatía recesiva caracterizada por RP, obesidad, disfunción renal, polidactilia, alteración del comportamiento e hipogonadismo (2013) presenta el hallazgo de *BBIP1* como el gen número 18 del BBS (17). El síndrome de Usher, una forma sindrómica de la RP caracterizado por hipoacusia neurosensorial congénita, RP y disfunción vestibular, fue reportado en un estudio en Colombia que un 38% de la población analizada con síndrome de Usher tipo II, presentó una mutación en la isoforma corta del gen de la *usherina* (18).

2.1.3 Factores de riesgo y comorbilidades

Diversos autores han descrito factores de riesgo relacionados con la RP como la genética, sexo masculino, y pobre acceso a servicios de salud; las comorbilidades están relacionadas con las formas sindrómicas de la enfermedad, los más comunes el síndrome de Usher y el Síndrome de Bardet-Biedl (7). La RP está asociada con catarata subcapsular posterior en 39-72 % de los pacientes, miopía alta, astigmatismo, queratocono y pérdida moderada de la audición en 30-72% de los pacientes (19).

2.1.4 Clasificación de la RP

Existen varios patrones de herencia y diferentes anomalías genéticas en los trastornos clasificados como RP, que dan lugar a diversas clasificaciones en la actualidad (7,8,12):

Según las características clínicas	<ul style="list-style-type: none"> • RP típico, primeros fotorreceptores afectados: bastones, con herencia autosómica dominante (30%), autosómica recesiva (20%), ligada al cromosoma X (15%), recesiva de aparición temprana (5%) y esporádicos (30%). • RP atípico, primeros fotorreceptores afectados: conos. • RP primario, solo alteraciones a nivel ocular. • RP sindrómico, alteración de uno o más órganos del sistema.
Según su modo de herencia	<ul style="list-style-type: none"> • RP autosómico recesivo (20-30% de los casos). • Autosómica dominante (15-20%). • RP ligado al cromosoma X (6-10%). • Herencia no definida.
Según edad de aparición	<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo precoz: antes de los 10 años. • Comienzo juvenil: entre los 10 y 20 años. • Comienzo tardío: después de los 21 años
Según el estadio clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio I: AV mayor a 0.6 y campo visual menor de 15°. • Estadio II: AV mayor a 0.3 y campo visual entre 11 y 15°. • Estadio III: AV mayor a 0.05 y campo visual entre 10° y 5°. • Estadio IV: AV mayor a 0.05 y campo visual menor de 5°(12).

Figura 1. Clasificación de la RP. Adaptado por autor (7,8,12)

2. 2 Retinopatía diabética

La RD es una complicación microvascular del ojo relacionada con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2 (20), en la que la hiperglucemia prolongada conlleva daños en los capilares y células neuronales (21), afecta a 1 de cada 3 personas con DM (22).

La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede dar un uso eficaz a la insulina que produce. La DM está caracterizada por hiperglucemia, alteraciones metabólicas de carbohidratos, grasas y proteínas, con alteraciones específicas a nivel ocular, renal, cardiovascular y neurológica (23).

En la patogénesis de la RD se encuentran involucrados algunos componentes vasculares, inflamatorios y neuronales. La RD tiene varios estadios, la definición de cada uno depende de la presencia o no de biomarcadores clínicos oculares de lesión retinal, tales como microaneurismas, hemorragias, exudados blandos y duros, cambios de calibre venosos, edema y neovascularización. Las etapas de la RD van desde normal (o aparentemente normal), pasando por RD no proliferativa (leve, moderada o severa), hasta RD proliferativa. El edema macular diabético puede ocurrir en cualquiera de las etapas (24).

Los hallazgos clínicos oculares dependen del avance de la RD, en la Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP), se pueden encontrar:

- **Microaneurismas:** es el signo más temprano de la RD, son dilataciones saculares debido a la hiper permeabilidad, pueden disminuir, desaparecer o reaparecer en distintas localizaciones retinales, por lo que es un signo de severidad y progresión de la enfermedad (25).

- **Hemorragias retinianas:** se presentan debido a la extravasación, pueden ser superficiales (en llama) o profundas, también pueden desaparecer y aparecer y es un signo de severidad de RD (25).
- **Exudados duros:** depósitos de lípidos con predilección de la zona macular, oftalmoscópicamente se observan como pequeños depósitos blanco-amarillentos. Son indicador de edema macular cistoide (25,26).
- **Exudados blandos o algodonosos:** Son el resultado de oclusiones arteriales o micro infartos, se observan como áreas oscuras en la angiografía, aumentan en la medida que la enfermedad progresa (25).
- **Anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA, por sus siglas en inglés *Intraretinal microvascular abnormalities*):** ramificación anormal o dilatación de los vasos sanguíneos existentes, son áreas extensas de no perfusión e isquemia que indican la progresión y severidad de la RD (25,26).
- **Dilatación y arrosamiento venoso:** es el cambio vascular más importante, se caracteriza por venas retinales en forma de cuentas segmentadas e irregulares, indican una alta probabilidad de progresión hacia la RDNP (25).

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) muestra además de los cambios mencionados anteriormente, una proliferación anormal de neovasos como respuesta a la isquemia en el disco óptico o en la periferia, proliferación fibrosa, hemorragia pre retinal o sub hialoidea, hemo vítreo recurrente y desprendimiento de retina fraccionado. En las últimas etapas puede haber rubeosis del iris, glaucoma neo vascular, *Ptisis bulbi* (25,26).

El edema macular, en estadios avanzados de la enfermedad, es la causa más frecuente de pérdida visual en diabetes, se genera por la salida de los componentes del plasma que

conlleven a un engrosamiento macular, este fluido no es compensado por la barrera retinal sanguínea externa (25).

2.2.1 Epidemiología de la RD

A nivel mundial, la RD es una de las principales causas de ceguera en adultos en edad productiva, y la segunda causa de ceguera en Latinoamérica (27,28). La RD presenta una prevalencia de 35.4% a nivel mundial (20); 5.5 millones de personas fueron diagnosticadas con RD en el 2005, y 1.2 millones tuvieron pérdida visual por esta causa. En Colombia, los casos de RD se han incrementado de un año a otro, en 2014 se reportó una prevalencia de 19.76 por cada 100 000 habitantes (29).

2.2.2 Etiología de la RD

No se conoce plenamente el por qué se generan complicaciones microvasculares por DM. La RD se considera una enfermedad multifactorial, se ha reportado en la patogénesis de la enfermedad el rol de citoquinas proinflamatorias y moléculas que estimulan la angiogénesis, además de los leucocitos que producen inflamación crónica y estrés oxidativo. En condiciones normales, los capilares de la retina cuentan con una pared celular conocida como pericitos, responsables de la regulación del calibre vascular y del control del flujo sanguíneo de la microcirculación retinal, se cree que estas células se ven afectadas en el desarrollo de la enfermedad, además de todos los elementos celulares de la retina, como las células gliales, neuronas, células bipolares, amacrinas y ganglionares (28,30).

El posible mecanismo de la microangiopatía diabética por RD es debido a las alteraciones del metabolismo celular debido a la hiperglicemia, que conlleva a un aumento del sorbitol y pérdida de pericitos produciéndose alteraciones de la barrera hemato retinal y formación de microaneurismas, entre otras complicaciones (31).

Algunos estudios han demostrado la relación entre *TCF7L2* y el desarrollo de DM tipo 2 (32). Estudios genéticos previos evaluaron la eritropoyetina (*EPO*), un factor angiogénico del ojo, y encontraron asociación entre el alelo T de rs 1617640 en el promotor de la *EPO* y RDP. Otra asociación genética conocida en un estudio mostró rs7903146 en *TCF7L2*, y encontró asociación de RDP en caucásicos (33).

2.2.3 Factores de riesgo y comorbilidades

La guía práctica clínica de RD para Latinoamérica reporta como factores de riesgo para desarrollo de DM el sobrepeso u obesidad, sedentarismo, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina o hiperinsulinemia (34). Los factores de riesgo relacionados con DM tipo 1 están en investigación. El tener un antecedente de un miembro familiar con DM tipo 1 aumenta levemente el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Se ha descrito también factores ambientales y exposición a algunas infecciones virales como factor de riesgo para DM tipo 1 (26).

Para la DM tipo 2, los factores de riesgo asociados son: historia familiar de diabetes, sobrepeso, dieta no sana, inactividad física, mayor edad, presión arterial alta, etnia, falla en la tolerancia a la glucosa, historia de diabetes gestacional, pobre nutrición durante el embarazo (26).

Los principales factores de riesgo que muestran una fuerte asociación con RD son la hiperglicemia y la hipertensión arterial (HTA), además de la duración prolongada de DM. La microalbuminuria se reporta como un marcador de disfunción vascular y RD, y el índice de masa corporal (IMC) también se asocia con esta enfermedad. Un pobre control de glicemia, la duración de DM, con mayor presentación en aquellos con 11 a 15 años con la enfermedad son otros factores relacionados. En comorbilidades, se referencia la nefropatía diabética (28).

El *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) en un período de 25 años de observación, reportó el sexo masculino, alto nivel de hemoglobina glicosilada e IMC como asociados significativamente con la progresión de la RD. La presión sistólica y diastólica, HTA, proteinuria, tabaquismo, paquetes de cigarrillos fumados mientras se tenía diabetes, y el nivel educativo fueron asociados en la línea base del estudio con la progresión de RD (35).

2.2.3.1. Descripción de factores de riesgo

Duración de la DM

A mayor tiempo de sufrir DM, mayor será la posibilidad de desarrollar RD, en pacientes con DM tipo 1 con menos de 2 años de evolución la incidencia es del 2%, el 23% presentan RD a los 5 años después del diagnóstico, mientras en sujetos con DM de 15 años o más de evolución alcanza el 98%; en DM tipo 2, la diabetes tratada con o sin insulina, la incidencia en pacientes con 5 años de evolución es del 20%, mientras que el 80% de pacientes tendrán RD a los 15 años de padecer la enfermedad, y después de 20 años el 99%. Este tiempo más amplio se debe al diagnóstico de DM hasta años después de aparición de la enfermedad, por esto algunos pacientes tienen cambios significativos retinales al momento del diagnóstico (24,25). El 3.6% de los pacientes con diabetes tipo 1 de aparición antes de los 30 años de edad son ciegos legales (35). La RD es poco común antes de la pubertad (25).

Control de la Glicemia

Un buen control de la glicemia puede prevenir la progresión y /o aparición de la RD y reduce las complicaciones microvasculares, altos niveles de hemoglobina glicosilada son un factor de alto riesgo (25,36).

Hipertensión arterial

Es uno de los factores de riesgo sistémicos más estudiados por su relación directa con la RD. Una presión diastólica mayor, se asoció con el aumento en la progresión de la RD y aparición de edema macular (35). En el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPSD) la presión arterial menor de 150/85 mm Hg mostró disminución en la progresión de la RD de 34% y 47% en la disminución de agudeza visual (AV), comparándolos con pacientes con presión arterial por encima de 185/105 mm Hg (36,37).

Hiperlipidemia

La relación entre RD y altos niveles de lípidos parece estar comprobada (25). Los niveles altos de colesterol y triglicéridos están relacionados con la aparición de exudados duros en un 50%, lo cual puede considerarse como un factor de riesgo para la disminución moderada de agudeza visual (25,35). Existe una asociación entre el aumento del LDL basal y los exudados duros retinales (38).

Obesidad

La obesidad no juega un papel primordial en el desarrollo de DM y RD, pero es un factor de importancia para el desarrollo de varias condiciones prevalentes asociadas como HTA y sus consiguientes complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, osteoartritis, dislipidemia y síndrome metabólico (39). La obesidad es un factor de riesgo importante en DM tipo 2, HTA y enfermedad coronaria, sin embargo no hay consistencia en la asociación entre RD y obesidad (40).

Etnia

En Estados Unidos y Canadá, se ha descrito que los grupos pertenecientes a minorías étnicas como negros, hispanos e indios nativos fundamentalmente, presentan mayores prevalencias de DM tipo 2 que las personas de raza blanca (41).

Edad

La mayor prevalencia de RD se encuentra en grupos de edad mayor de 65 años de edad (duración de diabetes más de 15 años), la prevalencia más baja está entre los 25 y 44 años (duración de diabetes menor a 5 años) (42).

Género masculino

Algunos estudios relacionan el sexo masculino con mayor prevalencia de RD, otros refutan esta teoría (32).

2.2.3.2 Descripción de comorbilidades**Nefropatía diabética**

Estudios multicéntricos muestran la coincidencia de nefropatía con RD en DM tipo 1 y 2, la RD es la complicación microvascular más común de la DM seguida de la nefropatía (25). La nefropatía es la complicación de la DM que se presenta de 5 a 10 años después del inicio de la enfermedad, como consecuencia de la asociación entre mal control de la glicemia, dislipidemia, tabaquismo, HTA (43).

Enfermedad cardiovascular

En personas con predisposición genética, la obesidad y el sedentarismo conllevan a la resistencia a la insulina, además de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, HTA y factores protrombóticos. Los factores antes mencionados en un mismo sujeto se designa como síndrome metabólico, el cual es importante identificar para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que constituye la causa de muerte en 2/3 de los pacientes diabéticos (44). Estudios refieren que a pesar de controlar los efectos de los factores de riesgo cardiovasculares, existe un riesgo significativamente aumentado de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes diabéticos con RD, al compararlos con aquellos sin RD (45,46). Existe una fuerte asociación de enfermedad cardiovascular con RD

mayor en DMT1 que en DMT2 (46). También se sugiere que el riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en hombres que en mujeres (47).

Cambios refractivos

Hay alteración en la refracción del paciente gracias a cambios en el índice de refracción de los medios oculares. La variación de AV o defectos refractivos puede ser indicativo de una glicemia mal controlada (26).

Catarata

Las cataratas relacionadas con la edad pueden ocurrir antes en las personas con diabetes, que en aquellas que no la padecen (26).

Edema macular diabético (EMD)

La maculopatía diabética afecta a la mácula, ya sea por falta de flujo sanguíneo o inflamación, manifestándose como un edema macular. En la práctica clínica la presencia de EMD se describe aislada de la RD (26). Es la causa más frecuente de pérdida visual de un paciente con DM tipo 2 (22).

Glaucoma neo vascular

Glaucoma secundario como resultado de la obstrucción de la red trabecular por elementos fibrovasculares o sinequias asociadas (48). El glaucoma neo vascular se puede presentar en casos avanzados de RD (26).

2.2.4. Clasificación de la Retinopatía Diabética

La clasificación clínica Internacional de la RD, describe dos estadios RDNP y RDP (22,48).

- **Sin RD aparente**

Ausencia de micro aneurismas.

- **Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)**

No hay neovascularización, se pueden encontrar los hallazgos característicos de la RD. A su vez, se puede clasificar de acuerdo a su espectro de severidad en leve, moderada y severa.

RDNP leve: Solo micro aneurismas.

RDNP moderada: Más que solo micro aneurismas, pero menos que RD severo no proliferativa.

RDNP Severa: Se puede presentar cualquiera de los siguientes: Hemorragias intraretinianas (≥ 20 en cada cuadrante); rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes); anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) en 1 cuadrante; sin signos de retinopatía proliferativa (22).

- **Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)**

Respuesta angiogénica de la retina a la isquemia como resultado del cierre capilar, se forman nuevos vasos (neovascularización). Si no hay tratamiento en un ojo con RDP, puede haber hemorragias vítreas, el tejido fibroso que acompaña la neovascularización puede crear tracción y generar un desprendimiento de retina. Los hallazgos en RDP son los mismos que en RDNP severa más neovascularización, hemorragia vítrea, hemorragia prerretiniana (22).

Neovasos en el disco (NVD): los nuevos vasos surgen de la circulación venosa en el disco o alrededor de un diámetro de disco.

Neovasos en otros sitios (NVE): los nuevos vasos están a lo largo del borde entre la retina saludable y áreas de oclusión capilar.

Otros sitios de neovasos: En el iris o en la superficie hialoide anterior del vítreo.

Proliferación fibrosa, en la plataforma de células gliales (49).

2.3 Biomarcadores

Es una característica medida objetivamente y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, patogénicos o como indicador de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Ejemplos de biomarcadores en medicina clínica relacionados con retinopatía diabética son los niveles de hemoglobina glicosilada HbA_{1c}, niveles de creatinina en suero, genotipos o marcadores tumorales (37). A continuación, se describirán las biomoléculas leptina, endotelina-1 y clusterina, y su relación con estructuras oculares en estados fisiológicos y patológicos.

Un estudio realizado en lágrimas para conocer la posibilidad de utilizar este fluido como muestra biológica y detección de posibles biomarcadores moleculares pronósticos y diagnósticos para RD, halló diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diabéticos y el grupo control respecto a los antecedentes familiares de DM en el grupo de diabéticos tipo 2, cumplimiento de la dieta (adherencia a alimentación baja en hidratos de carbono), hábito de fumar (diariamente, menos frecuente en DMT2), costumbre de beber (diariamente) y realizar ejercicio físico reglado (caminar todos los días o realizar gimnasia pautada) (50).

2.3.1 Leptina (LEP)

Hormona relacionada con funciones como la regulación del balance de energía y control de peso corporal. Se sintetiza principalmente en tejido adiposo, las alteraciones genéticas de esta molécula o su receptor pueden generar obesidad en los humanos, al igual que los niveles elevados pueden conducir a resistencia a nivel central y periférico (51,52). La leptina tiene la habilidad de regular angiogénesis normal y anormal. Su receptor activo (*ObR*) ha sido detectado en células del endotelio vascular, estudios *in vitro* en células endoteliales de vena umbilical, de aorta y también en células endoteliales de la retina; además se ha demostrado

que la leptina puede inducir en células endoteliales diferenciación angiogénica, migración y proliferación (53).

El estudio de Nutrición y riesgo cardiovascular realizado en población española entre 2008-2010, en personas mayores de 18 años de edad, determinó la leptina sérica mediante enzimo inmunoanálisis por grupos de edad, sexo e IMC. Los valores medios de leptina obtenidos fueron (54):

Grupo de edad	Valor sexo femenino	Valor sexo masculino
< 20	20.13 ± 1.24	2.94 ± 0.57
20-29	19.27 ± 0.61	4.17 ± 0.26
30-39	17.58 ± 0.55	5.93 ± 0.29
40-49	20.25 ± 0.54	6.95 ± 0.25
50-59	23.25 ± 0.65	7.90 ± 0.32
60-69	26.56 ± 2.06	9.14 ± 0.34
70-79	29.77 ± 0.97	9.33 ± 0.52
≥ 80 años	25.55 ± 2.06	9.73 ± 1.20

Tabla 2. Niveles de leptina según grupo de edad y sexo. Adaptado por autor (54). Valores sexo femenino general 21.9 ± 0.25 ; sexo masculino general: 6.6 ± 0.12 .

Leptina en el ojo

Se ha descrito la expresión de LEP en los tejidos oculares. En pacientes con queratocono se ha comprobado que la intervención de esta molécula en el ojo, en RD y en enfermedades neurodegenerativas de la retina, como la RP (27,55). La LEP se ha detectado en lágrimas de pacientes con carcinoma quístico adenoide y con dacrioadenitis esclerosante crónica; se ha observado disminución de sus niveles en lágrima luego de mes de cirugía (56). También se ha descrito esta molécula en glaucoma, como posible agente de neuro protección contra la apoptosis o la neurodegeneración, y se reporta que en combinación con otros tratamientos, la LEP puede mejorar el manejo clínico del glaucoma (57).

En un estudio en pacientes con conjuntivitis alérgica determinaron los niveles de LEP en suero sanguíneo y lágrima con ELISA, los valores séricos no presentaron diferencias significativas entre pacientes y controles (9.79 ± 7.73 [D.E] ng/mL vs 10.49 ± 7.26 ng/mL); los niveles en lágrima tampoco presentaron diferencias significativas entre pacientes y controles (8.90 ± 1.81 ng/mL Vs 8.68 ± 1.70 ng/mL), en este estudio uno de los criterios de exclusión era la presencia de enfermedades sistémicas como la diabetes, y la obesidad (58).

Se han descrito también niveles de LEP lágrima y la correlación con el diagnóstico de ojo seco, se encontró concentración de LEP en lágrima de 5.04 ± 1.08 μ g/L en el grupo de ojo seco y de 5.14 ± 1.12 μ g/L en el grupo control, sin diferencias significativas (59).

Por otra parte, un estudio realizado en modelos animales (mono y de bovino) reveló que las células endoteliales de retina y córnea pueden regular de forma autocrina la expresión de LEP, es decir, que producen LEP endógena, por tanto, la hiperleptinemia asociada con diabetes u obesidad podrían ejercer influencia sobre la neovascularización ocular en los casos que esté comprometida la barrera hemato-retinal (53).

- **Leptina en RP**

Un estudio revisó los niveles de LEP en 7 familias en Puerto Rico con síndrome de Bardet-Biedl (SBB), con características clínicas como RP, obesidad, hipogenitalismo, polidactilia y retardo mental. Se realizaron valoraciones físicas y bioquímicas, que incluyeron concentraciones séricas de LEP y perfil lipídico, se encontraron valores medios similares a los parámetros normales para la edad. El estudio concluyó que al tener el gen *BBS-PR* existe una predisposición a obtener mayores niveles de LEP en comparación con los controles (60). Otro estudio que evaluó los niveles de LEP en el síndrome de Bardet-Biedl, mostró los valores significativamente más altos en pacientes con el síndrome respecto a los controles,

según el grado de adiposidad, lo cual es consistente con la noción que la señalización de LEP inducida por la ciliopatía del síndrome está asociada con resistencia de leptina (61).

- **Leptina en RD**

Se ha evidenciado que pacientes con concentraciones de LEP en el ojo más elevadas, tienen mayor probabilidad de padecer RD (12,62). La LEP tiene la capacidad de inducir la angiogénesis, por lo que esta molécula podría ser útil para disminuir o evitar la progresión de las afecciones oculares producidas por la diabetes mellitus (63). La LEP se ha detectado en humor vítreo en pacientes con RD proliferativa (3,64), o con desprendimiento de retina (DR), con niveles significativamente más altos de LEP con respecto a los ojos de pacientes con otras enfermedades oculares (53). Se ha sugerido que las células endoteliales retinales y corneales pueden producir LEP endógena y también responder a la LEP de la circulación.

También se ha reportado que niveles abundantes de LEP en el ojo incrementan sus acciones pro-angiogénicas y proinflamatorias, por eso es interesante considerar terapias para tratamiento de enfermedades oculares dirigidas al receptor de LEP o a moléculas cercanas a su acción como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (53). Se ha demostrado que la LEP estimula la neovascularización retinal inducida por isquemia, posiblemente a través de la sobreexpresión de VEGF endotelial (65).

Un reporte de investigación poblacional en mujeres enfermeras, residentes en Estados Unidos, estableció los valores de LEP en plasma con el método de radioinmunoensayo, y comparó los valores de pacientes con DMT2 y de un grupo control sin la patología; los pacientes tuvieron niveles de LEP significativamente mayores que los pacientes del grupo control (29.2 ± 13.8 ng/mL [D.E]; 21.0 ± 13.3 [D.E]) respectivamente) (66).

2.3.2 Endotelina-1 (ET-1)

Las endotelinas (ET) son una familia de potentes péptidos vasoactivos presentes en tres isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3. A través de dos receptores principales, participan de una variedad de funciones metabólicas, principalmente en el control del flujo sanguíneo. Las endotelinas muestran diferentes efectos y distribución, lo que sugiere que puedan participar en diferentes roles en órganos diferentes (67). Se ha evidenciado la presencia de la endotelina en la diabetes, circulación retinal y neuropatías ópticas (68). La ET-1 es un potente péptido vasoconstrictor que se expresa en algunas neuronas, fue descubierta en células endoteliales porcinas (69,70).

Los valores de ET-1 en plasma de adultos sanos son bajos (1-2 pg/mL). La ET-1 actúa como un factor autocrino-paracrino en varios sitios del organismo, también es un mitógeno de células del músculo liso y estimula la producción de citocinas y factores de crecimiento (71).

ET-1 en el ojo

De la familia de endotelinas, la ET-1 y la ET-3 se encuentran predominantemente en el ojo en la córnea, iris, epitelio ciliar, humor acuoso, esclera, coroides, retina y nervio óptico; la ET-1 y la ET-3 han sido identificadas en el ojo en un modelo de conejo, con altas concentraciones en el iris y cuerpo ciliar (68,69,72). La ET-1 juega un papel importante en procesos fisiológicos y patológicos que pueden involucrar al ojo, de hecho, un estudio muestra niveles aumentados en plasma de ET-1 en enfermedades oculares como glaucoma, debido a su capacidad de reducción en el flujo sanguíneo y retinal del ojo, que conduce a un cambio isquémico de la papila y las células ganglionares, y RP (73).

En los conejos, la ET-1 se ha encontrado en las glándulas lagrimales, también en el humor acuoso en concentraciones muchas veces más altas que en plasma, probablemente por ser

secretada por el epitelio pigmentario (74,75). Tiene un papel regulatorio importante en el flujo sanguíneo retinal y puede inducir angiogénesis (76).

La ET-1 está involucrada en las vías de señalización de muerte celular en neuronas retinales, también se encuentra en el epitelio corneal en humanos, puede estar involucrada en la regulación del crecimiento de las células epiteliales corneales, lo cual es importante para la constante regeneración corneal y la recuperación en traumas corneales y queratoplastias (69).

Los tejidos oculares, sitios vasculares y extravasculares de la retina son ricos en la expresión de la ET-1 (77).

- **ET-1 en RP**

Estudios de hemodinamia han demostrado que la RP está asociada con reducción del flujo sanguíneo en retina y coroides, la alteración en la hemodinamia retinal se presenta en etapas tempranas de RP y dentro de las hipótesis acerca de los factores causales involucrados en esta alteración se encuentra la vasoconstricción mediada por la ET-1 (69). Estas anomalías vasculares pueden estar correlacionadas con aumento en la concentración del ET-1 en plasma (72,78).

- **ET-1 en RD**

Respecto a la ET-1, estudios han reportado la presencia de ET-1 aumentada en el plasma sanguíneo en pacientes con RD, se ha demostrado que las endotelinas modulan la contractilidad de los pericitos y hemodinámica retinal, los pericitos son importantes para mantener la fisiología retinal normal y la disfunción de los mismos se ha visto relacionada a enfermedades como diabetes y RD (21,69).

Se han encontrado niveles altos de ET-1 en pacientes con diabetes, con una correlación positiva entre los niveles de ET-1 en plasma y microangiopatía en pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2. También se ha reportado interacción entre la ET-1 y el VEGF, la mayoría

de los estudios del rol de la ET-1 en la patogénesis de la RD han sido realizados en modelos animales, hay suficiente evidencia de la fuerte asociación entre ET-1 y RD (77). Cuando se presenta disfunción endotelial, hay aumento en la producción y actividad biológica del péptido vasoconstrictor y proinflamatorio ET-1, con niveles altos en pacientes con DMT2.

La DM produce una acentuación de permeabilidad microvascular e incremento en la expresión del mRNA del VEGF, lo que resulta en la aparición de exudados duros en la retina, donde es conocida la interacción de ET-1 y VEGF (69).

2.3.3. Clusterina (CLU)

La clusterina es una glicoproteína involucrada en funciones celulares como la interacción célula a célula, supervivencia celular y apoptosis; existe una alta expresión de CLU en respuesta a condiciones patológicas, que incluye estados neurodegenerativos cerebrales, entre ellos la RD y la degeneración retinal, incluyendo aquella inducida por la luz (79,80).

La CLU es sintetizada por varios tejidos y juega un rol en varios eventos biológicos además de la muerte celular, como transporte de lípidos, maduración de esperma, complemento de regulación y barrera de cito-protección. La clusterina actúa como defensa del organismo para mantener la viabilidad celular y está involucrada en la supresión de señales pro-apoptóticas posteriores al daño celular (81).

Además, un estudio reporta que los niveles de CLU presentes en la circulación pueden asociarse al estado proinflamatorio debido al aumento de la adiposidad, por lo cual esta molécula es un potencial biomarcador para enfermedades con inflamación sistémica en humanos, y estará incrementada en sujetos con síndrome metabólico (82).

Un estudio de CLU en suero en pacientes con glaucoma, encontró niveles de CLU en sujetos del grupo control de 553.05 ± 281.65 ng/ml (rango: 129–1074 ng/ml). Los casos de glaucoma

primario de ángulo abierto del estudio, demostraron niveles altos de CLU en cámara anterior frente a los controles (83).

Clusterina en el ojo

La CLU se encuentra entre las proteínas de la lágrima que están íntimamente relacionadas con la fisiopatología de la superficie ocular, estudios recientes muestran la lágrima como un tejido accesible para el estudio de enfermedades oculares y la detección de biomarcadores (84). En la interfase superficie ocular-lágrima, se identificó la clusterina en el epitelio corneal humano (85).

La CLU se ha identificado en perfiles proteómicos en lágrima de sujetos normales, personas con diagnóstico de ojo seco, con pterigión, síndrome de Sjögren y diabetes (86). La CLU se encontró en valores de baja concentración en ojo seco acuo-deficiente, según hallazgos en ratones. El valor normal de CLU en lágrima de humanos fue de $\sim 30 \mu\text{g/mL}$ (87).

El mRNA de la CLU se ha localizado en células del epitelio pigmentario retinal, segmentos internos de los fotorreceptores, capa nuclear interna, y células ganglionares de la retina, también se encontró un incremento de CLU en la retina patológica (88). Sin embargo, en otro estudio los niveles de mRNA de CLU, se encontraron significativamente más bajos en superficies oculares patológicas de segmento anterior como el epitelio anterior queratinizado y tejidos conjuntivales queratinizados, comparados con ojos normales (89).

La CLU ayuda a sellar la barrera de la superficie ocular anterior, la disminución de esta molécula en el epitelio se observa en varias alteraciones inflamatorias en humanos y en ratones, acompañada de la presentación de un epitelio queratinizado (90).

- **Clusterina en RP**

Un estudio con ratas mostró características de neuro-protección de esta molécula, y que el tratamiento con CLU exógena promueve la supervivencia celular, evidenciando que ante una

inminente muerte celular de los fotorreceptores una inyección intravítrea de CLU, da como resultado una protección significativa de los bastones. Estos efectos establecen que la CLU podría actuar como un agente terapéutico potencial para disminuir la progresión de la pérdida visual en humanos con RP (81).

- **Clusterina en RD**

Un estudio reveló que la CLU protege las células endoteliales de la retina de la muerte celular apoptótica y de la pérdida de proteínas de unión inducida por la isquemia, el estudio encontró que la CLU protege efectivamente la barrera hemato retinal en un modelo animal de ratón con retinopatía diabética (91).

Otro reporte de CLU (muestra en ayunas) en pacientes diabéticos comparado con controles, evidenció altos niveles séricos de CLU en los participantes con DMT2, los niveles circulantes de CLU estuvieron fuertemente correlacionados con parámetros metabólicos como glucosa, insulina en ayunas e índice de masa corporal (92).

Capítulo 3: Justificación

La retinosis pigmentaria (RP) y la retinopatía diabética (RD) son patologías no transmisibles que producen alteraciones neurovasculares en la retina de los pacientes afectados, y están consideradas dentro de las primeras causas de baja visión y/o ceguera en el mundo (7,93).

La RP o retinitis pigmentosa es una enfermedad ocular crónica, de predominio hereditario, con degeneración progresiva de la retina, afectando los fotorreceptores y el epitelio pigmentario retinal (12). Los síntomas característicos son: ceguera nocturna, campos visuales disminuidos que progresan hacia visión tubular o de “túnel”, y en algunos casos, ceguera completa. Los hallazgos clínicos, incluyen un fondo de ojo anormal, con un patrón de espículas óseas de pigmento, vasos retinales atenuados, y hallazgos electro retino gráficos anormales, disminuidos o ausentes (7). La RP se considera una enfermedad huérfana en el mundo y en Colombia; en el año 2011 la prevalencia total reportada en la población general mundial fue de un caso por cada 2.500-7.000 personas (1).

La RD es una condición progresiva patológica de los capilares, arteriolas y vénulas retinales, inducida por la diabetes mellitus (DM), tiene varios estadios, cuya definición depende de la presencia o no de biomarcadores clínicos oculares de lesión retinal, tales como microaneurismas, hemorragias, exudados blandos y duros, edema y neovascularización (37,94). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima para el año 2030 un aumento de personas con DM a 360 millones, todos los individuos con DM están en riesgo de desarrollar RD (95). La Asociación Panamericana de Oftalmología definió la RD como la tercera causa de pérdida visual irreversible a nivel mundial, y la primera en países en desarrollo en personas entre 16-64 años; además, la RD es responsable de un 12 % de casos nuevos de ceguera al año. En 2010, en el mundo la prevalencia de RD fue de 126 millones en personas mayores de 40 años, lo cual aumentará a 191 millones de personas en el año

2030 (23,96). Los estudios RACSS (*Rapid Assessment of Cataract Surgical Services*, por su sigla en inglés) o RAAB hechos en Latinoamérica (*Rapid Assessment of Avoidable Blindness*), describen datos de casos de ceguera por RD, Colombia se encontró en el tercer lugar después de Brasil y Chile con 1.4% de casos (34). El análisis de situación en salud en Colombia ASIS de 2016, refiere un aumento anual de los casos de RD, con prevalencia de 19.765/100.000 hab. en 2014. Al analizar los datos por sexo, la prevalencia estimada para las mujeres es de 19.51/100.000 hab. en 2014, y en los hombres 16.06/100.00 hab. en 2014 (97). Un estudio realizado en Bogotá con pacientes diabéticos reportó que el 64% presentaban alguna complicación crónica de la diabetes, como retinopatía con un 44% (98).

El diagnóstico de la RP y la RD, se define a través de los hallazgos clínicos visuales y oculares, los test clínicos especializados utilizados para corroborar el diagnóstico ocular son el electro-retinograma (ERG) en la RP, y mediante fotos del fondo de ojo y angio fluoresceinografía en la RD (23,94,95). Se ha reportado en la literatura la presencia de algunos marcadores biológicos, no específicos, relacionados con el metabolismo en tejidos especializados, la leptina, endotelina-1 y clusterina, que ayudan a la definición diagnóstica de patologías sistémicas y de tejidos oculares, y que están presentes en el plasma sanguíneo de los pacientes con diagnóstico de RP y RD. La LEP, un péptido que interviene en las funciones fisiológicas y procesos metabólicos del individuo, se encuentra presente a nivel ocular, en la RD y en enfermedades neurodegenerativas de la retina, como la RP (63,99). Por su parte, la ET-1, es un potente vasoconstrictor, presente en la córnea y vasos retinales, lágrimas, humor acuoso, iris, cuerpos ciliares y retinas en algunas especies; y algunos estudios han reportado además la presencia en plasma sanguíneo de endotelina-1 en RP y RD (69,72). Por último, la CLU, una glicoproteína, involucrada en funciones celulares, muestra

una alta expresión en respuesta a condiciones patológicas, lo cual incluye estados neurodegenerativos cerebrales, como la retinopatía diabética y degeneración retinal (79,80).

A pesar de que se ha descrito la presencia de estos biomarcadores en secreciones biológicas humanas en relación con algunas enfermedades sistémicas y oculares, aún no se tiene conocimiento si estos marcadores pudieran estar relacionados con la RP y RD y los diferentes factores de riesgo y comorbilidades asociados a estas enfermedades.

La propuesta del presente estudio fue la detección de niveles de LEP, ET-1 y CLU en plasma sanguíneo y lágrima, en sujetos diagnosticados y no diagnosticados con estas enfermedades, para determinar los niveles de expresión de estos péptidos en ausencia de la enfermedad, y la relación existente entre los niveles encontrados de los mismos y la presencia de la RP y RD, así como también, la relación con factores de riesgo asociados a las enfermedades, todo esto con el fin de establecer la detección de estas moléculas proteicas como una alternativa de apoyo diagnóstico de las dos patologías a mediano plazo.

Capítulo 4: Metodología, materiales y métodos

4.1 Metodología

4.1.1. Objetivos

Objetivo general

Establecer la relación de los niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina con el diagnóstico de retinosis pigmentaria y retinopatía diabética, y con sus factores de riesgo y comorbilidades asociadas.

Objetivos específicos

- Realizar una prueba piloto a partir de la comparación tres métodos para determinar el protocolo a utilizar para la recolección de fluido lagrimal.
- Determinar los niveles de expresión proteica de leptina, endotelina-1 y clusterina en lágrima y plasma sanguíneo del grupo control, y describir sus características sociodemográficas, antropométricas y clínicas.
- Determinar los niveles de leptina, endotelina-1 y clusterina en lágrima y plasma sanguíneo de los pacientes diagnosticados con las patologías de estudio y describir sus características sociodemográficas, antropométricas y clínicas.
- Evaluar la correlación y la fuerza de asociación de los niveles de las tres moléculas con la presencia de Retinosis pigmentaria, y con la presencia de retinopatía diabética; y su relación con los factores de riesgo y/o comorbilidades.

4.1.2. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la relación de los niveles de leptina, endotelina-1 y clusterina en lágrima y plasma con el diagnóstico de retinosis pigmentaria y retinopatía diabética y la asociación de estos

niveles con los diferentes factores de riesgo y comorbilidades para las enfermedades estudiadas?

4.1.3. Hipótesis

Ho No existe relación de los niveles de leptina, endotelina 1 y clusterina con el diagnóstico de RP y RD, y con los factores de riesgo para estas enfermedades.

Ha Existe relación de los niveles de leptina, endotelina 1 y clusterina con el diagnóstico de RP y RD, y con los factores de riesgo para estas enfermedades.

4.1.4. Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico de corte transversal.

4.1.5. Muestra

Para determinar el tamaño de la muestra, se aplicó la fórmula estadística teniendo en cuenta los valores de prevalencia de cada una de las patologías, establecida para RP en 0.02/100 000 hab. y para RD de 19.76/100 000 hab. Se seleccionó el número más alto obtenido para unificar la cantidad de pacientes de cada grupo, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5% (100). El resultado para cada grupo, ajustado a las pérdidas fue de 18 participantes en cada grupo.

La muestra final estuvo distribuida así: GRC, 39 participantes, GRP 47 y GRD 37 participantes, todos firmaron el consentimiento informado; en caso de menores de edad con autorización del representante legal y el asentimiento del participante. Se incluyeron dos pacientes menores de edad en el grupo de RP, dado el requerimiento de completar la muestra y que esta patología presenta una prevalencia baja, además, una de las pacientes presentaba diagnóstico de SBB, de interés para el estudio. Se incluyeron todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio, según el grupo. Así mismo, se informó acerca de la posibilidad de retirarse de manera voluntaria del estudio.

4.1.6. Criterios de elegibilidad

- **Criterios de inclusión**

Pacientes de los dos géneros diagnosticados con RP o diagnosticados con RD, y sin diagnóstico de la patología para el grupo control. En la selección de participantes del grupo control se preguntó acerca del estado de salud general del paciente, para establecer que no presentaran alguna de las patologías de estudio, esta información se verificó posteriormente con el resultado de la determinación de glucosa en plasma y valoración de exámenes visuales y oculares complementarios.

- **Criterios de exclusión**

Grupo RP

Pacientes con diagnóstico de degeneración macular, enfermedad de Stargardt, retinosquisis juvenil, amaurosis congénita de Leber.

Grupo RD

Pacientes con diagnóstico de retinopatía hipertensiva, oclusión de vena central de la retina, oclusión de rama venosa de vena central de la retina, síndrome vascular isquémico retinal.

Grupo control

Pacientes con patologías retinales, o con DM.

Todos los procedimientos llevados a cabo en la investigación fueron sometidos a evaluación ante el Comité de Ética de la UAN y a la aprobación de las entidades participantes.

4.1.7. Plan de análisis de la información

Los datos se recolectaron y almacenaron en una base de datos en excel, la cual fue depurada verificando que todas las celdas tuvieran formato numérico, sin signos ni texto. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico descriptivo en un software de SPSS versión 21, y con el programa estadístico Minitab 18.

Para iniciar, se verificó la distribución y comportamiento de normalidad de las variables cuantitativas con la prueba Wilk-Shapiro. Se estableció un valor p de 0.050 para significancia estadística.

Para el objetivo 1 (prueba piloto de lágrima) se realizó una regresión lineal de la absorbancia (eje Y) y cantidad de proteína total (eje X), para predecir el valor de la variable dependiente.

Para los demás objetivos del estudio, se realizó análisis descriptivo de todas las variables de caracterización sociodemográfica, antropométrica, clínica, niveles lagrimales y sanguíneos de leptina, endotelina-1 y clusterina, y niveles de glucosa y perfil lipídico en los tres grupos de estudio. Se estimaron las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas que se expresaron como promedios \pm error estándar de la media (EEM). Las variables cualitativas se expresaron en tablas de frecuencias absolutas y relativas, de acuerdo con su presentación en la población estudio.

Se realizó la comparación entre los niveles obtenidos de los péptidos de los participantes del grupo control, de los participantes con diagnóstico de RP y sin diagnóstico de RP; así mismo con los participantes diagnosticados y no diagnosticados con RD. El análisis de normalidad de las variables, no mostró distribución normal, por tal razón se utiliza la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Posteriormente, se realizó un análisis ANOVA (análisis de varianza) de dos vías, estableciéndose las comparaciones entre grupos y sus categorías con una prueba pos hoc de Fisher. Finalmente, para establecer la fuerza de asociación, se hicieron pruebas de correlación de las variables de estudio para cada grupo y para población en general con la prueba de Spearman.

4.2 Materiales y métodos

Para cumplir con los objetivos del estudio, se describen a continuación los componentes y actividades realizadas:

4.2.1 Aplicación de encuesta sociodemográfica

Se tomaron los datos de las variables edad, sexo, estrato socioeconómico, procedencia, además factores de riesgo asociados y comorbilidades presentes en cada grupo de estudio.

4.2.2 Medición de parámetros antropométricos y toma de muestras

- **Parámetros antropométricos**

Se tomaron mediciones de peso, talla, para calcular el índice de masa corporal (IMC) haciendo la operación $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla al cuadrado (m)}$.

- **Toma de muestras**

Para la determinación de los biomarcadores LEP, ET-1 y CLU se realizó la toma de muestras de fluidos biológicos (sangre y lágrima). El protocolo de obtención de las muestras se explica a continuación.

Plasma sanguíneo

La toma de plasma sanguíneo se realizó en ayunas, lo que se verificó a través de una pregunta al paciente. El horario de toma de las muestras se estableció entre las 7:00 a.m. y 10:00 a.m. para todos los pacientes.

La extracción se realizó a través de venopunción para obtener dos muestras de sangre de 4 mililitros en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante. Las muestras obtenidas fueron centrifugadas a 3.000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos, posteriormente se separó el plasma en alícuotas, que se congelaron a -20°C hasta el momento de las determinaciones de los niveles de los biomarcadores seleccionados en el estudio.

Lágrima

Para la extracción de lágrima, inicialmente se seleccionaron tres protocolos de extracción de muestra: tiras de Shirmer, uso de microcapilar de vidrio y solución salina (0.9%) con recolección de fluido lagrimal con micropipeta, previa adición de dos gotas de solución salina estéril (0.9%) en cada ojo. A través de una prueba piloto, se determinó la presencia de una adecuada cantidad de proteína total en lágrima con los tres métodos. Se decidió adoptar la técnica de solución salina debido a la facilidad en la colecta de lágrima, y menor tiempo de realización.

El protocolo utilizado fue el siguiente: paciente en posición supino, con la cabeza lo más horizontal posible, se aplicaron dos gotas de solución salina (100 μ L) en el ojo derecho (OD), se procedió a coleccionar la lágrima con la micropipeta de 200 μ L de volumen, procurando tomar la lágrima del canto externo palpebral, teniendo especial cuidado de no tocar el tejido circundante. El fluido lagrimal recolectado se colocó en tubos micro eppendorf y se congeló a -20 °C hasta su procesamiento. Posteriormente se procedió a realizar el mismo protocolo para la recolección de lágrima en ojo izquierdo (OI).

4.2.3 Determinación de biomarcadores

La determinación de LEP, ET-1 y CLU se realizó utilizando un kit de determinación mediante ELISA de tipo sándwich. Previamente se establecieron los mapas de organización de las muestras en las placas de ELISA con cada molécula, incluyendo los pozos de control y los estándares para curva de calibración, y muestras en plasma o lágrima de los tres grupos de estudio, por duplicado. Las muestras de plasma y lágrima se dejaron a temperatura ambiente de 30-60 minutos antes de realizar el experimento. Los reactivos y buffer de lavado fueron preparados con anterioridad siguiendo las instrucciones del fabricante de cada kit. El principio del método utilizado es un ensayo de inmuno absorción enzimático con una fase

sólida tipo sándwich. Los pozos de la placa incluida en el kit están recubiertos con un anticuerpo monoclonal específico para cada molécula en humano. Se prepararon los reactivos, buffer de lavado y dilución de los estándares para la elaboración de la curva de calibración, según las instrucciones del inserto de cada molécula.

Al obtener la lectura de las absorbancias, fueron registrados los datos en una hoja de Excel y se procedió a realizar la curva de calibración generando una curva logística de 4 parámetros (4L) y obtener la fórmula para el cálculo de la concentración de cada molécula en las muestras de estudio, y se ajustaron los datos teniendo en cuenta si se había realizado dilución de las muestras. Los valores obtenidos de concentración de las moléculas de estudio por debajo del mínimo valor aceptado o lejanos a los valores promedio fueron repetidos en determinaciones posteriores.

4.2.3.1. Leptina

- **Plasma**

Se realizó con kit de Invitrogen de LEP humana (ELISA Kit, Catalog # KAC2281 96 tests). Para la curva de calibración del experimento el fabricante recomienda las diluciones de 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.2 y 15.6 pg/mL. Los controles, los estándares (buffer estándar) y las muestras de plasma (100 µL, con una dilución 1:100) se pipetearon dentro de estos pozos por duplicado, a continuación, se adicionó un anticuerpo monoclonal secundario biotinilado. Luego se realizó una primera incubación, donde el antígeno de LEP humana se une al anticuerpo inmovilizado y al anticuerpo biotinilado en fase de solución en un segundo sitio. Después de remover el exceso del segundo anticuerpo, se añadió la enzima estreptavidina-peroxidasa, en este paso, la enzima se une al anticuerpo biotinilado para completar el cuarto integrante del sándwich. Después de una segunda incubación y lavado, se agregó una solución sustrato que actúa sobre la enzima y produce coloración azul. La intensidad de la

coloración es directamente proporcional a la concentración de LEP humana presente en la muestra, se añadió una solución de parado. La lectura se realizó en un lector de microplacas de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMOSCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento.

- **Lágrima**

Se utilizó el kit de Invitrogen de LEP humana (ELISA Kit, Catalog # KAC2281 96 tests). En la determinación se incluyeron dos pocillos adicionales de calibración a los recomendados en el inserto (7.8 y 3.9 pg/mL). Para las muestras de lágrima no se realizaron diluciones para obtener un dato más confiable de la concentración de LEP.

Los otros pasos del proceso fueron seguidos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La sensibilidad de la prueba del kit utilizado es de < 3.5 pg/mL.

4.2.3.2 Endotelina-1

- **Plasma**

Se realizó con kit R&D Systems de ET-1 humana (Quantikine® ELISA, Endothelin-1, catalog number DET100). Para la curva de calibración del experimento el fabricante recomienda las diluciones de 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78 y 0.39 pg/mL. Los controles, los estándares (buffer estándar) y las muestras de plasma (75 µL) se pipetearon dentro de estos pozos por duplicado. No se realizó dilución de las muestras. Si la ET-1 está presente en la muestra se une al anticuerpo inmovilizado. Luego de realizar lavado, se adicionó una solución sustrato a los pozos, la muestra se colorea en proporción a la cantidad de ET-1. Se añadió una solución de parado y se leyeron las absorbancias en un lector de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMO SCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento.

- **Lágrima**

Se utilizó el kit de R&D Systems de ET-1 humana (Quantikine ® ELISA, Endothelin-1, catalog number DET100, SET100, PDET100). En la determinación de esta molécula se incluyó un pocillo adicional de calibración a los recomendados en el inserto (0.135 pg/mL). No se realizó dilución de las muestras.

Los otros pasos del proceso fueron seguidos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La sensibilidad de la prueba del kit utilizado tiene un rango de 0.207 pg/mL. La dosis mínima detectable fue 0.087 pg/mL.

4.2.3.3 Clusterina

- **Plasma**

Se realizó con kit de Thermo Scientific de CLU humana (Human Clusterin ELISA Kit EHCLU). Para la curva de calibración del experimento el fabricante recomienda las diluciones de 20000, 5000, 250, 1250, 312.5, 78.13 y 19.53 pg/mL. Los controles, los estándares (buffer estándar) y las muestras de plasma (100 µL, con una dilución 1:100) se pipetearon dentro de estos pozos por duplicado, se realizó una primera incubación y a continuación, se adicionó un anticuerpo biotinilado. Se realizó una segunda incubación y se añadió estreptavidina HRP, y se incubó por tercera vez. Después del lavado, se agregó un sustrato TMB que actúa sobre la enzima y produce coloración azul. La intensidad de la coloración es directamente proporcional a la concentración de CLU humana presente en la muestra, se añadió una solución de parado. La lectura se realizó en un lector de microplacas de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMOSCIENTIFIC, USA) a 450 nm y a 550 nm por recomendación del fabricante, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento.

- **Lágrima**

Se utilizó el kit de Invitrogen de CLU humana (Human Clusterin ELISA Kit EHCLU). En la determinación se incluyeron dos pocillos adicionales de calibración a los recomendados en el inserto (9.76 y 4.88 pg/mL). No se realizaron diluciones del fluido.

Los otros pasos del proceso fueron seguidos de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La sensibilidad de la prueba del kit utilizado es de 15 pg/mL.

4.2.4 Determinaciones de proteína total

Para el análisis de concentración proteica, se utilizó un espectrómetro de micro volúmenes COLIBRI TITERTEK BERTHOLD (Alemania). Se ajustó la medición en A-280 nm indicada para la medición de proteínas, no se tuvo en cuenta otros espectros para medición de proteínas. La calibración previa del aparato se realizó con agua desionizada, cada tres mediciones de muestra de plasma o de lágrima se realizó la calibración del aparato. Se utilizó para la determinación un volumen de 1 μ L de la muestra de lágrima, la punta de la micropipeta se cambió para la medición de cada muestra.

4.3 Determinación de glucosa (Glucosa oxidasa/peroxidasa)

Para la determinación de la glucosa se utilizó el protocolo suministrado por el fabricante Biosystems (Barcelona, España), basado en la reacción de la glucosa oxidasa. Los reactivos ante la presencia de glucosa en la muestra, originan un complejo coloreado proporcional a la concentración de glucosa, que se mide con un espectrofotómetro. En la placa del experimento, para el blanco se colocó 200 μ L de reactivo; para el patrón, en los pozos correspondientes 200 μ L de reactivo y 10 μ L del estándar provisto por el fabricante; y para las muestras, 200 μ L de reactivo en los pozos establecidos y 2 μ L de la muestra. Se agitó e incubó por 10 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura de la absorbancia en un lector de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMO SCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los

siguientes 30 minutos de terminación del experimento. La concentración de glucosa se calculó con la absorbancia de la muestra/ absorbancia del patrón X 100 mg/dL.

4.4 Determinación de perfil lipídico

Se realizaron las determinaciones de perfil lipídico según las instrucciones del fabricante Biosystems (Barcelona, España), con una placa de 96 pozos no provista en el kit. Las muestras de plasma y los reactivos se dejaron a temperatura ambiente 30 minutos antes de los experimentos. El patrón y los reactivos utilizados fueron provistos en el kit de determinación. Se planificó la organización de las muestras y patrón en la placa por duplicado, utilizando plasma sanguíneo de participantes de los tres grupos de estudio.

4.4.1. Colesterol total (Colesterol Oxidasa/Peroxidasa)

En la placa para la valoración de los niveles, para el blanco se colocó 200 μ L de reactivo; para el patrón, en los pozos correspondientes 200 μ L de reactivo y 10 μ L del estándar provisto por el fabricante; y para las muestras, 200 μ L de reactivo en los pozos establecidos y 2 μ L de la muestra. Se agitó e incubó por 10 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura de la absorbancia en un lector de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMOSCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento. La concentración de colesterol se calculó con la fórmula absorbancia de la muestra/ absorbancia del patrón X 200 mg/dL.

4.4.2. Colesterol HDL (Fosfotungstato/Mg-colesterol)

El fundamento del método consiste en que las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad presentes en la muestra precipitan en presencia de fosfotungstato e iones de magnesio. El sobrenadante contiene las lipoproteínas de alta densidad (HDL) cuyo colesterol se cuantifica por espectrofotometría.

Se realizó la preparación de las muestras en un tubo eppendorf para centrifugar con 500 µL de reactivo precipitante + 200 µL de la muestra, se agitó la preparación y se dejó reposar por 10 minutos, luego se centrifugó a 4000 Rev./min por 10 minutos. En la placa, para el blanco se colocó 200 µL de reactivo y 10 µL de agua destilada; para el patrón, en los pozos correspondientes 200 µL de reactivo y 10 µL del estándar provisto por el fabricante; y para las muestras, 200 µL de reactivo en los pozos establecidos y 2 µL del sobrenadante obtenido después de centrifugar las muestras con el reactivo precipitante. Se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura de la absorbancia en un lector de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMOSCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento. La concentración de colesterol HDL se calculó con la fórmula provista en el inserto: absorbancia de la muestra/ absorbancia del patrón X 52.5 mg/dL.

4.4.3. Triglicéridos (Glicerol fosfato oxidasa/peroxidasa)

Para la valoración de los niveles, el blanco se colocó 200 µL de reactivo; para el patrón, en los pozos correspondientes 200 µL de reactivo y 10 µL del estándar provisto por el fabricante; y para las muestras, 200 µL de reactivo en los pozos establecidos y 2 µL de la muestra. Se agitó y se incubó por 15 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura de la absorbancia en un lector de ELISA marca MULTISKAN FC (THERMOSCIENTIFIC, USA) a 450 nm, en los siguientes 30 minutos de terminación del experimento. La concentración de triglicéridos se calculó con la fórmula absorbancia de la muestra/ absorbancia del patrón * 200 mg/dL.

4.4.4. Colesterol LDL

Se calculó con la fórmula de Friedewald : $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$ en mg/dl (101) tomando como base los resultados obtenidos de colesterol HL y triglicéridos.

4.5. Valoración de agudeza visual (AV) y campo visual (CV)

La medición cuantitativa de la función visual, se realizó sin corrección óptica. Inicialmente, se evaluó monocularmente, primero el ojo derecho y luego el ojo izquierdo. Posteriormente, se tomó AV binocular (con ambos ojos abiertos). En caso que el paciente no pudiera observar el optotipo a 6 metros, se siguieron los siguientes pasos: (1) acercamiento de la cartilla a 1 metro, (2) acercamiento de la cartilla a 50 cms, (3) cuenta dedos (conteo de los dedos que se muestran en la mano del examinador a una distancia determinada), (4) movimiento de manos (percepción de un movimiento de manos a una distancia determinada), (5) percepción y proyección de luz (percepción de la luz e identificación de su ubicación espacial), (6) percepción luminosa (solo percepción de un estímulo luminoso). En caso de no obtener respuesta se anotó el dato como ceguera.

Para el campo visual, se tomó el dato monocularmente, con el uso de la corrección óptica si el paciente presentaba un defecto refractivo corregido, con el campímetro Oculus Centerfield de la Clínica de optometría (Facultad de optometría) de la Universidad Antonio Nariño. Se utilizó el patrón de prueba correspondiente a 24/2, estímulo tamaño III, fondo blanco sobre blanco, en condiciones de penumbra. Para el procedimiento, se le indicó al paciente fijar derecho al frente el estímulo de fijación con el ojo a evaluar, se le entregó un pulsador para oprimir el botón apenas identificara la presencia del estímulo luminoso. Con esta valoración se detectó alteraciones en el CV desde escotomas parciales (zonas ciegas del CV), escotomas anulares (pérdida concéntrica del CV, en forma de anillo) hasta la pérdida total (ceguera).

4.6. Metas terapéuticas en el control metabólico de glucosa y perfil lipídico en pacientes diabéticos

Las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus (2019) refieren los siguientes criterios para el diagnóstico de DM:

- *Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.*
- *Glucemia en ayunas medidas en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.*
- *Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).*

También reporta la guía que para lograr un adecuado control de la DM2 es preciso alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen al riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la HbA1c, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Las personas diabéticas, en lo posible deben tratar de mantener bajos niveles de LDL (no tener niveles por encima de 130 mg/dL) y de TG (no tener niveles por encima de 200 mg/dL), y el más alto posible de HDL. En caso que la HbA1c esté alta, se tenga DM de larga duración algún tipo de riesgo cardiovascular y/o coronario mayor del 20% a 10 años, se recomienda disminuir los niveles

a < de 100 y 150 mg/dl respectivamente. Lo descrito anteriormente puede suceder en pacientes con edades mayores a 40 años (102).

Nivel	Normal	Adecuado	Inadecuado
Riesgo complicaciones crónicas		bajo	alto
Glicemia en ayunas	< 100	70-120	≥120
Glucemia 1-2 horas pos prandial	< 140	70-140	≥140
HbA1c %	< 6	< 6.5%	≥7

Tabla 3. Metas para el control de los parámetros de control glucémico a la luz de la evidencia actual. Los valores de glucemia están en mg/dl. Tomado de guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes Mellitus (2009)

La *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años*, del Ministerio de Salud en Colombia, (2015) establece que es preciso alcanzar y mantener una HbA1c promedio de $\leq 7\%$. Para reducir la incidencia de complicaciones vasculares en la DMT2, se determinó como límite superior de este parámetro un 6%. En el caso que los pacientes con DMT2 sin comorbilidades importantes, y edad ≤ 65 años se puede disminuir los niveles hasta 6.5%, considerándose que no se produzcan riesgos que superen los beneficios y evitando los efectos adversos y el deterioro de la calidad de vida (103). Para el consenso de ALAD, la meta general de HbA1c en pacientes con DMT2 debe ser $< 7.0\%$; en pacientes < 60 años de edad, reciente diagnóstico y sin comorbilidades importantes, se puede considerar una meta de 6.5%. y en el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar una meta de HbA1c hasta 8.0% (102).

Capítulo 5. Resultados

5.1. Prueba piloto de lágrima

Se realizó una prueba piloto con el fin de comparar tres métodos de recolección lagrimal, y determinar el protocolo a utilizar en los participantes de cada grupo de estudio.

5.1.1. Características de los participantes

La edad promedio de los participantes (\pm EEM) fue 24.2 ± 3.9 años de edad (rango 20–28 años). Cuatro de los seis pacientes fueron de sexo femenino (66.7%), no se reportó pertenencia étnica en el grupo estudiado. Ninguno de los pacientes presentaba enfermedades oculares o sistémicas, y tampoco estaban usando tratamientos farmacológicos tópicos o sistémicos al momento de la prueba.

5.1.2. Volumen del fluido lagrimal

El volumen obtenido fue variable de acuerdo con la técnica aplicada, sin embargo, no se midió el volumen final obtenido con las técnicas de los tubos micro capilares ni con la técnica de solución salina. Los datos de las tiras de Shirmer se muestran en la Tabla 3.

5.1.3 Técnicas de recolección de fluido lagrimal

5.1.3.1. Test de Shirmer

Para el test de Shirmer, la tabla 1 muestra los resultados obtenidos en humedecimiento de la tira (en milímetros). El tiempo del test, se llevó a cabo según el protocolo de aplicación de la prueba que es de 5 minutos, excepto en el paciente 3 (ojo izquierdo) que tomó únicamente 3 minutos para humedecer la tira completa. La media fue 19.2 ± 9.4 (EEM) milímetros (rango 7-35 milímetros). En cuanto al tiempo de la prueba, la media fue 4.8 ± 0.6 (EEM) minutos (rango 3-5 minutos).

Paciente	Humedecimiento de la tira (mm)	
	OD	OI
1	28	21
2	18	22
3	35	31
4	24	12
5	8	17
6	7	7

Tabla 4. Resultados test de Shirmer para prueba piloto. OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo.

5.1.3.2 Microcapilar de vidrio

La concentración de proteína total se resume en la tabla 5. Para el estudio, no se estimaron parámetros de tiempo ni de volumen de lágrima para esta técnica.

5.1.3.3 Solución salina

La concentración de proteína total con el método de solución salina (0.9%) recolectada con micropipeta, se resume en la tabla 5. Para el estudio, no se estimaron parámetros de tiempo ni de volumen lagrimal para esta técnica.

5.1.4 Concentración total de proteína

Los resultados comparativos de los seis pacientes se muestran a continuación. La tabla 4 muestra la concentración de proteína total de cada paciente para cada técnica aplicada.

Paciente/ojo	Tiras de Shirmer mg/mL (Grupo A)	Micro capilar de vidrio mg/mL (Grupo B)	Solución Salina (SS) mg/mL (Grupo C)
1 OD	1.83	3.65	0.96
1 OI	2.07	7.31	2.72
2 OD	2.17	0.04	0.97
2 OI	2.57	2.74	0.51
3 OD	2.58	ND	1.51
3 OI	2.41	9.03	0.86
4 OD	3.73	8.52	7.61
4 OI	4.34	5.73	3.06
5 OD	4.33	7.12	3.49
5 OI	1.10	1.73	0.70
6 OD	1.85	3.91	5.66
6 OI	3.29	9.3	8.79
Media	2.69	5.37	3.07
EEM	0.30	0.95	0.81

Tabla 5. Concentración total de proteína (mg/mL) con tres técnicas de recolección de fluido lagrimal. OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo. EEM: error estándar de la media. ND: no determinado.

Al comparar las medias de las tres técnicas en los 6 pacientes, se encontraron cantidades similares de concentración total de proteína en lágrima, con la técnica de Shirmer y con micropipeta y SS, mientras que se obtuvo una cantidad mayor de proteína con los micro capilares de vidrio (Ver tabla 2).

La figura 2 a continuación, muestra la comparación de la concentración total de proteína obtenida con las tres técnicas de recolección aplicadas a los participantes de la prueba piloto.

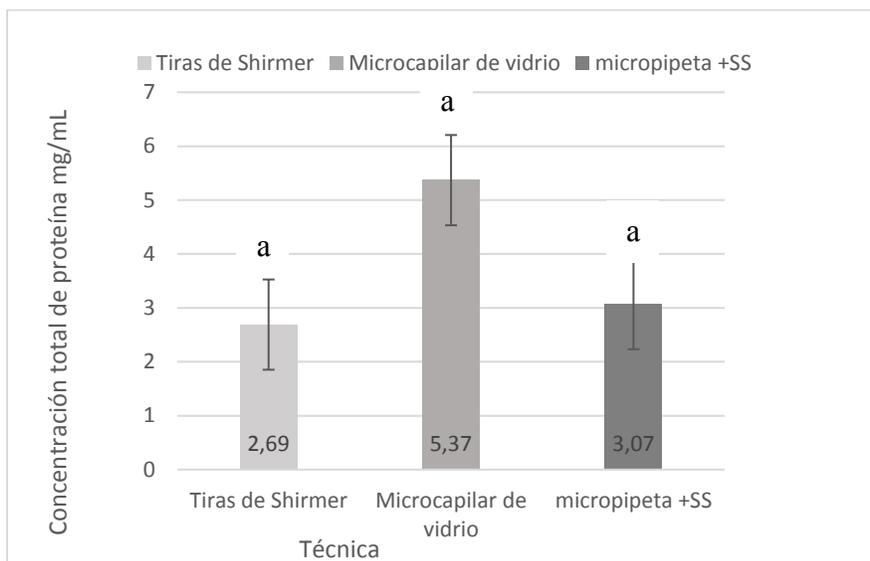


Figura 2. Comparación de cantidad total de proteína con tres técnicas de recolección. Tiras de Shirmer (n=6), micro capilares de vidrio (n= 6) y solución salina + micropipeta (n= 6). Las barras de error indican la media \pm EEM. Valor de $p > 0.05$ (0.072) entre grupos. Letras iguales no representan diferencias significativas entre grupos.

No se obtuvo una distribución normal de los datos usando la técnica de Shapiro-Wilk (micro capilares de vidrio, $p=0.509$; micropipeta+ SS, $p= 0.022$; tiras de Shirmer $p= 0.380$), por lo cual se aplicó la técnica estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se obtuvo un valor $p > 0.05$ ($p= 0.072$), lo que indica que no hay diferencia significativa entre las tres técnicas de comparación de recolección de lágrima.

5.2. Encuesta sociodemográfica

Se evaluaron 123 pacientes en total de los tres grupos de estudio.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos de la encuesta sociodemográfica.

5.2.1. Sexo

La población total contó con 62 mujeres y 61 hombres (n=123). En el GRC, el 69% fueron mujeres (n=39), en el GRP, el 53% fueron mujeres (n=47) y para el grupo de GRD, el 27% (n=37) fueron de sexo femenino. Los resultados se pueden observar en la figura 3.

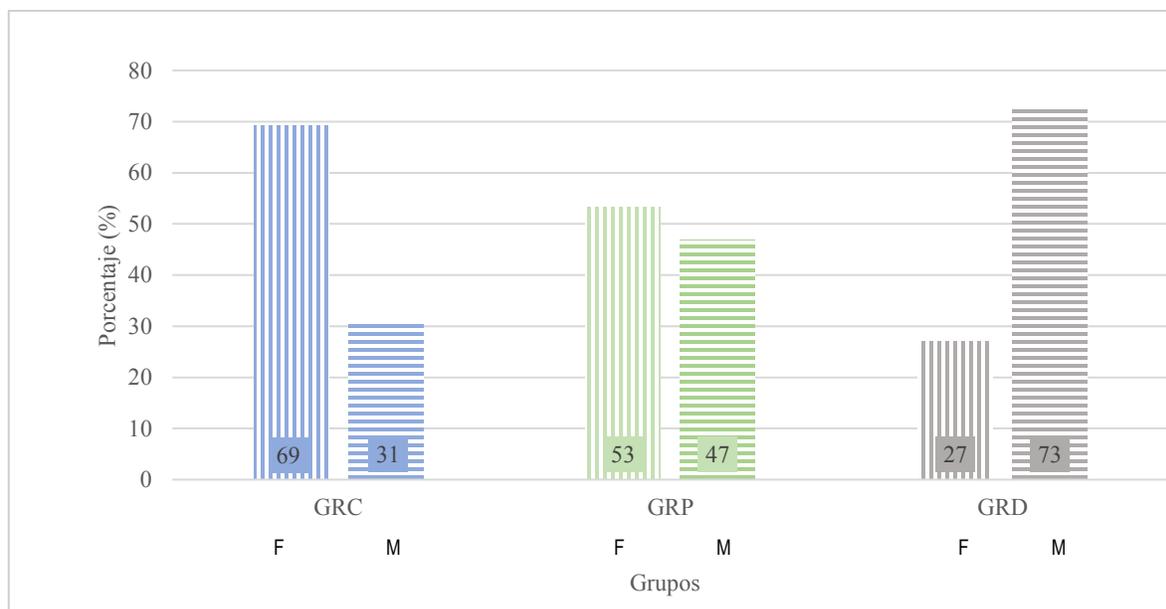


Figura 3. Distribución de los participantes según sexo. F:62, M:61. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética. Los valores en las barras representan los porcentajes de cada grupo.

5.2.2. Edad

La edad media de la población fue de 44 ± 1.53 , el valor medio de GRD (55 ± 2.73 años) fue significativamente mayor que la media de edad del GRC (35 ± 2.38 años) ($p=0.016$), lo cual indica que el GRD tuvo participantes con edades mayores que el GRC. La distribución de los datos de edad fue no normal, por lo cual se aplicaron pruebas no paramétricas. Al aplicar la prueba de Kruskal-Wallis se observa una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los grupos GRC y GRD ($p=0.000$). Los resultados se muestran en la figura 4.

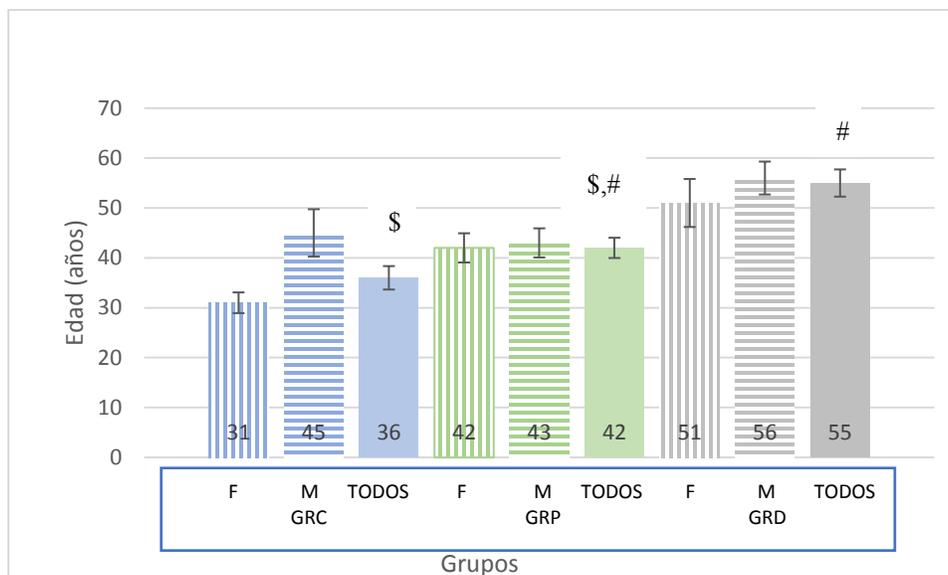


Figura 4. Distribución de participantes según edad. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los símbolos diferentes indican diferencias significativas entre grupos. GRC (\$), GRP (\$, #) y GRD (#). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

5.2.3. Tiempo de aparición de la patología

Las categorías consideradas para el tiempo de aparición de la patología fueron las siguientes de 1-10 años, 11-20 años y > 20 años, teniendo en cuenta la edad de inicio descrita en la literatura (12), y la aparición de signos y síntomas de acuerdo con la progresión de la enfermedad. Los participantes del GRC no presentan diagnóstico de ninguna de las patologías de estudio, por lo que no se incluyen en la tabla. La mayor parte de los participantes (47%) del grupo RP indicaron aparición de la patología hace más de 20 años, mientras que en el grupo RD (77%) los signos y síntomas se hicieron evidentes hace 10 años o menos. Se pueden observar los resultados en la tabla 6.

Tiempo de aparición (años)	GRP		GRD	
	(n=47)	%	(n=26)	%
0-10	14	30	20	77
11-20	11	23	4	15
> 20	22	47	2	8

Tabla 6. Frecuencias de tiempo de aparición de RP y RD. GRP: grupo de Retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de Retinopatía diabética.

La media de tiempo de diagnóstico para el GRP fue de 24 ± 1.88 años y para el GRD de 6 ± 1.27 años. Al comparar los grupos de estudio se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre el GRD y el GRP con Kruskal-Wallis ($p=0.000$). Se pueden observar los resultados en la figura 5.

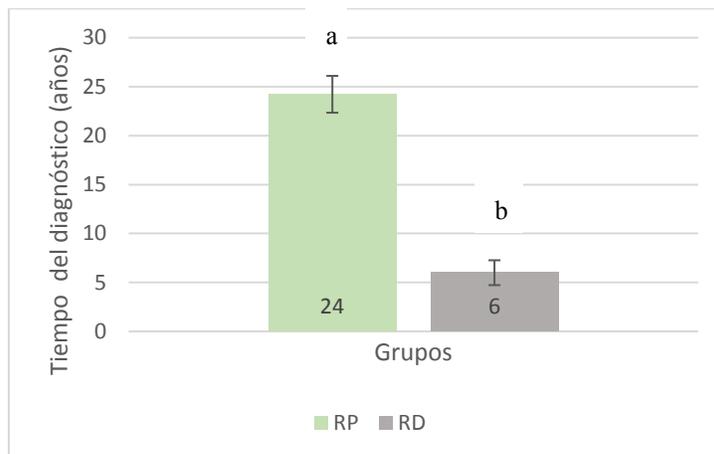


Figura 5. Media de tiempo de diagnóstico según grupos de estudio. Valores expresados en años. Las barras de error representan el EEM. Los grupos con diferencias significativas fueron representados con letras, letras diferentes significan diferencia estadística significativa entre grupos. GRP (a) y GRD (b): ($p=0.000$). RP: retinosis pigmentaria, RD: retinopatía diabética.

5.2.4. Edad en años de diagnóstico de la patología

La media de edad al momento del diagnóstico para el GRP ($n=47$) fue de 24 ± 2.35 años y para el GRD ($n=26$) de 38 ± 3.34 años (ver figura 6A). Al especificar en el GRD la media de acuerdo con la clasificación de DM, para el grupo de DMT1 fue 16 ± 2.21 y para DMT2 46 ± 2.06 (ver figura 6B). El diagnóstico de RP y de RD se presentó con mayor frecuencia en participantes $>$ de 20 años. La comparación entre GRP y GRD con Kruskal-Wallis fue estadísticamente significativa ($p=0.000$). Se reporta que en general, el tiempo de aparición de la RP es en la adolescencia, lo que no concuerda con lo encontrado en los participantes de este estudio (12).

La edad media de presentación en el grupo de GRD fue 38 ± 3.34 años, a partir de los 13 años de edad la frecuencia y gravedad de la RD se incrementan, por debajo de esa edad el riesgo de RD es bajo, independiente de la duración de la DM. La edad se considera un factor de riesgo para RD (104).

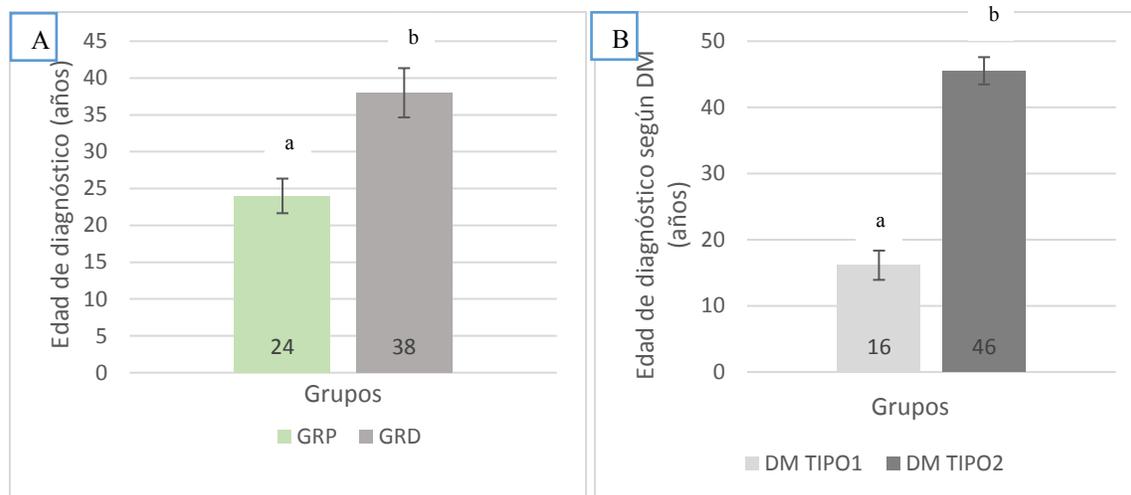


Figura 6. Edad al momento del diagnóstico. A. Media de edad diagnóstica de las dos patologías. B. Media de edad diagnóstica según tipo de DM. Los grupos con diferencias significativas fueron representados con letras, letras diferentes significa diferencia estadística significativa entre grupos.: GRP y GRD: ($p=0.000$). GRP: grupo retinosis pigmentaria, GRD: grupo retinopatía diabética.

5.2.5 Factores de riesgo y comorbilidades

En los factores de riesgo, el sedentarismo tiene un mayor porcentaje en el GRC, seguido del grupo de GRD y GRP (los más representativos se resumen en la tabla 7). En los factores de riesgo, el sedentarismo tiene un mayor porcentaje en el GRC, seguido del grupo de GRD y GRP. El GRD presentó un 26% de pacientes sedentarios: Esto coincide con un reporte que considera el sedentarismo como un factor de riesgo importante vinculado a DMT2 (105). En lo referente a antecedentes personales y familiares de presentación de las patologías de estudio, en RP se presentó un mayor porcentaje de familiares con la enfermedad, respecto al porcentaje de GRD y ningún caso en el GRC. En los tres grupos, para DM tipo 1 y tipo 2, se reportaron familiares con la enfermedad, con un mayor porcentaje en el GRD (51%), lo que

está acorde con un estudio con pacientes con RD que mostró historia familiar de diabetes en un 55.7% (106).

Aunque el tabaquismo es un factor de riesgo importante para las dos patologías de estudio, los grupos presentaron baja frecuencia, siendo mayor en el GRD. Para el GRP, solo un participante refirió fumar actualmente; y en el GRD, un 8% reportaron ser fumadores. Se ha indicado que el tabaquismo puede afectar la función visual y tener un efecto negativo en la enfermedad (107); estudios recientes han demostrado un efecto negativo del tabaco en la RD, debido a la vasoconstricción por efecto de la nicotina (104) (ver tabla 7).

No es conocido el efecto del ejercicio en la degeneración retinal humana, el 31% de los pacientes con RP reportó sedentarismo. Un reporte de investigación refiere que se ha demostrado efecto protector del ejercicio en enfermedades neurodegenerativas (108).

En comorbilidades sistémicas, la enfermedad renal tuvo un mayor porcentaje en el GRD (18%). La afectación renal y la retinopatía son complicaciones habituales de la diabetes. La nefropatía causa cambios bioquímicos favorecedores de la RD (104) (Tabla 7).

La hipertensión presentó una frecuencia del 26% en el GRD. Está demostrado que la presión arterial elevada favorece el desarrollo de RD (104,109). Un estudio reportó en un grupo de pacientes con RD, hipertensión en un 72.9% (106). Para el grupo de RP, un 4% reportó presentar HTA, un reporte refiere que la HTA fue la comorbilidad más frecuente en un análisis médico-epidemiológico de un grupo de pacientes con RP, a diferencia de los datos de este estudio donde los antecedentes familiares y el sedentarismo fueron las más frecuentes (110) (ver tabla 7).

El 20.51% del GRD refirió presentar dislipidemia, hay estudios que reportan correlación positiva entre el nivel de lípidos plasmáticos y la presencia de RD (104). Un estudio reportó

en un grupo de pacientes con RD la dislipidemia en tres-cuartos del grupo de estudio (74.1%) (106).

Las patologías visuales, mostraron mayor porcentaje en el diagnóstico de ojo seco en los tres grupos, en el GRD, mayor porcentaje de cataratas y glaucoma (ver tabla 7).

Para el grupo RP, hubo presencia de catarata en un 11% de la muestra, lo que coincide con reportes que describen las cataratas como frecuentes en pacientes afectados (110), con una prevalencia de 40-70% dependiendo de la herencia (8) y correspondió a un 20% de los ojos evaluados (n=96) en otro estudio (111). Un 22% del GRD presentó cataratas, lo cual se ha asociado a la presencia de DM (50). Otro autor reporta que existe mayor progresión de la RD con la cirugía de catarata (112).

En cuanto al glaucoma, un 4% del GRP presentó esta patología, en línea con un estudio multicéntrico (n=96) en población de Nigeria (2016), que encontró glaucoma en un 11% del grupo de estudio, y donde el 15% presentó ceguera por glaucoma (111). Pinazo-Durán refiere que el glaucoma es una comorbilidad ocular relacionada con RP (50). En el presente estudio, no se encontraron otras comorbilidades oculares, como maculopatías (edema macular cistoide) y desprendimiento de vítreo posterior, que son referidas como complicaciones comunes retinales en pacientes con RP (8,113). Un 13% del GRD presentaron glaucoma, en concordancia con un estudio que refiere esta patología como asociada a la presencia de DM (114).

Respecto al uso de tratamientos farmacológicos sistémicos y tópicos, el uso de insulina tuvo mayor porcentaje en el GRD, el uso de lubricantes oculares tuvo una frecuencia similar en los tres grupos, siendo ligeramente mayor en el GRD, en línea con un estudio que refiere una incidencia de 76.1% de SOS que afecta fundamentalmente a pacientes diabéticos tipo 2 (Fano Machín,2017); los demás tratamientos farmacológicos tuvieron baja frecuencia por lo cual

no se incluyeron en la tabla de factores de riesgo y comorbilidades. Referente a cirugías oculares, el mayor porcentaje fue para glaucoma y cataratas en GRD, seguido por cataratas en GRP y de cirugías refractivas en GRC. El uso de corrección óptica fue mayor en el GRD, seguido del GRC y el GRP.

Factores de riesgo/comorbilidades	GRC (n= 39)		GRP (n=47)		GRD (n=37)	
	No	%	No	%	No	%
Sedentarismo	19	49	14	31	10	26
Tabaquismo	1	3	1	2	3	8
Antecedentes familiares de RP	0	0	22	49	8	21
Antecedentes familiares de DM tipo 1 y tipo 2	4	10	4	2	20	51
Enfermedad renal	2	5	1	2	7	18
Hipertensión	3	8	2	4	10	26
Dislipidemia	4	10	7	15	13	35
Glaucoma	1	3	2	4	5	13
Cataratas	0	0	5	11	8	22
Ojo seco	4	10	5	11	9	23
Insulina	0	0	0	0	17	44
Lubricantes oculares	8	21	8	18	8	21
Cirugías oculares	5	13	8	18	12	31
Use de RX óptica	25	64	20	44	24	62

Tabla 7. Factores de riesgo y comorbilidades más frecuentes. Los datos incluidos son los más representativos de los factores de riesgo y comorbilidades obtenidos en la encuesta realizada a los participantes, los porcentajes se calcularon tomando como base la población total de cada grupo. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética.

5.2.6 Antecedentes familiares de RP y de RD

En el GRP se observó el mayor reporte de familiares con RP, como se muestra en la tabla 8.

La historia familiar de RP se reporta en un estudio como del 21.9%, principalmente en hermanos (71.4%) en pacientes con RP (111), y en RD en línea con estudio que mostró HC familiar de DMT1 en un 10.55 % Y DMT2 en 72.63% (115). Los participantes del GRD reportaron antecedentes de RD en la familia, en mayor proporción, según la tabla 8.

Reporte de Antecedentes	GRC				GRP				GRD			
	AF con RP		AF con RD		AF con RP		AF con RD		AF con RP		AF con RD	
	No	%	No	%	No	%	No	%	N	%	No	%
SI	0	0.0	3	7.69	22	46.8	2	4.3	5	13.5	19	51.4
NO	39	0.0	36	92.3	24	51.1	45	95.7	32	86.6	18	48.6
NO SABE	0	0.0	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	39	100	39	100	47	100	47	100	37	100	37	100

Tabla 8. Antecedentes de RP y de RD. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes. RP: retinosis pigmentaria, GRC: grupo control, GRP: grupo retinosis pigmentaria, GRD: grupo de retinopatía diabética, AF: antecedentes familiares. No: número.

5.2.7 Formas sindrómicas de RP

De los 47 participantes del GRP, el 8.51% presentaron formas sindrómicas como lo refiere la tabla 9, de los cuales 3 participantes tienen diagnóstico de síndrome de Usher y 1 con síndrome de Bardet-Biedl, lo que concuerda con los reportes científicos que afirman que el síndrome de Usher es la forma sindrómica más común asociada a RP (116) seguida por el síndrome de Bardet –Biedl (12).

Forma de presentación	GRP	%
Sindrómica	4	8.51
No sindrómica	43	91.49

Tabla 9. Formas sindrómicas de GRP. Los valores se expresan en frecuencia y porcentajes. GRP: grupo retinosis pigmentaria.

5.2.8 Frecuencia y distribución de edad según tipo de DM

De los participantes del GRD, el 21.62% presentó DMT1 y el 78.38 %, DMT2. La media de edad de los pacientes con DMT1 es 31 ± 1.37 años, y de DMT2 62 ± 3.93 años. La diferencia entre los grupos de DMT1 y DMT2 fue estadísticamente significativa con Kruskal-Wallis ($p=0.000$).

5.3 Medición de parámetros antropométricos

La media del índice de masa corporal (IMC) para el GRC fue $24.7 \pm 0.70 \text{ kg/m}^2$, para el GRP de $25.5 \pm 0.62 \text{ kg/m}^2$, y GRD, $24.7 \pm 0.54 \text{ kg/m}^2$ (ver figura 7). La comparación de IMC entre los grupos no fue estadísticamente significativa obtenida por el test de Kruskal-Wallis ($p=0.251$). El valor medio de IMC fue similar para los tres grupos, resultados que concuerdan con un estudio que reporta que no existen diferencias significativas entre el IMC de hombres diabéticos con diagnóstico de DM de más de 5 años vs no-diabéticos (117), y en oposición con otro reporte clínico en el cual el grupo de pacientes diabéticos obtuvo mayor IMC que el grupo de no-diabéticos (118).

Al comparar el IMC entre grupos de edad se encontraron diferencias significativas, con valores más altos de IMC en el grupo de 40-59 años respecto al de 10-39 años de edad ($p=0.049$). En la comparación de IMC respecto a edad y sexo, se encuentran mayores valores en el femenino de > 60 años y de 40-59 años respecto al grupo de 10-39 años del mismo sexo ($p=0.021$; $p= 0.018$ respectivamente).

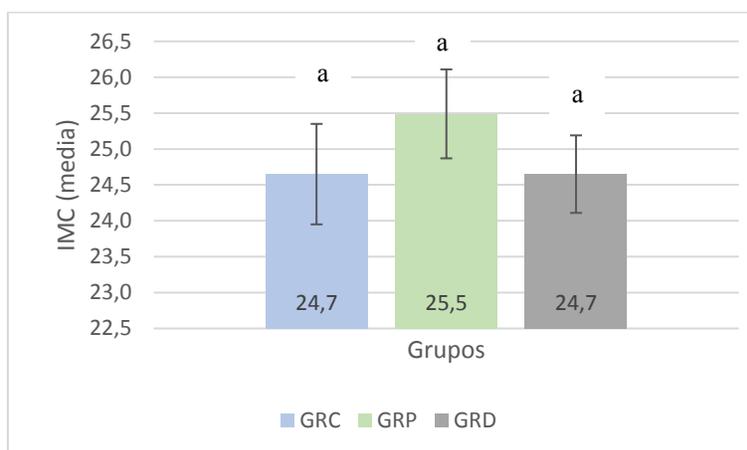


Figura 7. Distribución de IMC. Los datos están representados como media \pm EEM. Los resultados entre grupos se analizaron por la prueba de ANOVA, seguido de una prueba pos hoc (Fisher). Letras iguales no representan diferencias significativas: GRC (a), GRP (a) y GRD (a) ($p=0.251$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, IMC: índice de masa corporal.

En la tabla 10 se destaca un alto porcentaje en la categoría de peso normal para el GRC y el GRP, seguido de sobrepeso y obesidad. El GRD obtuvo el mayor porcentaje en la categoría de peso normal, seguido de obesidad y sobrepeso; 13 pacientes presentaron sobrepeso y 2 pacientes obesidad, lo cual es un factor de riesgo para desarrollar RD (119).

Clasificación IMC	GRC (n=39)		GRP (n= 47)		GRD (n=34)	
	N	%	N	%	N	%
Normal	22	56.4	27	57.4	17	45.9
Sobrepeso	15	38.5	16	34.0	13	35.1
Obesidad	2	5.1	4	8.5	4	10.8

Tabla 10. Clasificación de IMC. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética. Los datos están representados como frecuencias y porcentajes.

Al analizar correlación con otras variables, se encontró que el IMC presentó para el GRP femenino, mayores valores a mayor edad ($\rho=0.410$, $p=0.042$) y valores menores con niveles mayores de CT ($\rho= -0.514$, $p=0.010$), este comportamiento es contrario a lo esperado. No hubo correlaciones en el GRC y GRD para IMC.

El grupo de 10-39 años del GRC tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en hombres ($p=0.006$), también el GRD > 60, con valores más altos en mujeres ($p=0.015$). El sexo masculino de GRC presentó valores de IMC significativamente más altos frente a GRP y GRD del mismo sexo (0.044, 0.021 respectivamente). Letras iguales no presentan diferencias estadísticamente significativas.

La tabla 11 muestra los índices de IMC de acuerdo con grupo, rango de edad y sexo.

IMC	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
GRC	F n=21	M n=5	p valor	F n=5	M n=4	p valor	F n=1	M n=3	p valor
		23.15 ± 0.70 (D)	28.39 ± 3.32 (A, B)	0.006	27.45 ± 2.59 (A, (B, C)	24.10 ± 1.21 (B, C, D, E)	0.187	24.09 (A, B, C, D)	25.17 ± 1.09 (A, B, C, D)
GRP	F n=9	M n=11	p valor	F n=15	M n=7	p valor	F n=1	M n=4	p valor
	23.01 ± 1.33 (D, E)	24.25 ± 0,63 (C, D, E)	0.469	24.68 ± 0.81 (B, C, D, E)	27.11±1.66 (A, B, C)	0.163	33,29±0.00 (A)	22.93±1.82 (C, D, E)	0.015
GRD	F n=3	M n=5	p valor	F n=3	M n=10	p valor	F n=3	M n=10	p valor
	23.84 ± 0.82 (B, C, D, E)	22.81± 1,43 (C, D, E)	0.709	27.36±2.04 (A, B, C, D)	25.55±1.20 (A, B, C, D)	0.467	27.43±2.90 (A, B, C, D)	26.15±1.17 (A, B, C)	0.606

Tabla 11. IMC comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media ± EEM. Diferencias significativas entre GRC F y GRC M ($p=0.006$). Entre sexo, edad y grupo, diferencias estadísticas entre GRC M y GRP M ($p=0.044$) y GRD M ($p=0.021$): grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: Grupo de retinopatía diabética. F: femenino, M: masculino.

5.4 Determinaciones en plasma sanguíneo

5.4.1. Concentración total de proteína

La media de la concentración total de proteína en plasma fue significativamente mayor en el GRP (14.67 ± 0.25 mg/mL), que en el GRD (13.85 ± 0.291 mg/mL) verificado con el test de Fisher ($p=0.040$); al comparar grupo y sexo al tiempo se encontró diferencias significativamente más altas en el GRP F que en el GRD M ($p=0.020$). El nivel medio de concentración total de proteína para el GRC fue 14.11 ± 0.18 mg/mL. La concentración total de proteína en los grupos de estudio fue estadísticamente significativa con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.037$). Los resultados se muestran en la figura 8.

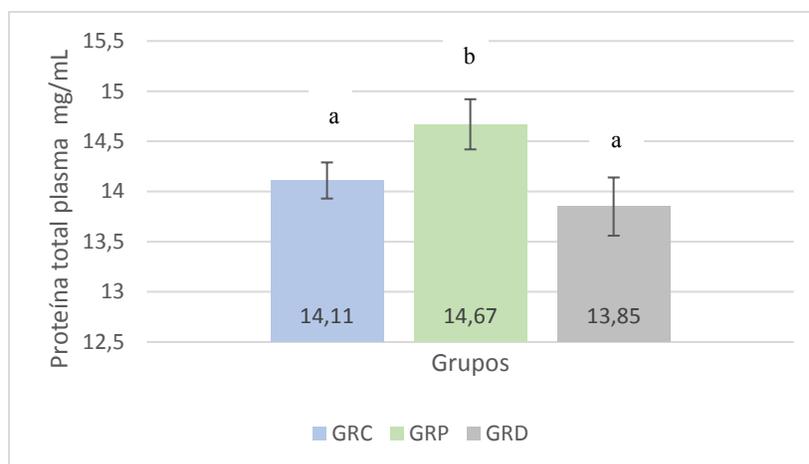


Figura 8. Concentración total de proteína en plasma en grupos de estudio. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos con diferencias significativas fueron representados con letras, letras diferentes significan diferencias estadísticas significativa entre grupos. GRD (a) y GRP (b); ($p= 0.040$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética.

Mediante la prueba de Spearman se determinaron las correlaciones de proteína total plasmática de los grupos:

GRC femenino, con correlación:

- Alta negativa de proteína total en plasma con edad ($\rho = -0.541$, $p=0.004$).
- Alta negativa de proteína total en plasma con TG ($\rho = -0.510$, $p=0.008$).

GRP femenino, con correlación:

- Moderada negativa de proteína total en plasma con edad ($\rho = -0.443$, $p=0.027$).
- Moderada negativa de proteína total en plasma con TG ($\rho = -0.412$, $p=0.041$).

GRD masculino, con correlación:

- Moderada positiva de proteína total en plasma con C-HDL ($\rho = 0.445$, $p=0.033$).

5.4.2. Análisis bioquímicos plasma sanguíneo

5.4.2.1. Leptina (LEP)

El nivel medio de LEP en plasma sanguíneo para toda la población fue 19.79 ± 2.92 ng/mL, en la población total de sexo femenino 24.02 ± 3.20 ng/mL, y en sexo masculino de 9.79 ± 5.34 ng/mL. Como se observa en la figura 9, el GRC obtuvo valores medios más altos de

LEP de la población general, y en el sexo femenino, seguido del GRP y del GRD con el mismo comportamiento en sexo femenino. Los niveles de LEP en plasma son significativamente menores en pacientes de sexo femenino con retinopatía diabética (DMT2) ($p=0.036$). Los niveles de LEP en plasma en los grupos de estudio fueron estadísticamente significativos con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.010$). Los valores de LEP fueron significativamente más altos en el GRC respecto al GRD ($p=0.004$). Los niveles plasmáticos de LEP en personas con retinopatía diabética están significativamente reducidos frente a personas sin la patología, se puede sugerir que en el GRC los niveles elevados de LEP con niveles normales de la glucosa muestran una función intacta para la LEP. Mientras se observó diferencia significativa de LEP plasmática entre géneros en el grupo control, en los diabéticos tipo 2 no se observaron estas diferencias según el género. Esto podría deberse a que el n de las mujeres con diabetes fue pequeño. Se mantiene la tendencia en los diabéticos tipo 1, siendo mayores los niveles de LEP en mujeres frente a los hombres con DMT1. En oposición a estos hallazgos, un reporte de investigación evidenció que los niveles de leptina en plasma de los pacientes diabéticos no fueron significativamente diferentes de los del grupo control, y el nivel medio de LEP fue significativamente mayor que en pacientes diabéticos sin retinopatía (120). También en contraposición, un estudio que comparó la LEP en suero de diabéticos tipo 2 con grupo control, mostró valores significativamente más altos en pacientes diabéticos comparado con los controles ($p=0.004$) (121).

Al realizar la comparación por sexo, el femenino obtuvo niveles significativamente más altos de LEP que el masculino ($p=0.009$). Al incluir sexo y grupo al tiempo, los niveles de LEP en mujeres del GRC fueron significativamente mayores que en hombres del GRD ($p=0.043$). Así mismo, al incluir sexo y grupo de edad al tiempo, los niveles de LEP en hombres de > 60 años fueron significativamente más bajos que en mujeres de 10-39 años y de 40-59 años

($p=0.008$, 0.013 respectivamente). Los resultados muestran que los niveles de LEP en plasma fueron significativamente más altos en los participantes de sexo femenino del GRC que los de sexo femenino de GRP y GRD. En el GRC, hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres de 40-59 años, siendo mayores los valores en mujeres ($p=0.004$). Los valores de LEP en $>$ de 60 años, obtuvieron valores más bajos respecto a los otros grupos, esto último puede explicarse debido a que los valores de LEP tienden a disminuir en mujeres con la edad, lo cual no sucede en hombres (122). Para la comparación de edad y grupo al tiempo, se encontró diferencias estadísticamente más altas entre el GRC de 10-39 años respecto al GRD $>$ 60 años ($p=0.038$).

Estos resultados muestran que los niveles medios de LEP en plasma para toda la población, y en grupos de estudio fueron más altos en el sexo femenino, sin embargo, es relevante poner en consideración que el GRC obtuvo valores más altos de LEP en mujeres y hombres de 10-39 años de edad, comparados con los del GRP y GRD lo que en este caso indica que los grupos de estudio con patologías neurodegenerativas retinales presentan valores más bajos de LEP. Este resultado confirma lo reportado en varios estudios, donde se reportan valores en plasma de LEP más altos en mujeres que en hombres sin comorbilidades (54). Otro estudio, al comparar grupos de personas diabéticas y no diabéticas, distribuidas por sexo, las mujeres tuvieron niveles significativamente más altos que los hombres (118). Los niveles medios de LEP del presente estudio en mujeres del GRC son similares a una investigación que reporta valores de LEP en plasma de 21.0 ± 13.3 (D.E) ng/mL en los controles usando un kit de radioinmunoensayo (RIA por sus siglas en inglés). Otro reporte de la literatura refiere un nivel medio de LEP en suero de 8.1 ng/mL (mínimo 0.2, máximo 85.7 ng/mL), y valores medios de LEP significativamente mayores en el sexo femenino que en el masculino (123).

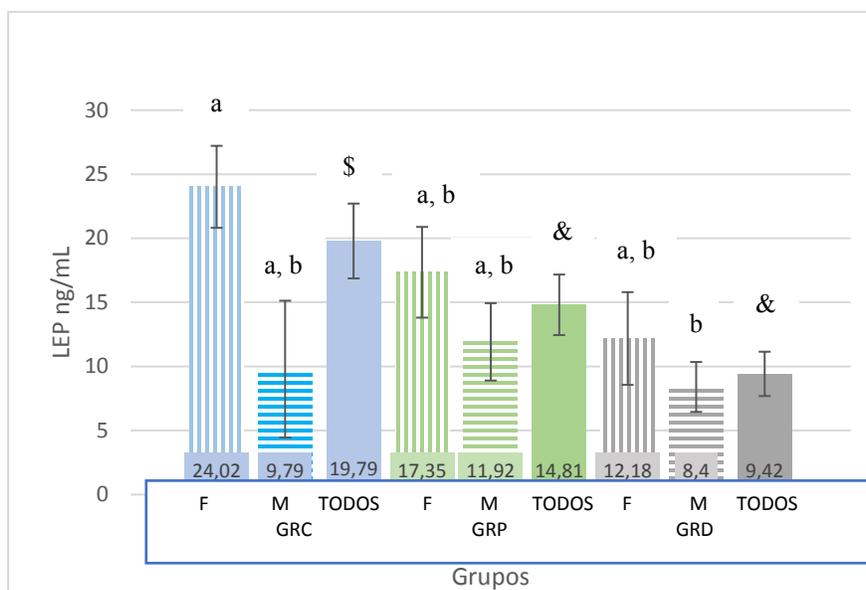


Figura 9. Leptina en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, símbolos diferentes representan diferencias significativas GRC (\$), GRP (&) y GRD (&) ($p=0.010$). Grupo y sexo fueron representados con letras, letras diferentes representan diferencia estadística significativa: GRC F (a) vs GRD M (b) ($p=0.043$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

Cuando se comparan los valores de LEP entre las categorías de IMC, se encuentran valores de LEP significativamente más altos en los participantes con obesidad, respecto a sobrepeso y peso normal ($p=0.000$, $p=0.000$ respectivamente) de acuerdo con lo esperado.

Al comparar IMC y grupo:

- EL GRC con obesidad tiene valores de LEP significativamente $>$ que:
 - GRC con peso normal ($p=0.000$).
 - GRC con sobrepeso ($p=0.000$).
 - GRD con peso normal ($p=0.000$).
 - GRD con sobrepeso ($p=0.000$).
 - GRD con obesidad ($p=0.000$).
 - GRP con sobrepeso ($p=0.000$).
- La LEP plasmática del GRP con obesidad es significativamente $>$ que:

- GRD con peso normal ($p=0.000$).
- GRD con sobrepeso ($p=0.000$).
- GRD con obesidad ($p=0.001$).
- GRP con peso normal ($p=0.000$).
- GRP con sobrepeso ($p=0.001$).

Los resultados indican que la obesidad puede ser un factor que lleve al aumento de los niveles de LEP en el GRC y el GRP; y en este estudio, no es un factor representativo que afecte los niveles de leptina en plasma para el GRD, dado el número bajo de obesos en el GRD ($n=2$). El grupo de pacientes con diabetes, que se caracterizó por tener mayor promedio de edad que los otros grupos, presentó IMC y niveles de leptina en plasma dentro de los parámetros normales, lo que sugiere que tienen una buena adherencia al tratamiento farmacológico de su patología y buen control del peso corporal.

En cuanto a IMC y sexo, las mujeres con obesidad presentaron valores de LEP significativamente mayores frente a mujeres con peso normal y con sobrepeso ($p=0.000$, $p=0.000$ respectivamente), así mismo el sexo masculino con obesidad presentó valores mayores frente a masculino con peso normal y sobrepeso ($p=0.000$, $p=0.002$ respectivamente). Estos resultados se comportan según lo esperado, y en concordancia con un estudio que revela altos niveles de leptina en pacientes con IMC elevado, tanto en hombres como en mujeres en pacientes asiáticos sin ninguna comorbilidad (124).

Otro estudio en contraposición, evidencia que no hay relación significativa entre IMC y los niveles de LEP en pacientes diabéticos con diagnóstico de hace más de 5 años (117). Estos resultados también concuerdan con un reporte de investigación que refiere valores de LEP en suero en pacientes sin tratamiento médico activo o enfermedades quirúrgicas con $IMC < 25$ con un valor promedio de 4.3 ng/mL (mujeres 5.4 ng/mL, hombres 1.9 ng/mL); y en

Resultados

pacientes con obesidad niveles de LEP en suero de 19.2 ng/mL (mujeres, 24; hombres, 14.8 ng/mL)(123).

Al comparar IMC y edad:

Los pacientes de 10-39 años con obesidad presentaron valores de LEP significativamente > que:

- 10-39 años con peso normal (p=0.000).
- 10-39 años con sobrepeso (p=0.000).
- 40-59 años con peso normal (p=0.000).
- 40-59 años con sobrepeso (p=0.000).
- 40-59 años con obesidad (p=0.004).
- > 60 años con peso normal (p= 0.000).
- > 60 años con sobrepeso (p= 0.000).
- > 60 años con obesidad (p= 0.000).

Al realizar comparaciones de los niveles medios de leptina con factores de riesgo y comorbilidades, respecto a sedentarismo y sexo:

Los valores de leptina del sexo femenino con sedentarismo fueron significativamente > que:

- Sexo masculino con sedentarismo (p=0.001).

Los valores de leptina del sexo femenino sin sedentarismo fueron significativamente > que:

- Sexo masculino sin sedentarismo (p=0.002).

Respecto a sedentarismo y grupo:

Los valores de LEP del GRC con sedentarismo fueron significativamente > que:

- GRC no sedentarios (p=0.036).
- GRP sedentarios (p=0.035).
- GRP no sedentarios (p=0.010).

- GRD sedentarios ($p=0.029$).
- GRD no sedentarios ($p=0.033$).

Los resultados indican que en el grupo de estudio el sedentarismo es un factor que se asocia con valores altos de LEP, siendo estos mayores en las mujeres con sedentarismo de la población general, contrario a un reporte de obesidad y sedentarismo en la región europea, en el cual el sedentarismo se asocia negativamente con biomarcadores de riesgo cardiovascular como la LEP y el colesterol (125).

Al contrastar tipo de DM y sexo:

Los niveles de LEP de DMT1 del sexo femenino fueron > que:

- DMT1 sexo masculino ($p=0.013$).
- DMT2 en sexo masculino ($p=0.019$).

Los niveles de LEP en DMT2 del sexo femenino fueron > que:

- DMT1 masculino ($p=0.003$).
- DMT2 masculino ($p=0.004$).

Los niveles plasmáticos de LEP en mujeres con DMT2 fueron significativamente más bajos que los de las mujeres del control, en tanto que los niveles de hombres DMT2 fueron mayores que los de los hombres DMT1.

Al comparar tabaquismo y sexo, se encontraron niveles de LEP significativamente más altos en participantes de sexo femenino con tabaquismo respecto al mismo sexo sin tabaquismo ($p=0.017$) y al sexo masculino con y sin tabaquismo ($p=0.002$, $p=0.005$ respectivamente), opuesto a los resultados de un estudio que reporta que la LEP aumentó significativamente en los 22 fumadores que dejar de fumar con éxito durante al menos 3 semanas (126).

Resultados

Al contrastar HTA y sexo, los valores de LEP en las mujeres con HTA fueron significativamente $>$ que:

- Hombres con HTA ($p=0.002$).
- Hombres sin HTA ($p=0.036$).

Los valores de LEP fueron significativamente $>$ en mujeres no hipertensas que:

- Hombres con HTA ($p=0.001$).
- Hombres sin HTA ($p=0.033$).

En cuanto a HTA y grupo, los pacientes sin HTA del GRC presentaron valores significativamente mayores respecto a los del GRP con HTA y a los del GRD sin HTA ($p=0.026$, $p=0.037$ respectivamente), lo cual contrasta con un estudio que reporta una relación positiva lineal y significativa entre la leptina en plasma y la presión arterial, en especial la sistólica con un valor p de 0.000 en pacientes jóvenes masculinos (127), y con otro reporte que indica también que a valores mayores de presión arterial sistólica y diastólica mayores valores de LEP (124).

Al comparar sexo y dislipidemia, los valores de LEP en plasma, fueron significativamente $>$ en el sexo femenino con dislipidemia que:

- Femenino sin dislipidemia ($p=0.020$).
- Masculino con dislipidemia ($p=0.002$).
- Masculino sin dislipidemia ($p=0.000$).

Al contrastar grupo y dislipidemia:

Los valores de LEP plasmática fueron significativamente $>$ en el GRC con dislipidemia que:

- GRC sin dislipidemia ($p=0.000$).
- GRP con dislipidemia ($p=0.003$).
- GRP sin dislipidemia ($p=0.007$).

- GRD con dislipidemia (p=0.001).
- GRD sin dislipidemia (p=0.007).

Los resultados indican que los pacientes con dislipidemia presentan valores más altos en el GRC, lo que muestra que los valores de LEP no presentan una tendencia a ser más altos en los participantes de los grupos de las patologías con dislipidemia.

Al tener en cuenta las comorbilidades oculares, para glaucoma y sexo, se encontraron valores más altos de LEP en el sexo femenino con glaucoma, frente al masculino con y sin glaucoma (p=0.033; p=0.008 respectivamente). Comparando glaucoma y grupo, los valores de LEP son significativamente mayores en el GRC sin glaucoma frente al GRP y GRD sin glaucoma (p=0.007; p=0.046 respectivamente).

Al referirnos a catarata y sexo, los valores de LEP fueron significativamente > en el sexo femenino sin catarata que:

- Masculino con catarata (p=0.001).
- Masculino sin catarata (p=0.002).

Los valores de LEP fueron significativamente > en el sexo femenino con catarata que:

- masculino con catarata (p=0.022).
- Masculino sin catarata (p=0.041).

Los resultados muestran valores más altos de la molécula en el sexo femenino, lo que sugiere que la presencia de catarata no modifica los niveles de la molécula.

Al tener en cuenta otras determinaciones en plasma, al comparar los valores de referencia de glucosa y sexo, se encontraron valores significativamente más altos de LEP en participantes con niveles dentro del rango normal de glucosa del sexo femenino respecto a niveles en el mismo rango del sexo masculino (p=0.017), lo que indica que en el presente estudio las

mujeres con valores altos de glucosa presentan valores más altos de esta molécula en plasma que los hombres con la misma condición clínica.

Teniendo en cuenta los valores de referencia de TG y sexo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de LEP entre el sexo femenino al comparar con el masculino con valores de TG bajos ($p=0.027$). Al comparar valores de LDL y grupo, se encontraron diferencias significativas de los niveles de LEP entre los valores altos de LDL del GRC respecto a los valores normales de LDL del mismo grupo y altos de LDL del GRD ($p=0.043$, $p=0.016$ respectivamente).

Un estudio en pacientes diabéticos tipo 2 comparado con controles reportó niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos y C-LDL significativamente más altos que en los controles, por el contrario, se reportó los niveles de C-HDL significativamente menores respecto a los controles (121).

Al comparar los niveles de LEP por grupos de estudio, edad y sexo, la tabla 12 muestra que, para la LEP, el grupo de 40-59 años del GRC tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en mujeres ($p=0.004$), el sexo femenino de 40-59 años del GRC presentó valores de LEP significativamente más altos frente a GRP y GRD del mismo sexo (0.016, 0.041 respectivamente). Letras iguales no presentan diferencia estadística significativa. Un estudio realizado en población española, con datos procedentes del Estudio Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España estableció los niveles medios de leptina según grupos de edad y sexo, los valores mayores se encontraron en mujeres en edades > de 60 años (60-69 años 56.56 ± 2.06 ng/mL; 69-79 años, 26.56 ± 0.97 ng/mL y ≥ 80 años 25.55 ± 2.06 ng/mL). Estos datos difieren del presente estudio donde el grupo de > de 60 años obtuvo niveles menores de leptina, sin embargo, los valores promedio de las mujeres entre 20 y 40 años son parecidos a los obtenidos por el estudio en población

española (< 20 años, 20.13 ± 1.24 ; 20-29 años, 19.27 ± 0.61 ; 30-39 años, 17.58 ± 0.55). Para los hombres, los valores del presente estudio difieren en todos los grupos de edad al compararlos con los de la población española (54).

Al realizar correlaciones con la prueba de Spearman, en el GRC, se encontró en sexo masculino:

- Alta negativa entre LEP en plasma y HDL ($\rho = -0.700$, $p = 0.036$).

Por su parte, el GRP mostró en sexo femenino correlación:

- Alta positiva entre el valor de LEP en plasma y HDL ($\rho = 0.635$, $p = 0.015$).
- Moderada positiva entre LEP y CLU en plasma ($\rho = 0.479$, $p = 0.016$).

El GRP en el sexo masculino, correlación:

- Alta positiva de LEP en plasma con IMC ($\rho = 0.579$, $p = 0.005$).

En el GRD, en sexo masculino, correlación:

- Moderada negativa de LEP en plasma con LDL ($\rho = 0.498$, $p = 0.016$).
- Moderada positiva de LEP en plasma con ET-1 en lágrima ($\rho = 0.422$, $p = 0.045$).

Bandaru (2011), refiere una correlación positiva entre LEP y DM, aun después de realizar los ajustes de edad, sexo, etnia, educación, tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión y colesterol en suero; sin embargo, al realizar el ajuste para IMC, la asociación desapareció por completo, lo que sugiere que la asociación LEP-DM puede explicarse como de confusión debido al IMC (128).

5.4.2.2. Endotelina -1

El nivel medio de ET-1 en plasma para toda la población fue 0.96 ± 0.08 pg/mL, en sexo femenino 0.914 ± 0.10 pg/mL y en sexo masculino 1.07 ± 0.15 pg/mL. El GRD (1.11 ± 0.11) obtuvo los valores medios más altos de ET-1 con valores similares en el sexo femenino y masculino, seguido del GRC (0.96 ± 0.08) con valores más altos en el sexo masculino y del

GRP (0.92 ± 0.10) también con valores similares en ambos sexos (ver figura 10). Al comparar la ET-1 en plasma entre los grupos de estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.098$) obtenido con el test de Kruskal-Wallis. Aunque no se observaron diferencias significativas en ET-1 en plasma entre los grupos de estudio, los niveles de ET-1 tienden a ser mayores en el GRD. Se ha sugerido el papel de la ET-1 en la formación de ateromas, vasoconstricción retinal y riesgo cardiovascular, lo cual es más frecuente en hombres, en especial a mayor edad. Aunque los valores en el GRP son similares a los del control, los resultados descritos están en oposición a un reporte de investigación que muestra valores de ET-1 en plasma significativamente menores en los pacientes con RP respecto a los controles (129). También, los resultados están en oposición al estudio realizado por Cellini et al, quienes reportan valores significativamente mayores en el grupo de RP (78).

Al cotejar sexo, se encontraron diferencias significativas entre los niveles de ET-1 del sexo femenino y masculino ($p=0.024$). Al contrastar sexo y grupo al tiempo, se obtuvieron valores significativamente más altos de ET-1 para el GRP de sexo masculino frente al femenino del mismo grupo ($p=0.036$). Al comparar sexo y edad, se encontraron valores significativamente más altos en el grupo de > 60 años masculino frente al mismo sexo de 10-39 años y al grupo de 40-59 años del sexo femenino ($p=0.013$; $p=0.011$ respectivamente). Los resultados descritos están acorde con un estudio que sugiere niveles más altos de ET-1 en hombres respecto a mujeres, refiriendo que la diferencia puede deberse a la mediación de hormonas sexuales (130).

Al comparar las categorías de IMC, se presentaron valores de ET-1 significativamente mayores en obesidad frente a peso normal y sobrepeso ($p=0.015$, $p=0.009$).

Al contrastar sexo e IMC, los valores de ET-1 fueron significativamente $>$ en el sexo masculino con obesidad, que:

- Sexo masculino con peso normal ($p=0.004$).
- Sexo masculino con sobrepeso ($p=0.005$).
- Sexo femenino con peso normal ($p=0.030$).
- Sexo femenino con sobrepeso ($p=0.001$).
- Sexo femenino con obesidad ($p=0.040$).

Cuando se establece comparación de grupo e IMC, se encontraron valores significativamente $>$ en el GRC con obesidad que:

- GRC con peso normal ($p=0.005$).
- GRC con sobrepeso ($p=0.040$).
- GRP con peso normal ($p=0.011$).
- GRP con sobrepeso ($p=0.019$).
- GRP con obesidad ($p=0.029$).
- GRD con peso normal ($p=0.016$).
- GRD con sobrepeso ($p=0.006$).

De acuerdo con lo anterior, los participantes con obesidad del GRC presentaron niveles de ET-1 superiores frente a las demás clasificaciones de IMC de los otros grupos, sin embargo, esto no se presentó frente al grupo de diabéticos con obesidad. Curiosamente, se observaron diferencias significativas en el grupo control sin sedentarismo respecto al grupo de retinosis pigmentaria sin sedentarismo.

Al realizar las comparaciones relacionadas con comorbilidades teniendo en cuenta grupo y sedentarismo, los niveles de ET-1 fueron significativamente mayores en los participantes del GRC sin sedentarismo frente al GRP no sedentarios ($p=0.042$).

Resultados

Por su parte, en el contraste entre grupo e HTA, los valores fueron significativamente mayores en el GRC respecto a GRP con HTA ($p=0.049$), lo que indica que la HTA no genera aumento de esta molécula en la RP.

Al contrastar edad y sedentarismo, el grupo de > 60 años no sedentarios obtuvieron valores de ET-1 significativamente > que:

- Grupo de 40-59 años no sedentarios ($p=0.015$).
- Grupo 40-59 años sedentarios ($p=0.020$).

Respecto a edad e HTA, los valores de ET-1 se encontraron significativamente más altos en > 60 años respecto a 40-59 años no sedentarios ($p=0.015$).

En este grupo no se presentó asociación entre ET-1 y tabaquismo, contrario a un reporte acerca del tabaquismo que refiere que el consumo de tabaco induce menor síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina, lo que provoca el aumento de la vasoconstricción producida por la ET-1, lo cual lleva a la disfunción endotelial, que es la primera manifestación de enfermedad vascular. La disfunción endotelial favorece el depósito de C-LDL y la vasoconstricción y posteriormente el desarrollo de placas ateroscleróticas que pueden estar presentes en enfermedades con alteraciones vasculares (131).

Al tener en cuenta grupos de estudio, edad y sexo, la ET-1, el grupo de 40-59 años del GRP tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en hombres ($p=0.014$) como se observa en la tabla 12.

En correlaciones de Spearman, se encontró en GRC sexo masculino, correlación:

- Alta positiva de ET-1 en plasma y CLU en plasma ($\rho=0.664$; $p=0.026$).

En GRP sexo femenino, se encontró correlación:

- Alta negativa entre ET-1 en plasma y LEP en lágrima ($\rho=-0.571$, $p=0.033$).

Para GRD sexo masculino, la correlación fue:

- Moderada positiva entre ET-1 en plasma con edad ($\rho=0.445$; $p=0.020$).

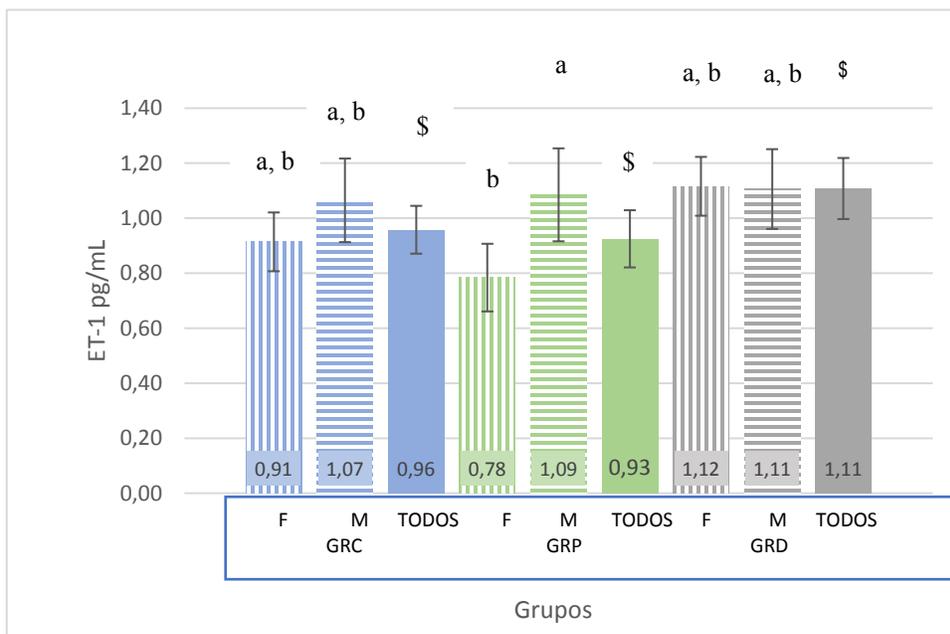


Figura 10. ET-1 en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, símbolos iguales no representan diferencias estadísticamente significativas: GRC (\$), GRP (\$) y GRD (\$) ($p=0.098$). Grupo y sexo fueron representados con letras, letras diferentes representan diferencia estadística significativa: GRP M (a) y GRP F (b) ($p=0.036$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

5.4.2.3. Clusterina (CLU)

El nivel medio de CLU en plasma para toda la población fue 679 ± 174 ng/mL, en sexo femenino 882 ± 237 ng/mL y en sexo masculino 201.2 ± 31.9 ng/mL. El GRC obtuvo los valores medios más altos de CLU en la población general, siendo mayores en el sexo femenino, seguido del GRP, siendo mayor en este caso en el sexo masculino; y del GRD, con valores más altos en el sexo femenino. Al comparar sexo y grupo con el test pos hoc de Fisher, los niveles de CLU en plasma para el GRC, sexo femenino, fueron significativamente mayores que en el sexo masculino del GRC y del GRD ($p=0.012$, $p=0.006$ respectivamente). Los resultados se muestran en la figura 11. Estos resultados están en oposición a los de un

Resultados

estudio que reportó niveles de concentración de CLU en suero en un grupo de personas sanas (grupo control) de $32.2 \pm 20.1 \mu\text{g/mL}$ ($32200 \pm 20100 \text{ ng/mL}$), y en el grupo de DM de $33.1 \pm 17.4 \mu\text{g/mL}$ ($33100 \pm 17400 \text{ ng/mL}$) (132), siendo los niveles de CLU en suero similares en el grupo control y en el grupo de DM, opuesto al presente estudio donde se encontraron niveles más bajos de CLU en el GRD.

El GRP y el GRD presentan los niveles de CLU plasmática significativamente reducidos con respecto al grupo control ($p=0.000$, $p=0.000$ respectivamente). Se sugiere en este último grupo que aún conserva la integridad celular, una protección contra la apoptosis celular por parte de la clusterina.

Estos resultados están en línea con lo reportado en un artículo de revisión de biomarcadores en retinopatía diabética, donde estudios refieren niveles mayores de CLU en los pacientes control al compararlos con los del grupo de retinopatía diabética (133,134), y en otro reporte que no encontró diferencias significativas en CLU en plasma al comparar controles y pacientes con DMT2 (135), y están en oposición a un reporte de investigación que evidenció que los niveles de CLU en plasma estuvieron elevados en pacientes de sexo masculino con DMT2 respecto a los del grupo control en población Árabe (136). Otro reporte refiere niveles elevados de CLU en plasma en pacientes pre diabéticos así como en diabéticos, siendo sugestivo que pueden haber cambios sensitivos en la CLU en plasma relacionada con funciones metabólicas (137). También en oposición, otro estudio refiere valores significativamente mayores de CLU en plasma en hombres que en mujeres (82).

Para sexo y edad, se encontraron diferencias significativamente más altas en el grupo de 40-59 años femenino frente al mismo grupo de edad masculino ($p=0.011$) como se puede observar en la tabla 12. Así mismo, para sexo y grupo, se encontraron niveles significativamente mayores en 40-59 años del GRC frente a > 60 años de GRD ($p=0.005$).

En concordancia con los valores obtenidos de CLU en este estudio según grupos de edad, donde los valores fueron más bajos en el grupo control de > de 60 años, seguido del grupo de 10-39 años y más altos en el de 40-59 años, un estudio reveló que los niveles de CLU en plasma son mayores en grupos de edad de 90-99 años en personas aparentemente sanas, seguidos del grupo de 60-75 años, el grupo de 20-50 años tuvo los niveles más bajos de esta molécula en plasma (138).

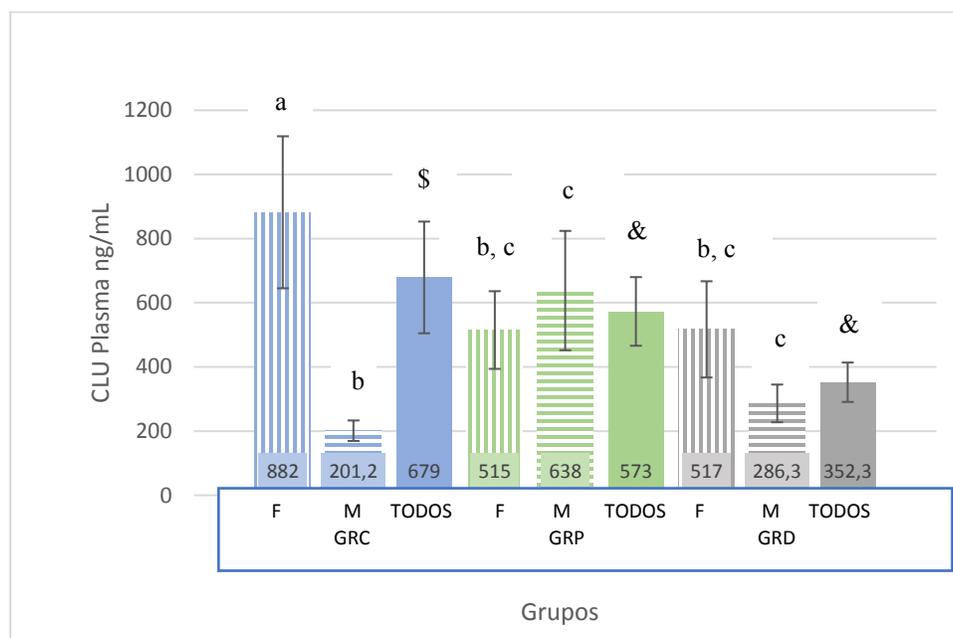


Figura 11. Clusterina en plasma sanguíneo en grupos de estudio, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test post hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si estos son diferentes representan diferencias significativas entre grupos: GRC (\$), GRP (&) y GRD (&) ($p=0.000$). Grupo y sexo fueron representados con letras, si son diferentes representan diferencias significativas: F GRC (a) Vs F GRP (b, c) ($p=0.000$) y vs F GRD (b, c) ($p=0.000$); F GRC (a) vs M GRC (b), M GRP (c) y M GRD (c) ($p=0.008$; $p=0.000$; $p=0.000$); M GRC (b) vs M GRP (c) y M GRD (c) ($p=0.010$; $p=0.005$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

Al comparar sexo e IMC:

Los valores de CLU en plasma en sexo femenino con obesidad fueron significativamente > que:

- Sexo femenino con peso normal ($p=0.002$).
- Sexo femenino con sobrepeso ($p=0.002$).

Resultados

- Sexo masculino peso normal ($p=0.000$).
- Sexo masculino con sobrepeso ($p=0.000$).
- Sexo masculino con obesidad ($p=0.008$).

En cuanto a grupo e IMC, el GRC con obesidad obtuvo valores de CLU significativamente > que:

- GRC con peso normal ($p=0.000$).
- GRC con sobrepeso ($p=0.000$).
- GRP normal ($p=0.000$).
- GRP sobrepeso ($p=0.000$).
- GRP obesidad ($p=0.000$).
- GRD con peso normal ($p=0.000$).
- GRD con sobrepeso ($p=0.000$).
- GRD obesidad ($p=0.000$).

Los resultados muestran que en el grupo de estudio control la obesidad y el sobrepeso son factores asociados a valores altos de CLU en plasma, lo cual está en oposición a un estudio realizado en pacientes con obesidad donde los niveles en plasma de CLU no presentaron diferencias con los niveles de los controles (139).

En cuanto a los niveles medios de CLU con factores de riesgo y comorbilidades, al comparar sexo y sedentarismo, se obtuvo valores significativamente más altos de CLU en el sexo femenino no sedentario frente al mismo sexo con sedentarismo ($p=0.005$).

Para grupo y dislipidemia, se obtuvo niveles medios de CLU significativamente mayores en el GRC con dislipidemia respecto al GRC sin dislipidemia ($p=0.022$).

Al comparar grupo con las categorías de referencia de TG (nivel bajo hasta 150mg/dL, nivel dudoso 150-199 mg/dL, nivel alto 200-499 mg/dL muy alto, > 500mg/dL), los valores de CLU en plasma fueron significativamente > entre el GRC con valores altos de TG que:

- GRC con valores dudosos de TG ($p=0.033$).
- GRD con valores altos de TG ($p= 0.040$).

Así mismo, al contrastar edad y referencias de TG, se encontraron valores significativamente más altos de CLU en el grupo de 40-59 años con valores altos, frente al mismo grupo de edad con valores dudosos ($p=0.046$).

En el contraste de grupo y valores de los niveles de LDL se encontraron valores significativamente mayores de CLU en GRC con valores altos de LDL frente al mismo grupo con valores normales de LDL ($p=0.050$). En la comparación de edad y valores de referencia de LDL, hay valores significativamente mayores de CLU en el grupo de 10-49 con LDL alto frente a la misma edad con rango normal ($p=0.042$).

Los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas entre pacientes fumadores y no fumadores, en contraposición a un reporte que evidenció diferencias significativas en los niveles de CLU con valores mayores en fumadores, respecto a no fumadores (82).

Para la CLU, comparando grupos de estudio, edad y sexo, el grupo de 40-59 años del GRC tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en sexo femenino ($p=0.004$). El sexo femenino de 40-59 años del GRC presentaron valores de CLU significativamente más altos frente a GRP y GRD del mismo sexo y edad ($p=0.003$, $p=0.031$ respectivamente) como se observa en la tabla 12.

En cuanto a correlaciones, en la molécula de CLU plasmática, en GRC sexo masculino, el presente estudio encontró correlación:

Resultados

- Alta positiva con edad ($\rho=0.620$; $p= 0.045$).
- Alta positiva de CLU en plasma con ET-1 en plasma ($\rho=0.664$; $p= 0.026$).

No se encontraron correlaciones en el GRP ni en el GRD para CLU en plasma.

Los resultados de este estudio, están en oposición a una referencia de investigación que refiere correlación positiva de los niveles de CLU en sexo femenino con el IMC, y con valores de LEP en plasma (82), también en oposición a un estudio que reporta valores de CLU en plasma con una correlación positiva con C-LDL y negativa de CLU con C-HDL (140) y en línea con los resultados de un estudio que refiere que no hay correlación entre la CLU sérica y el IMC (139). El actual proyecto de investigación no presenta correlaciones con la glucosa ni con C-LDL, en contraste con un reporte de correlación positiva de concentración de CLU y glucosa en sangre (132), y con un reporte de correlación positiva de CLU con C-LDL, especialmente en el grupo de mujeres (137). De igual forma, los resultados del actual estudio son opuestos a una investigación que evidenció correlación débil positiva con TG, C-LDL y CT (136), y están en línea con esta última investigación que no encontró la CLU significativamente asociada con niveles de glucosa (137).

Un estudio acerca de los cambios de la CLU con la edad, y la relación entre los niveles de CLU y cambios en parámetros bioquímicos, encontró que los niveles de colesterol, C-LDL y TG tuvieron valores mayores en pacientes de 80-89 años de edad; el C-HDL obtuvo el mayor valor en el grupo de 20-50 años, y la CLU obtuvo los valores más altos en el grupo de 90-99 años de edad y menores en el grupo de 20-50 años (138).

La tabla 12 muestra los valores medios de LEP, ET-1 y CLU en plasma en los tres grupos de estudio según rango de edad y sexo.

PLASMA	GRC			GRP			GRD		
	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO
Leptina ng/mL	19.79 ± 2.92 (n=37)	24.02 ± 3.20 (n=26)	9.79 ± 5.34 (n=11)	14.81 ± 2.36 (n= 47)	17.35 ± 3.54 (n=25)	11.92 ± 3.02 (n=22)	9.42 ± 1.73 (n=37)	12.18 ± 3.62 (n=10)	8.40 ± 1.95 (n=27)
De 10 -39 años	22.07 ± 3.27 (n=26)	22.97 ± 3.23 (n=21)	18.3 ± 11.11 (n=5)	14.13 ± 4.59 (n=20)	17.88 ± 8.29 (n=9)	11.06 ± 5.08 (n=11)	9.91 ± 4.37 (n=8)	19.83 ± 8.67 (n=3)	3.95 ± 2.69 (n=5)
40-59 años	18.47 ± 7.83 (n=8)	34.0 ± 11.2 (n=4)	2.96 ± 0.65 (n=4)	16.62 ± 2.70 (n=22)	16.60 ± 3.46 (n=15)	16.66 ± 4.49 (n=7)	12.10 ± 3.33 (n=14)	8.21 ± 2.57 (n=4)	13.66 ± 4.54 (n=10)
> 60 años	3.55 ± 1.30 (n=3)	6.11 (n=1)	2.26 ± 0.31 (n=2)	9.52 ± 4.86 (n=5)	23.71 (n=1)	5.98 ± 4.30 (n=4)	6.65 ± 1.78 (n=15)	9.80 ± 8.12 (n=3)	5.86 ± 1.32 (n=12)
ET-1 pg/mL	0.958 ± 0.080 (n=37)	0.914 ± 0.11 (n=26)	1.065 ± 0.15 (n=11)	0.70 ± 1.10 (n= 47)	0.784 ± 0.12 (n=25)	1.085 ± 0.17 (n=22)	1.10 ± 0.11 (n=36)	1.116 ± 0.11 (n=9)	1.106 ± 0.15 (n=27)
De 10 -39 años	0.923 ± 0.08 (n=26)	0.890 ± 0.07 (n=21)	1.045 ± 0.32 (n=5)	0.858 ± 0.11 (n=20)	1.033 ± 0.21 (n=9)	0.714 ± 0.08 (n=11)	0.955 ± 0.124 (n=8)	1.260 ± 0.09 (n=3)	0.771 ± 0.14 (n=5)
40-59 años	0.93 ± 0.31 (n=8)	0.923 ± 0.66 (n=4)	0.946 ± 0.13 (n=4)	0.898 ± 0.16 (n=22)	0.670 ± 0.15 (n=15)	1.388 ± 0.351 (n=7)	0.868 ± 0.11 (n=14)	0.837 ± 0.011 (n=4)	0.880 ± 0.15 (n=10)
> 60 años	1.333 ± 0.06 (n=3)	0.128 (n=1)	1.360 ± 0.11 (n=2)	1.311 ± 0.53 (n=5)	0.252 ± 0.00 (n=1)	1.576 ± 0.59 (n=4)	1.437 ± 0.23 (n=14)	1.456 ± 0.13 (n=2)	1.434 ± 0.27 (n=12)
Clusterina pg/mL	679 ± 174 (n=37)	882 ± 237 (n=26)	201.2 ± 31.9 (n=11)	573 ± 107 (n= 47)	515 ± 121 (n=25)	638 ± 186 (n=22)	352.3 ± 61.4 (n=35)	517 ± 150 (n=10)	286.3 ± 58.7 (n=25)
De 10 -39 años	590 ± 113 (n=26)	648 ± 130 (n=21)	138.5 ± 30.2 (n=5)	692 ± 209 (n=20)	637 ± 242 (n=9)	736 ± 335 (n=11)	425 ± 167 (n=8)	720 ± 370 (n=3)	248 ± 128.4 (n=5)
40-59 años	990 ± 737 (n=8)	1783 ± 1453 (n=4)	198.0 ± 41.8 (n=4)	402 ± 103 (n=22)	453 ± 143 (n=15)	294 ± 108 (n=7)	374.6 ± 96.5 (n=12)	597 ± 252 (n=4)	263.2 ± 55.0 (n=8)
> 60 años	625 ± 261 (n=3)	1147.5 (n=1)	364.19 ± 2.08 (n=2)	844 ± 324 (n=5)	353.07 ± 0.27 (n=1)	967 ± 387 (n=4)	295.7 ± 87.0 (n=15)	0.478 (n=3)	318 ± 108 (n=12)

Tabla 12. Leptina, ET-1 y clusterina en plasma comparada por sexo y grupos de edad Los datos se representan como media ± EEM. Diferencias significativas para LEP entre GRC F y M ($p=0.016$), y entre GRC M de 40-59 años vs GRP M ($p=0.016$) y GRD ($p= 0.041$). Para ET-1, diferencias significativas entre GRP y GRP M ($p= 0.014$). Para CLU, entre GRC F y M ($p= 0.004$) y entre GRC F de 40-59 años y GRP F ($p= 0.003$) y GRD F ($p= 0.031$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética.

5.4.2.4. Glucosa

Los niveles medios de glucosa en el GRD (160 ± 8.77 mg/dL) fueron significativamente más altos respecto al GRC (92 ± 1.73 mg/dL) y al GRP (123 ± 4.77 mg/dL) ($p=0.000$; $p=0.002$ respectivamente). La distribución de glucosa en los grupos de estudio fue estadísticamente significativa con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.000$). Los resultados se pueden observar en la figura 12.

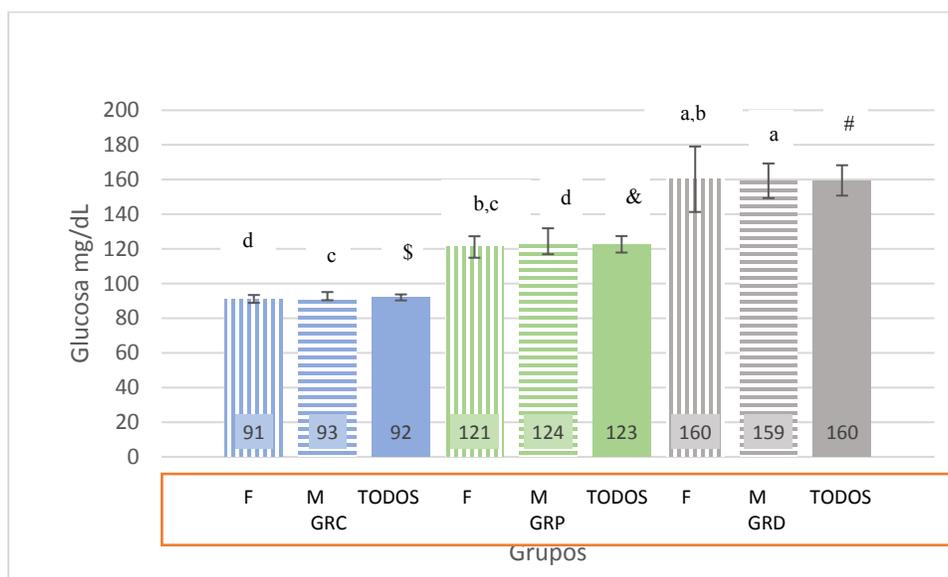


Figura 12. Glucosa en plasma, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (\$), GRP (&) y GRD (#) ($p= 0.000$). Sexo y grupo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: M de GRD (a) vs M GRC (c) y F GRC (d) ($p= 0.000$, $p= 0.000$ respectivamente); vs GRP F (b, c) y GRP M (d) ($p= 0.026$ y $p=0.004$ respectivamente). Valores significativamente más altos en GRP M (d) vs GRC M (c) ($p= 0.020$), y en GRD F (a, b) vs GRC F (d), GRC M (c) ($p= 0.001$; $p= 00.00$ y $p= 0.033$ respectivamente). Valores mayores en GRP M (d) vs GRP F (b, c) ($p=0.044$). GRC grupo control. GRP: grupo de retinosis pigmentaria. GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

Los valores de glucosa en el GRD fueron similares a los de un estudio que comparó grupos de pacientes diabéticos israelíes tratados en un hospital vs pacientes tratados en consulta particular oftalmológica, y encontró niveles medios de glucosa de 171 SD 72 vs. 149 SD 51 mg/dl, ($p=0.004$) (141); y similares a los de un estudio que comparó grupos de pacientes diabéticos españoles con RD y sin RD, y encontró niveles medios de glucosa de 149.6 SD 55 vs. 142.2 SD 38.8 mg/dl, $p > 0.05$ (142).

El análisis multivariado, al comparar grupo y sexo al tiempo mostró los niveles medios de glucosa en plasma significativamente menores en el GRD masculino que:

- GRC Femenino ($p=0.000$).
- GRC masculino del GRC ($p=0.000$).
- GRP femenino ($p=0.0026$).
- GRP masculino ($p=0.004$).

También, se obtuvieron valores de glucosa plasmática significativamente $>$ en el sexo femenino de GRD que:

- GRC femenino ($p=0.001$).
- GRC masculino ($p=0.000$).
- GRP masculino del GRP ($p=0.033$).

Al analizar grupo y edad, los valores de glucosa fueron significativamente $>$ en el GRD de 40-59 años que:

- GRC de 10-39 ($p=0.017$).
- GRC de 40-59 ($p=0.000$).
- GRC de 60 años de edad ($p=0.000$).
- GRP 10-39 ($p=0.000$).
- GRP 40-59 ($p=0.000$).
- GRP $>$ de 60 años de edad ($p=0.008$).
- GRD $>$ de 60 años ($p=0.000$).

Al tener en cuenta factores de riesgo y comorbilidades, comparando edad y sedentarismo, los valores de glucosa fueron significativamente más altos en el grupo de edad de 40-59 años con sedentarismo frente a $>$ de 60 sin sedentarismo ($p=0.032$). Al analizar sexo y sedentarismo, los valores de glucosa fueron significativamente más altos en femenino

Resultados

sedentarios frente a masculino sedentarios ($p=0.024$). También, en grupo y sedentarismo, se encontraron valores significativamente más altos de glucosa en GRD con sedentarismo frente a GRC y a GRP con sedentarismo ($p=0.000$, $p=0.001$ respectivamente).

Al confrontar las categorías de glaucoma, se obtuvieron valores significativamente más altos de glucosa entre el grupo con y sin glaucoma ($p=0.009$). Con glaucoma y edad, valores significativamente más altos de glucosa en 40-59 años sin glaucoma frente a 10-39 y > de 60 sin glaucoma ($p=0.038$, $p=0.023$ respectivamente). Con glaucoma y sexo, los valores de glucosa fueron significativamente menores en femenino con glaucoma frente al mismo sexo sin glaucoma, y al masculino con glaucoma ($p=0.026$; $p=0.008$ respectivamente). Al comparar glaucoma y grupo, los valores de glucosa fueron significativamente más altos en GRD sin glaucoma frente al GRC y GRP sin glaucoma ($p=0.000$, $p=0.001$ respectivamente) y más altos en GRD sin glaucoma frente a GRD con glaucoma ($p=0.003$).

Al comparar edad y catarata, se encontraron valores significativamente más altos de glucosa en 40-59 años con catarata frente a la misma edad sin catarata ($p=0.003$).

Para las correlaciones de Spearman, los niveles de glucosa en GRC sexo femenino presentaron correlación:

- Alta negativa con CLU en lágrima, en sexo femenino ($\rho = -0.723$, $p = 0.002$)

En el GRP sexo femenino, una correlación:

- Alta positiva de glucosa con TG ($\rho = 0.505$, $p = 0.010$).
- Moderada negativa de glucosa con LDL ($\rho = -0.491$, $p = 0.015$).
- Alta negativa de glucosa con ET-1 en lágrima ($\rho = -0.531$, $p = 0.042$).

En el GRP sexo masculino, una correlación:

- Alta negativa de glucosa con LDL ($\rho = -0.706$, $p = 0.000$).

En el GRD sexo masculino, hubo correlación:

- Moderada negativa de glucosa con LDL ($\rho = -0.438$, $p = 0.037$).
- Alta positiva de glucosa con ET-1 en lágrima ($\rho = 0.592$, $p = 0.003$).

En la tabla 13 a continuación, se muestran los valores comparativos de glucosa según sexo y grupos de edad.

GLU mg/dL	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
	F n=21	M n=5	p valor	F n=4	M n=4	p valor	F n=1	M n=2	p valor
GRC	89.3 ± 2.58 (E)	95.6 ± 3.52 (D, E)	0.720	100.3 ± 3.75 (C, D, E)	88.5 ± 4.50 (D, E)	0.636	92.5 (B, C, D, E)	94 ± 2.0 (B, C, D, E)	0.973
GRP	F n=9	M n=11	p valor	F n=15	M n=7	p valor	F n=1	M n=4	p valor
	122 ± 10.8 (B, C, D)	122.6 ± 13.0 (B, C, D)	0.971	119.7 ± 8.29 (B, C, D)	122.4 ± 12.6 (B, C, D)	0.866	133.96 (A, B, C, D, E)	132.9 ± 4.29 (B, C, D)	0.079
GRD	F n=3	M n=5	p valor	F n=4	M n=10	p valor	F n=3	M n=12	p valor
	155.7 ± 34.1 (A, B)	145.2 ± 20.3 (B, C)	0.685	197.5 ± 31.0 (A)	189.8 ± 18.6 (A)	0.712	115.0 ± 17.2 (B, C, D, E)	139.7 ± 11.0 (B, C)	0.280

Tabla 13. Glucosa en plasma comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media ± EEM. No hubo diferencias significativas entre femenino y masculino en los rangos de edad, ni entre sexo y grupos. GRC; grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M masculino.

Se encontraron valores significativamente más altos de glucosa en el grupo de 10-39 años en sexo femenino de frente al femenino de GRC ($p = 0.022$), y en femenino de GRD vs GRC ($p = 0.030$), así como en el masculino de GRD vs GRC ($p = 0.028$). En el grupo de edad de 40-59 años valores significativamente mayores en: sexo femenino de GRD vs GRC ($p = 0.000$); y en femenino de GRD vs GRP ($p = 0.000$), y en masculino de GRD vs GRC ($p = 0.000$) y en el masculino de GRD vs GRP ($p = 0.000$).

5.4.2.5 Perfil lipídico

Colesterol total (CT)

La media de CT fue similar en los tres grupos, aunque ligeramente mayor en el GRP. Los niveles medios de CT para el GRC fue de 131 ± 3.58 mg/dL, para el GRP de 139 ± 3.95 mg/dL, y para GRD de 135 ± 2.86 mg/dL. Los valores medios de CT del presente estudio en

el GRD fueron más bajos que los encontrados en un estudio que comparó grupos de pacientes diabéticos israelíes tratados en un hospital vs pacientes diabéticos tratados en consulta oftalmológica particular que encontró niveles medios de colesterol de 181 SD 36 mg/dL y 179 SD 37 mg/dl (141).

El CT en los grupos de estudio no tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.157$), con el test de Kruskal-Wallis, lo que indica que el CT no presenta variación derivada por la presencia de RP o de RD. No hubo diferencias significativas entre los grupos con el test pos hoc de Fisher, en concordancia con un estudio que comparó hombres saudí diabéticos y no diabéticos sin encontrar diferencias entre los grupos (117).

Los resultados se pueden observar en la figura 13.

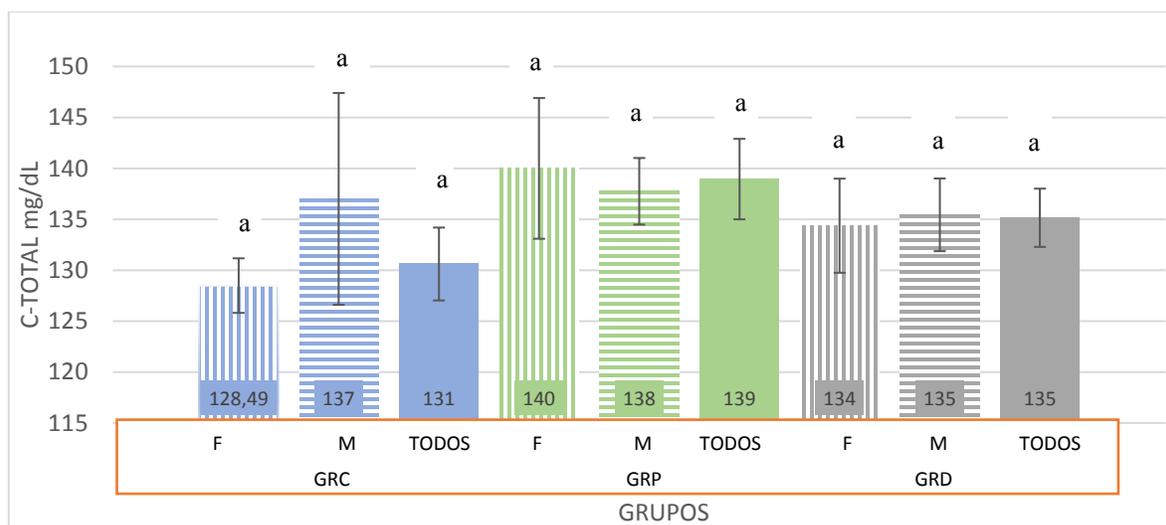


Figura 13. CT en plasma, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos se representaron con símbolos, sexo y grupo con letras: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0.157$) ni entre sexo y grupos. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria, GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

Al comparar IMC y grupo de estudio al tiempo, se observó que los niveles de CT fueron significativamente mayores en el GRP con peso normal que en el GRC con sobrepeso

($p=0.033$), y que los del GRP con sobrepeso ($p=0.020$), lo que indica que los valores de CT en el presente estudio podrían estar más altos en el GRP con IMC clasificado como normal.

Al comparar edad y sedentarismo, se encontraron niveles de CT más altos en el grupo de 40-59 años frente a $>$ de 60 ambos sin sedentarismo ($p=0.030$). En grupo y sedentarismo, los valores de CT fueron más altos en GRP vs control ambos con sedentarismo ($p=0.043$).

En la prueba de correlaciones de Spearman, en el GRC femenino, se obtuvo correlación de los niveles de CT:

- Alta positiva con LDL ($\rho=0.824$, $p=0.000$).

En GRC sexo masculino, hubo correlación:

- Alta positiva de CT con LDL ($\rho=0.881$, $p=0.004$)
- Alta negativa de CT con proteína en lágrima ($\rho= -0.90.24$, $p=0.037$).

Para GRP sexo femenino, la correlación fue:

- Alta negativa de CT con IMC ($\rho= -0.514$, $p=0.010$).
- Alta positiva de CT con LDL ($\rho=0.817$, $p=0.000$).

Para GRP sexo masculino, una correlación:

- Alta positiva de CT con LDL ($\rho=0.743$, $p=0.000$).

En el GRD sexo femenino, se presentó correlación:

- Alta positiva de CT con LDL ($\rho=0.962$, $p=0.000$).

En el GRD masculino, hubo correlación:

- Alta positiva de CT con LDL ($\rho=0.566$, $p=0.005$).

Para GRD masculino, la correlación fue:

- Moderada negativa de CT con edad ($\rho= - 0.418$, $p=0.030$).

En la tabla 14, se muestran los valores comparativos de CT según sexo y grupos de edad.

CT mg/dL	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
	F n=21	M n=5	p valor	F n=4	M n=5	p valor	F n=1	M n=2	p valor
GRC	127.54± 2.58 (A)	144.5 ± 16.8 (A)	0.361	130.9± 12.0 (A)	138.5± 20.1 (A)	0.525	139.04 (A)	115.13± 4.61 (A)	0.505
GRP	F n=9	M n=11	p valor	F n=14	M n=7	p valor	F n=1	M n=3	p valor
	136.81 ± 5.41 (A)	136.65 ± 3.27 (A)	0.577	142.9 ± 11.5 (A)	141.98 ± 7.11 (A)	0.885	128.57 (A)	131.93± 3.73 (A)	0.734
GRD	F n=3	M n=5	p valor	F n=4	M n=10	p valor	F n=3	M n=12	p valor
	137.22± 9.45 (A)	142.8 ± 11.4 (A)	0.484	137.37 ± 6.31 (A)	137.37 ± 6.31 (A)	0.540	127,29±7.98 (A)	130.77 ± 4.10 (A)	0.729

Tabla 14. Colesterol total en plasma comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media ± EEM. No hubo diferencias significativas entre femenino y masculino de los grupos ni entre grupos de edad y sexo. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

5.4.2.6 Colesterol HDL (C-HDL)

Los niveles medios de C-HDL del GRD (48 ± 0.72 mg/dL) fueron significativamente mayores que los del GRC (42 ± 1.24 mg/dL) ($p=0.005$) con el test de Fisher. Estos resultados son similares a un estudio que no encontró diferencias significativas entre el C-HDL de diabéticos vs un grupo de no diabéticos (117). Los niveles de C-HDL para el GRP fueron de 45 ± 0.99 mg/dL, el C-HDL en los grupos de estudio fue estadísticamente significativo con el test de Kruskal- Wallis ($p=0.001$). Los valores de C-HDL del GRD fueron similares a un estudio en participantes españoles que obtuvo niveles medios de C-HDL de 48.4 SD 12.2 vs. 49.1 SD 12.8 mg/dl en pacientes con DM y sin DM respectivamente (142) y similares respecto a un estudio que comparó grupos de pacientes con DMT2 con RD y sin RD, encontró niveles medios de HDL de 47 SD 10 vs. 50 SD 14 mg/dL (143). Los resultados se pueden observar en la figura 14.

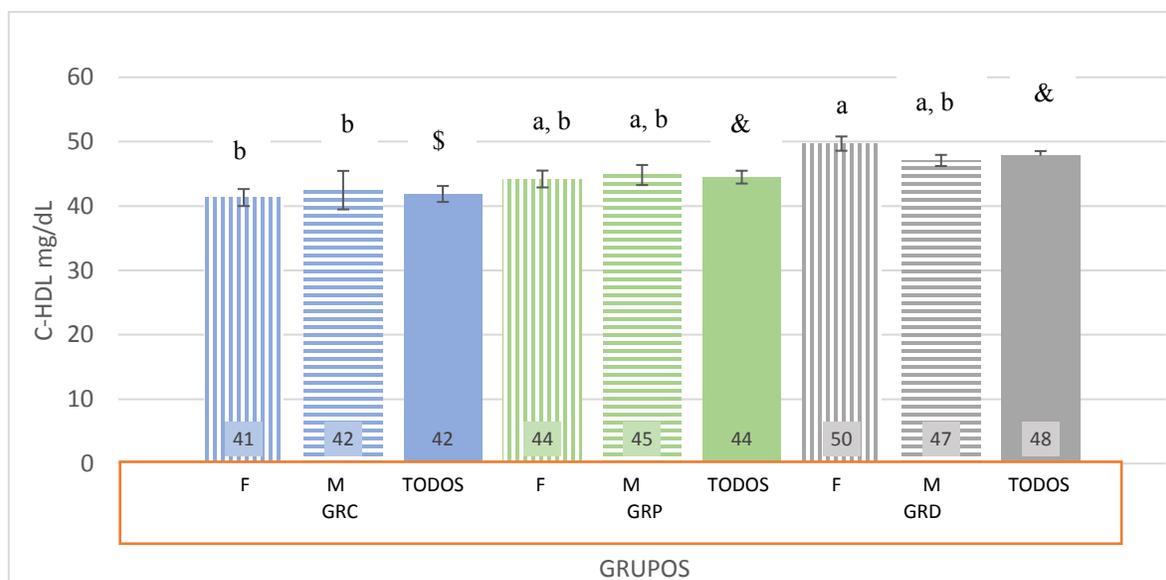


Figura 14. C-HDL en plasma por grupos de estudio. GRC: grupo control, GRP: grupo de Retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de Retinopatía diabética. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de Kruskal – Wallis, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (\$), GRP (&) y GRD (&)($p= 0.001$). Grupo y sexo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: diferencias significativas entre F GRD y F GRC ($p=0.019$) y respecto a M GRC ($p=0.004$).

Al comparar categorías de edad, se encuentran valores de C-HDL significativamente más altos en > 60 años respecto a 10-39 años ($p=0.033$). En la comparación de edad y sexo, se encontró valores significativamente más altos en el grupo masculino $>$ de 60 años con el mismo sexo de 10-39 años ($p=0.006$) y en el grupo masculino de 40-59 años frente al mismo sexo de 10-39 años ($p=0.029$).

Al comparar edad y grupos de estudio al tiempo, los niveles medios de C-HDL en plasma fueron significativamente menores en el de 10-39 del GRC que:

- 10-39 años del GRP ($p=0.002$).
- 10-39 años del GRD ($p=0.000$).
- 40-59 años del GRC ($p= 0.014$).
- 40-59 del GRP ($p=0.000$).
- 40-59 del GRD ($p=0.004$).

Resultados

- > 60 años del GRC (p= 0.018).
- > 60 años del GRP (p=0.000).
- > 60 años del GRD (p=0.001).

Al comparar grupo y sexo al tiempo se encuentran valores significativamente más altos de C-HDL en el femenino del GRD respecto al sexo femenino del GRC (p=0.019).

En cuanto a factores de riesgo y comorbilidades, en grupo y sedentarismo, se encontraron valores significativamente mayores de C-HDL en GRD con sedentarismo frente al mismo grupo sin sedentarismo (p=0.046).

En sexo y tabaquismo, los valores de C-HDL fueron significativamente mayores en femenino con tabaquismo frente a masculino sin tabaquismo (p=0.027), aunque se debe tener en cuenta que la n del sexo femenino con tabaquismo fue (n=1) y la del masculino (n=3).

En sexo e HTA, los valores significativamente más altos estuvieron en el femenino con HTA (n=5) frente al mismo sexo sin HTA (n=53) (p=0.048).

En la prueba de correlaciones de Spearman, en el GRC sexo femenino hubo correlación:

- Alta negativa entre C-HDL y LDL (rho= -0.639, p=0.001).

GRC, sexo masculino la correlación fue:

- Alta positiva de C-HDL con edad (rho= 0.745, p=0.021).
- Alta negativa de C-HDL con LEP en plasma (rho= -0.700, p=0.036).

Para el GRP sexo femenino, se presentó correlación:

- Alta positiva de C-HDL con LEP lágrima (rho= 0.635, p=0.015).

En GRD, sexo masculino

- Moderada negativa de C-HDL con LDL (rho= -0.483, p=0.020).
- Moderada positiva de C-HDL con proteína en plasma (R= 0.445, p=0.033).

En la tabla 15, se muestran los valores comparativos de C-HDL según sexo y grupos de edad.

C-HDL mg/dL	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
	F n=19	M n=3	p valor	F n=4	M n=4	p valor	F n=1	M n=2	p valor
GRC	41.11± 1.67 (A, B)	32.33± 2.17 (C)	0.024	41.66±0.66 (A, B, C)	46.32± 3.25 (A, B)	0.289	43.92 (A, B, C)	50.0±2.0 (A, B)	0.423
GRP	43.84± 1.34 (A, B)	44.54± 2.48 (A, B)	0.801	43.90± 1.99 (A, B)	43.43± 2.74 (A, B)	0.868	52.00 (A, B)	48.02± 2.37 (A)	0.565
GRD	51.50± 3.50 (A)	46.41± 2.49 (A, B)	0.343	50.25± 1.03 (A)	48.57± 1.91 (A)	0.665	F (p=) n=3 47.76±2.31 (A, B)	M n=12 46.45± 1.03 (A)	p valor 0.742

Tabla 15. HDL en plasma comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media \pm EEM. El grupo de 10-39 años del GRC tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en sexo femenino ($p=0.024$). Se encontraron valores significativamente más altos de C-HDL en el grupo de 10-39 años en F GRD Vs F GRC ($p=0.026$); en el M GRD Vs M GRC ($p=0.004$) y en M GRP Vs M GRC ($p=0.003$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

5.4.2.7 Triglicéridos (TG)

Los niveles medios de TG fueron significativamente mayores en el GRD (199 ± 10.8 mg/dL) frente a GRC (159 ± 5.81 mg/dL) ($p=0.025$) y que en el GRP (170 ± 5.56 mg/dL) ($p=0.048$) con el test de Fisher. Los niveles de TG en los grupos de estudio fueron estadísticamente significativos con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.004$). Los participantes del GRD presentaron valores más altos de TG, respecto a los del GRC y RGP según el comportamiento esperado. Los valores medios de TG del GRD obtenidos en los participantes del presente estudio fueron más altos frente a reportes de la literatura (119,141,142). Los resultados se muestran en la figura 15.

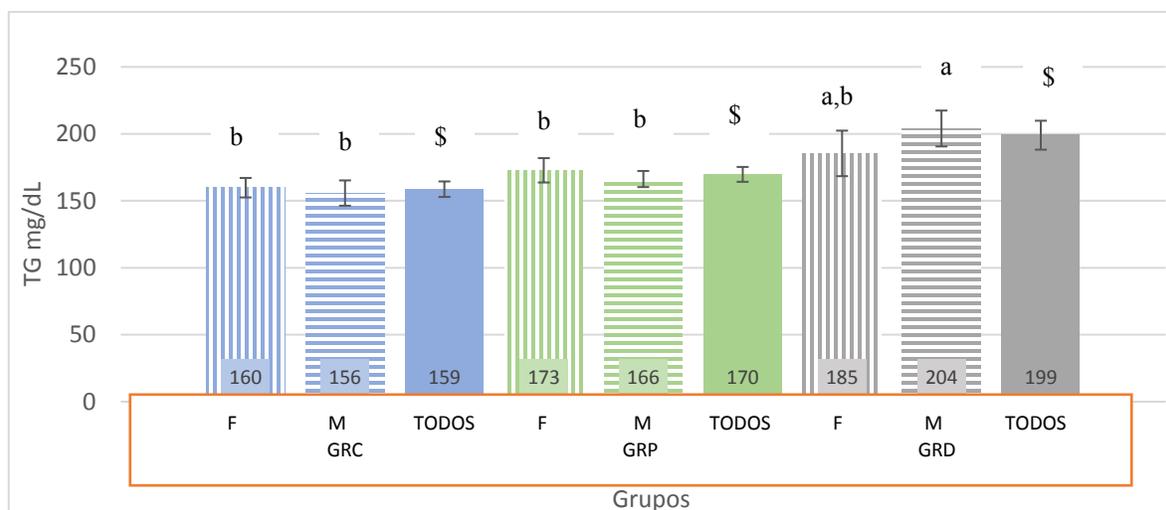


Figura 15. TG en plasma, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes representan diferencias significativas: GRC (\$), GRP (\$) y GRD (\$) ($p=0.004$). Sexo y grupo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRD M (a) vs GRC F (b) y GRC M (b) ($p=0.035$, $p=0.009$) y vs GRP F (b) y GRP M (b) ($p=0.04$, 0.011). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética.

Al comparar las categorías de edad, se obtuvo niveles significativamente mayores en los participantes de 40-59 años respecto a los de 10-39 años ($p=0.004$) y al de $>$ de 60 años ($p=0.036$). Al comparar edad y sexo, se encontraron valores significativamente más altos de TG en 40-59 años femenino frente al mismo sexo de 10-39 años ($p=0.007$). Al comparar edad y grupo, las diferencias significativas encontradas fueron en el grupo de 40-59 años frente al de 10-39 años y a $>$ de 60 años del GRD ($p=0.018$; $p=0.035$ respectivamente), y frente al GRP de 40-59 años ($p=0.007$).

Al realizar la comparación de sexo y grupo se obtuvieron valores significativamente mayores de TG en el GRD masculino frente al mismo sexo del GRC y del GRP ($p=0.009$, $p=0.011$ respectivamente).

Al confrontar las categorías de IMC, se encontraron diferencias significativas mayores de TG en obesidad respecto a peso normal ($p=0.033$).

Al contrastar IMC y grupo, los valores de TG fueron significativamente $>$ en GRC con obesidad que:

- GRC peso normal ($p=0.001$).
- GRC sobrepeso ($p=0.003$).
- GRP peso normal ($p=0.006$).
- GRP sobrepeso ($p=0.012$).
- GRP obesidad ($p=0.004$).
- GRD con peso normal respecto a GRC peso normal ($p=0.022$).

Al analizar IMC y sexo, los valores de TG fueron significativamente mayores en el sexo masculino con obesidad frente al mismo sexo con peso normal ($p=0.042$); y en IMC y edad, los valores fueron significativamente más altos en $>$ de 60 años con obesidad frente a la misma edad con peso normal ($p=0.022$). Todos estos hallazgos siguen el comportamiento esperado.

Respecto a factores de riesgo y comorbilidades, en el análisis de grupo y sedentarismo, se encontraron valores mayores de TG en GRP vs GRC con sedentarismo ($p=0.031$), así mismo, en edad y sedentarismo, valores mayores en edades de 10-39 años frente a $>$ de 60 años con sedentarismo ($p=0.045$), y en 40-59 años frente a $>$ de 60 años con sedentarismo ($p=0.036$).

Respecto a grupo y dislipidemia, se presentaron valores significativamente más altos de TG en GRD con dislipidemia frente a GRD sin dislipidemia ($p=0.026$). En sexo y dislipidemia, los valores fueron significativamente más altos en el sexo masculino con dislipidemia respecto al mismo sexo sin el diagnóstico ($p=0.026$), y en edad y dislipidemia, valores significativamente mayores en 40-59 años frente a $>$ de 60 años con dislipidemia ($p=0.031$).

En grupo y glaucoma, los valores de TG fueron significativamente mayores en GRD con glaucoma respecto al mismo grupo sin glaucoma ($p=0.041$); en sexo y glaucoma, valores

Resultados

mayores en masculino con glaucoma frente a mismo sexo sin glaucoma ($p=0.006$), y en edad y glaucoma, valores significativamente más altos en 40-59 años frente a > 60 años con glaucoma ($p=0.036$).

En cuanto a las correlaciones, los TG tuvieron correlación en GRC, sexo femenino:

- Alta negativa de TG con proteína en plasma ($\rho = -0.510$, $p=0.008$).

En GRC sexo masculino, hubo correlación:

- Alta negativa de TG con edad ($\rho = -0.748$, $p=0.013$).

En GRP sexo femenino, la correlación de TG fue:

- Moderada negativa con proteína en plasma ($\rho = -0.412$, $p=0.041$).

En GRD sexo femenino, los TG tuvieron correlación:

- Alta negativa con proteína en lágrima ($\rho = -0.943$, $p=0.005$).

En GRD sexo masculino, hubo correlación:

- Alta negativa de TG con LDL ($\rho = -0.59$, $p=0.030$).

En la tabla 16 a continuación, se muestran los valores comparativos de TG según sexo y grupos de edad.

TG mg/dL	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
	F n=21	M n=5	p valor	F n=4	M n=3	p valor	F n=1	M n=2	p valor
GRC	149.8± 4.67 (E)	168.5±10.6 (B, C, D, E)	0.424	211.0 ±32.4 (A, B, C)	158.4±17.0 (B, C, D, E)	0.147	165.98 (A, B, C, D, E)	119.9± 17.9 (D, E)	0.426
GRP	F n=9	M n=11	p valor	F n=15	M n=7	p valor	F n=1	M n=4	p valor
	167.0± 13.2 (B, C, D, E)	161.11± 7.52 (C, D, E)	0.780	176.7± 13.2 (B, C, D, E)	178.7± 13.3 (B, C, D, E)	0.926	166.49 (A, B, C, D, E)	158.8± 10.9 (B, C, D, E)	0.885
GRD	F n=3	M n=5	p valor	F n=4	M n=10	p valor	F n=3	M n=12	p valor
	160.0± 9.70 (B, C, D, E)	185.8± 34.6 (A, B, C, D, E)	0.454	217.2± 36.2 (A, B)	228.9± 27.2 (A)	0.674	168.6± 22.3 (A, B, C, D, E)	190.8± 13.7 (A, B, C, D, E)	0.465

Tabla 16. TG en plasma comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media \pm EEM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad y sexo masculino y femenino. Se encontraron diferencias significativas con valores medios más altos de TG en edades de 40-59

años de GRD Vs GRC ($p=0.025$) y respecto a GRP ($p=0.032$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética. F: femenino, M: masculino.

5.4.2.8 Colesterol LDL (C-LDL)

El nivel medio de C-LDL del GRP (61 ± 3.52 mg/dL) fue mayor que los niveles del GRD (47 ± 3.28 mg/dL) ($p=0.006$). El nivel medio de C-LDL del GRC fue 54.0 ± 3.25 . Los niveles de C-LDL en los grupos de estudio fueron estadísticamente significativos obtenidos con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.012$). Los valores medios obtenidos en el presente estudio en GRD son de 3-4 veces más bajos respecto a otros estudios que reportan estos valores en participantes con DM (119,141), se afirma que valores altos de C-LDL pueden ser un factor de riesgo para desarrollar edema macular diabético y exudados duros retinales (95). Los resultados se muestran en la figura 16.

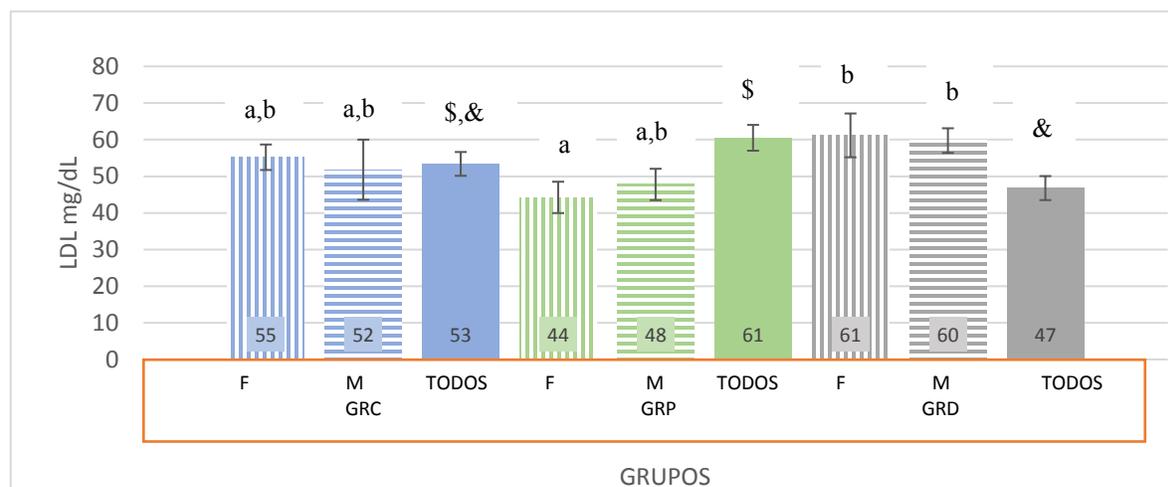


Figura 16. C-LDL en plasma, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (\$, &), GRP (\$) y GRD (&) GRP y GRD ($p=0.006$). Sexo y grupo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRP F (a) vs GRD F (b) y GRD M (b) ($p=0.042$; $p=0.031$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: femenino, M: masculino.

Al comparar edad y grupo, se encontraron valores significativamente más altos de C-LDL en 40-59 años de GRP respecto a la misma edad de GRD ($p=0.049$); en edad y sexo, los valores de C-LDL fueron más altos para 10-39 respecto a $>$ de 60 años de sexo masculino ($p=0.026$).

Resultados

Al comparar grupo y sexo, las concentraciones de C-LDL fueron significativamente más altas en GRP respecto a GRD de sexo femenino ($p=0.042$).

En cuanto a grupo e IMC al tiempo, los niveles medios de C-LDL fueron significativamente mayores en el peso normal del GRP respecto al GRD con el mismo peso ($p=0.015$).

Respecto a factores de riesgo, al comparar se obtuvieron valores significativamente más altos de C-LDL en el GRP que en el GRD con dislipidemia ($p=0.022$), y al comparar edad con sedentarismo, se encontraron valores significativamente mayores de C-LDL en el grupo de > de 60 años con sedentarismo respecto a la misma edad sin sedentarismo ($p=0.044$).

En correlaciones, para C-LDL, en el GRC sexo femenino se obtuvo:

- Alta positiva con CT ($\rho=0.824$, $p=0.000$).

En el GRP sexo femenino, la correlación obtenida fue:

- Alta positiva de C-LDL con CT ($\rho=0.817$, $p=0.000$).
- Moderada negativa de C-LDL con glucosa ($\rho= -0.491$, $p=0.015$).
- Moderada positiva de C-LDL con ET-1 en lágrima ($\rho=0.302$; $p=0.016$).

En GRP sexo masculino, hubo correlación:

- Alta positiva de C-LDL con CT ($\rho=0.743$, $p=0.000$).
- Alta negativa de C-LDL con glucosa ($\rho= -0.706$, $p=0.000$).

Para el GRD, sexo femenino la correlación obtenida fue:

- Alta positiva de C-LDL con CT ($\rho=0.962$, $p=0.000$).

En GRD, sexo masculino se obtuvo correlación:

- Alta negativa de C-LDL con TG ($\rho= -0.596$, $p=0.030$).
- Moderada negativa de C-LDL con HDL ($\rho= -0.483$, $p=0.020$).
- Moderada negativa de C-LDL con glucosa ($\rho= -0.438$, $p=0.037$).
- Moderada negativa de C-LDL con LEP plasma ($\rho= -0.498$, $p=0.016$).

En la tabla 17 a continuación, se muestran los valores comparativos de C-LDL según sexo y grupos de edad.

C-LDL	Rango de edad								
	10-39 años			40-59 años			> 60 años		
GRC	F n=19	M n=4	p valor	F n=4	M n=3	p valor	F n=1	M n=3	p valor
	56.57± 3.86 (A, B)	63.1± 12.56 (A, B)	0.628	47.0± 10.1 (A)	47.6± 18.7 (A, B)	0.972	61.91 (A, B)	41.14± 6.18 (A, B)	0.435
GRP	F n=9	M n=11	p valor	F n=14	M n=7	p valor	F n=1	M n=3	p valor
	59.57± 6.40 (A, B)	59.88± 4.14 (A, B)	0.974	63.48± 9.49 (A, B)	62.82± 7.75 (A, B)	0.948	43.27 (A, B)	52.10± 2.93 (A, B)	0.724
GRD	F n=2	M n=4	p valor	F n=4	M n=7	p valor	F n=3	M n=12	p valor
	46.63± 2.92 (A, B)	63.4± 18.6 (A, B)	0.269	43.86± 7.90 (A, B)	41.59± 6.79 (B)	0.867	45.81± 9.49 (A, B)	46.15±3.78 (A, B)	0.981

Tabla 17. C-LDL en plasma comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media \pm EEM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad y sexo, ni entre sexo y grupos. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética, F: Femenino, M Masculino.

5.5. Determinaciones en fluido lagrimal

5.5.1. Concentración total de proteína

La media de la concentración total de proteína en lágrima tuvo una tendencia a ser mayor en el GRC, seguida del GRD y del GRP (ver figura 17). No se encontraron diferencias significativas con el test de Kruskal-Wallis entre grupos ($p=0.578$). Con el test de Fisher, no se encontraron diferencias significativas entre grupo, sexo ni edad.

Se presentó alta correlación negativa de proteína en lágrima con TG en el GRC, sexo femenino ($\rho = -0.943$, $p=0.005$).

Al comparar categorías de IMC, los participantes con sobrepeso tuvieron niveles de proteína en lágrima significativamente mayores respecto al peso normal ($p=0.049$).

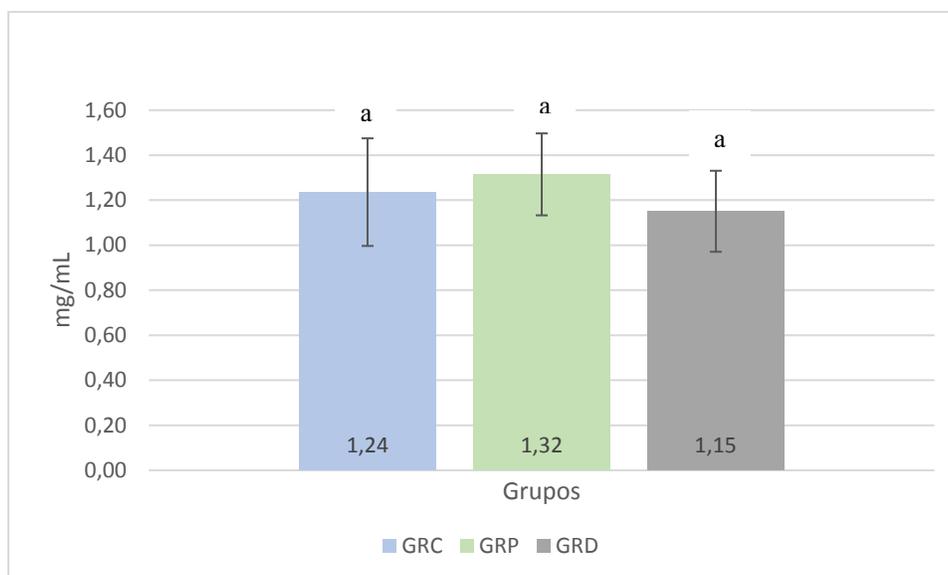


Figura 17. Concentración total de proteína en lágrima. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con letras, letras iguales no presentan diferencias significativas: GRC (a), GRP (a) y GRD (a) ($p=0.578$). GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; GRD: grupo de retinopatía diabética.

5.5.2. Determinaciones bioquímicas en lágrima

5.5.2.1. Leptina

Los niveles de LEP en lágrima en los grupos de estudio fueron estadísticamente significativos con el test de Kruskal-Wallis ($p=0.017$). Al comparar los grupos se encontraron diferencias significativas con valores mayores en el GRP respecto al GRC y GRD ($p=0.028$; $p=0.005$ respectivamente), lo anterior podría suceder dada la función protectora de la LEP frente a la apoptosis que se presenta en las células fotorreceptoras retinales en estos participantes (57). Un estudio de LEP en lágrima que midió los niveles con ELISA en pacientes con conjuntivitis alérgica (8.90 ± 1.81 en controles Vs 8.68 ± 1.70 pacientes), obtuvo valores mayores que los obtenidos en el presente estudio (0.189 ± 0.073)(58). Al comparar sexo y grupo, se encontraron valores estadísticamente más altos de LEP en el sexo femenino del GRP respecto al GRD masculino ($p=0.003$) y GRC masculino ($p=0.009$). Los resultados se pueden observar en la figura 18.

Al comparar edad y grupo, los participantes de 40-59 años del GRP obtuvieron valores de leptina estadísticamente > que:

- GRC 10-39 (p= 0.007).
- GRC 40-59 (p=0.000).
- GRC > 60 (p=0.003).
- GRD de 40-59 años (p=0.039).
- GRD > de 60 años (p=0.001)
- GRP en 10-39 años (p=0.002)
- GRP > 60 años (p= 0.001).

Al comparar las categorías de IMC, se encontraron valores significativamente más altos de LEP en obesidad respecto a peso normal y sobrepeso (p=0.000, p=0.000 respectivamente).

Para LEP, al comparar grupo de estudio, edad y sexo, no se obtuvieron diferencias significativas.

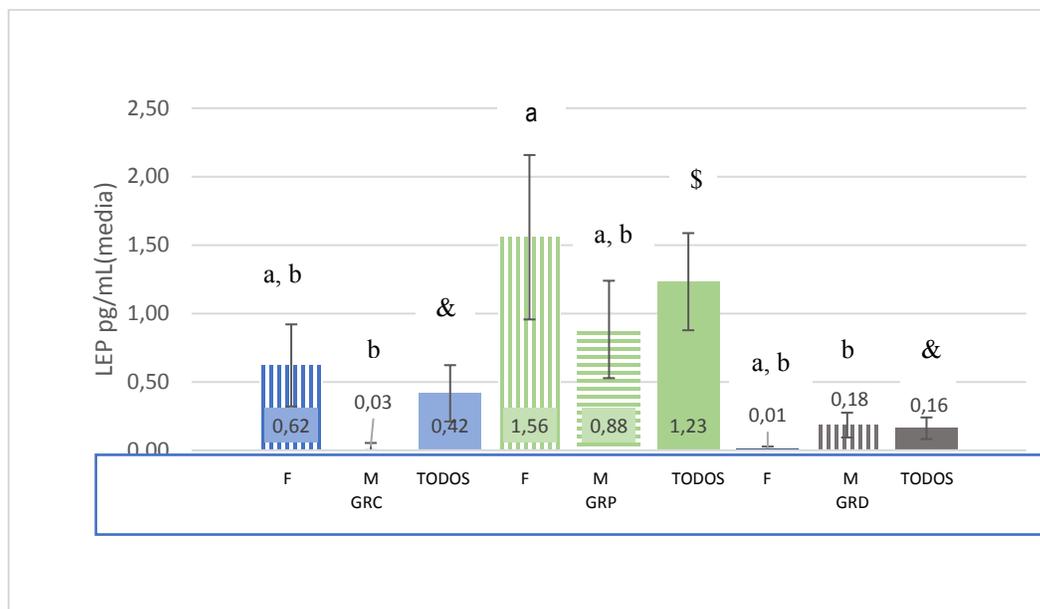


Figura 18. Leptina en lágrima, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA, seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (&), GRP (\$) y GRD (&) ($p=0.017$). Sexo y grupo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRP F (a) vs GRD M (b) ($p=0.028$) y GRC M (b) ($p=0.005$). GRC: grupo control ($n=23$ ojos), GRP: grupo de retinosis pigmentaria ($n=22$ ojos); y GRD: grupo de retinopatía diabética ($n=27$ ojos), F: femenino, m: masculino.

En las correlaciones de Spearman, se obtuvo en el GRP, sexo femenino:

- Alta negativa de LEP en lágrima con ET-1 en plasma ($\rho: -0.571, p=0.033$).

En GRD sexo masculino, la correlación fue:

- Alta positiva de LEP en lágrima con CLU en lágrima ($\rho: 0.608, p=0.016$).

No se presentaron correlaciones de LEP en lágrima en GRC.

5.5.2.2 Endotelina-1

Los niveles de ET-1 en lágrima en los grupos de estudio fueron estadísticamente significativos con el test de Kruskal- Wallis ($p=0.009$). Al comparar con el test de Fisher sexo y grupo al tiempo, se encontraron valores estadísticamente más altos en el GRC sexo masculino frente a GRC femenino, GRP masculino y femenino y GRD masculino ($p=0.011$,

$p=0.004$, $p=0.030$, $p=0.049$ respectivamente). En lágrima, los niveles ET-1 están disminuidos en los grupos de estudio respecto al grupo control. Se sugiere que el daño de los vasos retinales que se presenta en RP puede explicar los niveles bajos de ET-1 en lágrima. Los resultados se pueden observar en la figura 19.

Frente a las concentraciones de ET-1, al realizar comparaciones con factores de riesgo y comorbilidades, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

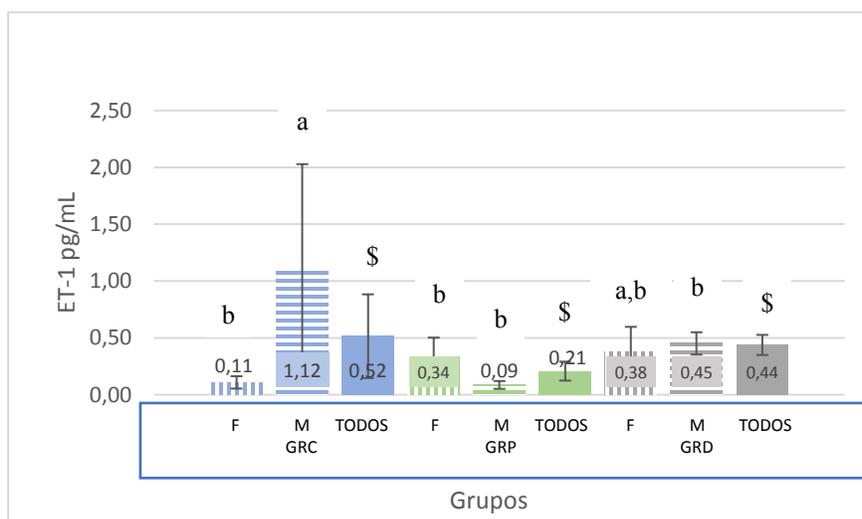


Figura 19. ET-1 en lágrima, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (\$) , GRP (\$) y GRD (\$) ($p= 0.009$). Sexo y grupo fueron representados con letras, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC M (a) vs GRC F (b) ($p=0.011$), vs GRP F (b) ($p=0.030$) y GRC M (b) ($p=0.004$), vs GRD M (b) ($p=0.049$). GRC: grupo control ($n=15$ ojos), GRP: grupo de retinosis pigmentaria ($n= 31$ ojos); y GRD: grupo de retinopatía diabética ($n=28$ ojos).

Se encontraron valores estadísticamente más altos de ET-1 en el GRC sexo masculino frente a GRC femenino, GRP masculino y GRD masculino ($p=0.011$, $p=0.004$, $p=0.049$ respectivamente).

Para ET-1, al establecer comparaciones de grupo de estudio, edad y sexo, el grupo de 10-39 años del GRC tuvo una diferencia estadísticamente significativa de ET-1 en lágrima entre hombres y mujeres, con valores mayores en hombres ($p=0.001$).

En las correlaciones de Spearman, la ET-1 en lágrima obtuvo en el GRP, sexo femenino:

- Alta negativa con glucosa ($\rho = -0.531$; $p = 0.042$).

Para el GRD masculino, la correlación de ET-1 en lágrima fue:

- Alta positiva con glucosa ($\rho = 0.592$; $p = 0.003$).
- Moderada positiva con LEP plasma ($\rho = 0.422$; $p = 0.045$).

No se obtuvieron correlaciones en el GRC.

5.5.2.3. Clusterina

La CLU en lágrima en los grupos de estudio no fue estadísticamente significativa con el test de Kruskal- Wallis ($p = 0.068$); Con el test pos hoc de Fisher no hubo diferencias significativas al comparar solamente las categorías de sexo y grupo. El valor normal de CLU en lágrima de humanos fue de ~ 30 ug/mL (30000 ng/mL), al compararlo con los datos obtenidos, en el presente estudio se encontraron valores más bajos en promedio (1278 ± 230 pg/mL) (87).

Al comparar las categorías de edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con valores más altos de CLU en lágrima en el grupo de 40-59 años frente al de 10-39 años de edad ($p = 0.039$). Los resultados se pueden observar en la figura 20.

Los valores de CLU en lágrima del GRP fueron significativamente mayores en hombres frente a mujeres en edades de 40-59 años del GRC ($p = 0.023$). Los niveles elevados de CLU en lágrima puede deberse al efecto protector de esta molécula como respuesta al estrés o a los procesos inflamatorios. Según lo revisado, no se reporta en artículos de investigación diferencias de CLU en lágrima relacionada con sexo y edad. Para CLU en lágrima, cuando se comparó grupos de estudio, edad y sexo, el grupo de 40-59 años del GRP tuvo una

diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres, con valores mayores en hombres ($p=0.021$).

Por otra parte, en lágrima los niveles de LEP y CLU están significativamente elevados en RP, y significativamente disminuidos los de ET-1 en lágrima. Se sugiere que el daño de los vasos retinales que se presenta en RP puede explicar los niveles bajos de esta molécula en lágrima. En RD, los niveles de LEP y CLU están reducidos en lágrima, lo que puede sugerir que el aumento de la respuesta inmunológica en esta patología, puede llevar a un incremento en la producción de citocinas con una función pro inflamatoria, que podría acompañarse con la acción de otras citocinas pro inflamatorias (144).

No se encontraron diferencias significativas de los niveles de CLU en lágrima, al establecer comparaciones con factores de riesgo y comorbilidades.

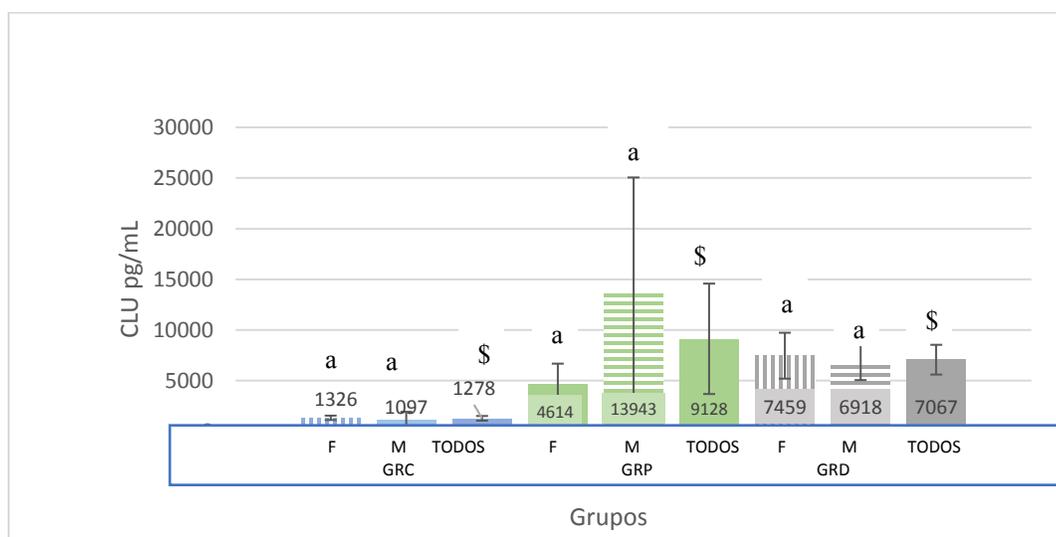


Figura 20. Clusterina en lágrima, distribución por sexo. Los datos se representan como media \pm EEM. Los resultados se analizaron con el test de ANOVA seguido del test pos hoc de Fisher. Los grupos fueron representados con símbolos, si son diferentes presentan diferencias significativas: GRC (\$), GRP (\$) y GRD (\$) ($p= 0.068$). Sexo y grupo fueron representados con letras, letras iguales no presentan diferencias significativas. GRC: grupo control ($n=19$ ojos), GRP: grupo de retinosis pigmentaria ($n= 31$ ojos); y GRD: grupo de retinopatía diabética ($n= 30$ ojos), F: femenino, M: masculino.

En las correlaciones de Spearman, la CLU en lágrima obtuvo en el GRC, sexo femenino:

Resultados

- Alta negativa con glucosa (ρ : -0.23, $p=0.002$).

En GRD sexo masculino, la correlación fue:

- Alta positiva de CLU en lágrima con LEP en lágrima (ρ : 0.608, $p=0.016$).

No se presentaron correlaciones de CLU en lágrima en el GRP.

Los valores obtenidos en lágrima se presentan de acuerdo con las absorbancias obtenidas en las determinaciones de ELISA sin realizar ajustes teniendo en cuenta la proteína total en lágrima obtenida para cada ojo de los pacientes.

La tabla 18 muestra los niveles medios de las tres moléculas en lágrima de acuerdo a sexo y los tres grupos de edad (Grupo 1: 10-39 años; grupo 2: 40-59 años; grupo 3: > 60 años).

Rango de edad	GRC			GRP			GRD		
	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	FEMENINO	MASCULINO
Leptina pg/mL	0.416 ± 0.206 (n=25)	0.620 ± 0.305 (n=15)	0.033 ± 0.03 (n=10)	1.23 ± 0.355 (n=27)	1.557 ± 0.601 (n=14)	0.883 ± 0.36 (n=13)	0.160 ± 0.08 (n=22)	0.013 ± 0.02 (n=3)	0.184±0.09 (n=19)
De 10 -39 años	0.660±0.38 (n=12)	0.720 ± 0.406 (n=11)	0.0 ± 0.00 (n=2)	0.530 ± 0.215 (n=12)	0.510 ± 0.262 (n=5)	0.54 ± 0.34 (n=7)	0.016 ± 0.02 (n=5)	No hay datos	0.016±0.02 (n=5)
40-59 años	0.196 ± 0.17 (n=7)	0.342 ± 0.29 (n=4)	0.0 ± 0.00 (n=4)	2.247± 0.737 (n=11)	2.13±0.99 (n=8)	2.55 ± 0.768 (n=3)	0.175 ± 0.14 (n=8)	0.0 ± 0.00 1.0 (n=13)	0.200±0.16 (n=7)
> 60 años	0.066 ± 0.07 (n=4)	0.00 (n=1)	0.066 ± 0.066 (n=4)	0.549 ± 0.549 (n=4)	2.19 (n=1)	0.00 ± 0.00 (n=3)	0.229 ± 0.15 (n=9)	0.02 ± 0.20 (n=2)	0.288±0.19 (n=7)
ET-1 pg/mL	0.515 ± 0.368 (n=15)	0.108 ± 0.054 (n=9)	1.124 ± 0.904 (n=6)	0.207 ± 0.083 (n=31)	0.337 ± 0.17 (n=15)	0.086± 0.034 (n=16)	0.437± 0.088 (n=28)	0.378 ± 0.22 (n=5)	0.451 ± 0.01 (n=23)
De 10 -39 años	0.599 ± 0.50 (n=11)	0,121 ± 0.06 (n=8)	1.87±1.87 (n=3)	0.323 ± 0.188 (n=13)	0.769 ± 0.98 (n=5)	0.023±0.065 (n=8)	0.385 ± 0.24 (n=7)	0.120 ± 0.12 (n=2)	0.491±0.33 (n=5)
40-59 años	0.128 ± 0.06 (n=3)	0.00 (n=1)	0.192 ± 0.002 (n=2)	0.112 ± 0.053 (n=14)	0.134 ± 0.08 (n=9)	0.072±0.072 (n=5)	0.562 ± 0.14 (n=11)	0.215 ± 0.14 (n=2)	0.639±0.15 (n=9)
> 60 años	0.750 (n=1)	No hay datos	0.75 (n=1)	0.165±0.101 (n=4)	0.00 (n=1)	0.220±0.119 (n=3)	0.339 ± 0.115 (n=10)	1.22 ± 0.00 (n=1)	0.24 ± 0.06 (n=9)
Clusterina pg/mL	1278 ± 230 (n=19)	1326 ± 217 (n=15)	1097± 821(n=4)	9128 ± 5450 (n=31)	4614 ± 2062 (n=16)	13943±11111 (n=15)	7067 ± 1470 (n=29)	7459 ± 2266 (n=8)	6918± 1869 (n=21)
De 10 -39 años	1309 ± 241 (n=18)	1369 ± 229 (n=14)	1096.60 ± 820.9 (n=4)	3493 ± 1386 (n=13)	3675 ± 2732 (n=6)	3337±1338 (n=7)	1392 ± 869 (n=7)	2514±1995 (n=3)	551 ± 319 (n=4)
40-59 años	725.23 (n=1)	725.23 ± 0.00 (n=1)	No hay datos	14341±10487 (n=16)	5178 ± 2959 (n=10)	29613±27910 (n=6)	11248 ± 3227 (n=9)	11710 ± 2263 (n=2)	11117 ± 4194 (n=7)
> 60 años	No hay datos	No hay datos	No hay datos	4055±3524 (n=2)	no datos	4055±3524 (n=2)	7228 ± 1947 (n=13)	95.70 ± 4663 (n=3)	6526 ± 2210 (n=10)

Tabla 18. Leptina, ET-1 y clusterina en lágrima comparada por sexo y grupos de edad. Los datos se representan como media ± EEM. GRC: grupo control, GRP: grupo de retinosis pigmentaria; y GRD: grupo de retinopatía diabética. Para LEP, no hubo diferencias significativas entre F y M, ni entre grupos. Para ET-1, se encontraron diferencias significativas entre GRC F y M de 10-39 años ($p=0.001$). Para CLU, diferencias significativas entre GRC F y M de 40-59 años ($p=0.023$).

5.6 Agudeza visual

Se evaluó el dato de la AV sin corrección en el GRP en 15 pacientes. Para GRD, se revisaron 12 pacientes del total. En el grupo estudiado, en el GRP fue más frecuente la disminución significativa de la función visual, con percepción luminosa y ceguera, y en el grupo de RD, la ceguera (ver tabla 19). Solo 1 de los pacientes del GRP tenía corrección óptica con una AV de 20/20 y uno del GRD con AV en OD 20/125 y en OI 20/40.

AV	20/20-20/25		20/30-20/70		20/100-20/400		Percepción luminosa		Ceguera		Total ojos evaluados	
	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%
GRP	2	6.7	4	13.3	0	0.0	6	23.3	18	60	30	100
GRD	3	14.3	5	23.8	1	4.8	1	0.0	11	52.4	21	100

Tabla 19. AV en GRP y en GRD. Los datos se presentan como frecuencia y porcentajes, calculados teniendo en cuenta el número total de ojos evaluados AV: agudeza visual. GRP: grupo retinosis pigmentaria. GRD: grupo retinopatía diabética, No: número.

En el presente estudio, la mayoría de los pacientes con RP, presentaron ceguera (60%), a diferencia de un estudio en 2011 (n=27) que refiere valores de agudeza visual entre 20/70 y 20/200 (145), y en línea con un estudio que refiere disminución en la AV en pacientes con RP en un 69.8%, pacientes con baja visión en un 24% y ceguera en un 41.7% (111). De acuerdo con esto, Pinazo-Durán et al., (2016) afirma que la RP es una de las primeras causas de ceguera hereditaria en el mundo, con pérdida de agudeza visual irreversible (114).

Respecto a la RD, el presente estudio tuvo un 52.4% de pacientes con ceguera, opuesto a un reporte de investigación que refiere que los valores de AV en RD dependen del estadio y los daños retinales y compara ojos diabéticos y no diabéticos encontrando AV de 20/20 a 20/200 en diabéticos y de 20/20 a 20/40 con su mejor corrección óptica (146).

5.7 Campo visual

Del total de pacientes de cada grupo (participantes GRP: 47, GRD:37) en GRP se realizó en 20 ojos, que corresponden a 10 pacientes y en GRD en 12 ojos que corresponden a 6 pacientes (ver tabla 20).

Uno de los pacientes del GRD (DMT1) con buena adherencia al tratamiento al momento de la toma de CV, presentó parámetros de normalidad en AO. Este resultado está en línea con un reporte que indica que la adherencia al tratamiento, con un apropiado control metabólico disminuye la incidencia y progresión de la RD (147). En GRP, se presentó el escotoma concéntrico o anular, con preservación de la visión central en algunos de los participantes evaluados del GRP. En la GRD las alteraciones de campo visual dependen de los cambios degenerativos retinales que se presentan en los grados de progresión de la retinopatía, un reporte de investigación indica que la pérdida de CV puede presentarse incluso antes que al paciente le sean detectados signos visibles de RD, por lo que pueden ser variables (148).

	CV normal		Escotomas en otras áreas		Escotoma anular		Pérdida total del CV		Total ojos evaluados	
	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%	No ojos	%
GRP	0	0.0	0	0.0	10	50.0	10	50.0	20	100
GRD	2	14.3	2	14.3	0	0.0	8	66.6	12	100

Tabla 20. Campo visual en GRP y GRD. CV: campo visual, GRP: grupo retinosis pigmentaria, GRD: grupo retinopatía diabética, No: número.

Los resultados obtenidos en el GRP son similares a un estudio que reporta que el 48% de pacientes (n=27) presentaron reducción de CV entre 10-20° y el 33% entre 5-10°, el CV y fondo de ojo pueden confirmar un diagnóstico presuntivo de RP sin pruebas electro diagnósticas (145). En pacientes con RP, se referencia una alteración característica de fotorreceptores tipo bastones en retina periférica, puede haber conservación de CV central con preservación de fotorreceptores tipo conos hasta estadios avanzados, por lo cual el paciente refiere visión en túnel con pérdida concéntrica del CV. El examen de campimetría

es importante para el seguimiento de la progresión de la RP, se ve afectado en estadios avanzados, el defecto más común es la restricción progresiva concéntrica, quedando en la etapa final una “isla” central (12). Además, si el paciente presenta buena visión central, el CV es determinante para clasificar a un paciente con “ceguera legal” (8).

Capítulo 6. Conclusiones

1. Teniendo en cuenta los resultados de este trabajo, se recomienda el método de solución salina, para toma de muestra de lágrima, debido a beneficios en costo, efectividad y facilidad y rapidez de aplicación.
2. En lágrima fue posible cuantificar por primera vez las concentraciones de LEP, ET-1 y CLU en pacientes con RP, RD y en participantes sin estas patologías. Se sugiere que los niveles de las tres moléculas en este fluido pueden utilizarse como marcador de RP, ya que la LEP y la CLU presentan un incremento significativo, y la ET-1 una reducción significativa. Los mayores niveles de LEP en lágrima se observaron en participantes con RP entre 40-59 años. No se encontraron asociaciones de las tres moléculas con factores de riesgo y comorbilidades de este estudio.
3. La LEP plasmática se sugiere como marcador de apoyo diagnóstico de RD, específicamente en mujeres DMT2. El tipo de diabetes podría estar afectando la expresión de LEP según el sexo, ya que el dimorfismo sexual de la LEP se mantiene en pacientes con DMT1, pero no en la DMT2.
4. La obesidad favorece el incremento de los niveles plasmáticos de LEP, en participantes con RP, tal como sucede en los controles. Esta tendencia no se observa en pacientes con RD (DMT2). El sedentarismo y la dislipidemia no afectan los niveles de LEP plasmática en participantes con RP y RD.

5. Se sugiere que la reducción significativa de CLU plasmática en RP y RD puede usarse como marcador de apoyo diagnóstico.
6. La carencia de diferencias significativas en este estudio de los niveles de ET-1 en plasma entre todos los participantes, no permite recomendarla como marcador de apoyo diagnóstico de RP y de RD.
7. La obesidad, no afecta los niveles de ET-1 y CLU plasmáticos en las dos patologías.
8. Los niveles de clusterina presentan dimorfismo sexual, similar al comportamiento de leptina en plasma. Además, hay asociación directa de niveles plasmáticos de LEP y CLU en mujeres.
9. Los hombres diabéticos presentan mayores niveles de ET-1 plasmática a mayor edad.

Bibliografía

1. Misnaza S. Informe del evento de vigilancia de enfermedades huérfanas-raras hasta el período epidemiológico seis, Colombia, 2017. 2017. [Internet]. Available from: [www.ins.gov.co/.../Vigilancia/Informe de Evento Epidemiolgico/ENFERM...%0A](http://www.ins.gov.co/.../Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%C3%B3gico/ENFERM...%0A)
2. OMS. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. [cited 2017 Nov 2]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1
3. Gariano R, Nath A, D'amico D, Lee T, Sierra-Honigman R. Elevation of vitreous leptin in diabetic retinopathy and retinal detachment. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2000; 41 (11): 3576–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11006255>
4. Bauskar A, Mack W, Mauris J, Argüeso P, Heur M, Nagel B, et al. Clusterin from human clinical tear samples: Positive correlation between tear concentration and Schirmer strip test results. *Ocul Surf* [Internet]. 2018;10 (4): 1–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.08.001>
5. Chang W, Lajko M, Fawzi A. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One* [Internet]. 2018; 13(1): 1–15. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0191285
6. Daiger S, Bowne S, Sullivan L. Genes and Mutations Causing Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa. *Cold Spring Harb Perspect Med*. [Internet]. 2015; 5 (10): 1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304133/>
7. Delgado-Pelayo S. Retinosis. *Rev Med MD* [Internet]. 2012 [cited 2017 Oct 8];3(3):163–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2012/md123f.pdf>
8. Gili P, Carracedo G. Retinitis pigmentosa. Revisión bibliográfica. *Gac Optom y Óptica Oftálmica* [Internet]. 2013; 481: 7. Available from: www.cnoo.es/download.asp?file=media/gaceta/gaceta481/cientifico1.pdf
9. Verbakel S, Van Huet R, Boon C, Hollander A, Collin R, Klaver C, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018; 66 (March):1–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.005>
10. Milam AH, De Castro EB, Smith JE, Tang W-X, John SK, Gorin MB, et al. Concentric Retinitis Pigmentosa: Clinicopathologic correlations. *Exp Eye Res* [Internet]. 2001; 73 (4): 493–508. Available from: doi: 10.1111/aos.13475
11. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 30]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_25.pdf
12. Garc E, Mar L, Mar G, Bamb P. Retinosis Avances diagnósticos y terapéuticos. *Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea* [Internet]. 2015; 073 Available from: http://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_73.pdf
13. Dias M, Joo K, Kemp J, Fialho S, da Silva Cunha A, Woo S, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2018; 63: 107–31. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>
14. Koyanagi Y, Murakami Y, Funatsu J, Akiyama M, Nakatake S, Fujiwara K, et al. Optical coherence tomography angiography of the macular microvasculature changes in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2018; 96 (1): e59–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28561452/>
 15. Tamayo-Fernández M. Urrego. Colección Derecho a vivir en desventaja # 14. [Internet]. 2003; 14 Available from: <https://www.javeriana.edu.co/documents/5782625/5901279/COLECCION+DERECHHO+A+VIVIR+EN+DESVENTAJA+FOLLETO+%23%2014.pdf/7a970e9f-9813-4b0f-ad13-2518c656fd3c>
 16. Ma X, Guan L, Wu W, Zhang Y, Zheng W, Gao Y, et al. Whole-exome sequencing identifies OR2W3 mutation as a cause of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Sci Rep* [Internet]. 2015; 5 (9236): 3–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783483>
 17. Scheidecker S, Etard C, Pierce N, Schaefer E, Muller J, Chennen K, Flori E, Pelletier V, Poch O, Marion V, Stoetzel C, Strähle U, Nachury M. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *NIH Public Access* [Internet]. 2014; 51 (2): 132–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026985/>
 18. López G, Gelvez N, Tamayo M. Frecuencia de mutaciones en el gen de la *usherina* (*USH2A*) en 26 individuos Colombianos con síndrome de Usher, tipo II. *Biomédica* [Internet]. 2014; 31 (1): 82. Available from: www.scielo.org.co/pdf/bio/v31n1/v31n1a10.pdf
 19. Online Mendelian Inheritance on Man (OMIM). Retinitis pigmentosa. [Internet]. 2016 [cited 2021 May 30]. Available from: https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=RETINITIS+PIGMENTOSA
 20. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev Med Chil* [Internet]. 2017;145(5):564–71. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500002&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n5/art02.pdf
 21. Binz N, Rakoczy E, Ali Rahman I, Vagaja N, Lai C. Biomarkers for diabetic retinopathy - Could endothelin 2 be part of the answer? *PLoS One* [Internet]. 2016; 11 (8): 1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970817/>
 22. Terra V, Castro M, Von-Bischoffshausen B. Actualización de la guía clínica de retinopatía diabética. [Internet]. 2016; 1–24. Available from: <https://oftalmologos.org.ar/noticias/620-actualizacion-de-la-guia-de-retinopatia-diabetica>
 23. Mesa E, Alvira F. Epidemiología de la retinopatía diabética y su relación con la diabetes. *Rev Colomb Endocrinol diabetes y Metab* [Internet]. 2016;3(1):1–4. Available from: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/19>
 24. Lechner J, Leary O, Stitt A. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>

25. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013; 28 Supl 2 (*Nutrición Hospitalaria*): 53–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834047>
26. International Diabetes Federation, The Fred Hollows Foundation. Diabetes y salud ocular. Una guía para los profesionales de la salud. [Internet]. The Fred Hollows Foundation, *International Diabetes Federation, editors*. Bruselas, Bélgica; [Internet]. 2015. 1–38 p. Available from: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/eye-health-guide.html>
27. Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA, et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Latin America. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2012; 57 (2): 149–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22137039>
28. Lima V, Cavalieri G, Lima M, Nazario N, Lima G. Risk factors for diabetic retinopathy: a case–control study. *Int J Retin Vitre* [Internet]. 2016; 2 (1): 21. Available from: <http://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-016-0047-6>
29. Hugo V, Castaño A. (ASIS) Dirección de Epidemiología y Demografía Bogotá, noviembre de 2016 [Internet]. República de Colombia; 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/analisis-de-situacion-de-salud-.aspx>
30. Olmos P, Araya-del-pino A, González C, Laso P, Irribarra V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2009; 137: 1375–84. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272008000600003
31. Aliseda D, Berastegui L. Retinopatía diabética. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Scielo* [Internet]. 2008; 31 (3): 23–34. Available from: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5210/4402>
32. Wat N, Wong R, Wong I. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2016; 22 (6): 589–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27779095>
33. Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* [Internet]. 2013; 28 (5–6): 337–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125976/>
34. Barria von-Bischhoffshausen F, Martínez Castro F. Guía práctica clínica de retinopatía diabética para Latinoamérica. [Internet]. 2011; 2 (1): 1–46. Available from: <https://pao.org/wp-content/uploads/2016/05/GuiaPracticaRetinopatia2011.pdf>
35. Klein R, Knudtson M, Lee K, Gangnon R, Klein B. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2008; 115 (11): 263–0279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19068374/>
36. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1999; 48 (5): 643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10594464%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2014359>

37. Jenkins A, Joglekar M, Hardikar A, Keech A, O'Neal D, Januszewski A. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2015;12(1–2):159–95. Available from: doi: [10.1900/RDS.2015.12.159](https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159)
38. National Eye Institute. Early treatment Diabetic Retinopathy study design and baseline patient characteristics: ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology* [Internet]. 1991;98(5):741–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38009-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38009-9)
39. Heidari B. Obesity and diabetic retinopathy: What is the association? *Casp J Intern Med* [Internet]. 2015; 6 (4): 184–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649265/>
40. Song S. Obesity and diabetic retinopathy: new perspectives. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016; 134 (3): 258. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26720398/>
41. Arteagoitia J, Piniés J, Arranz M. Diabetes mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención. *Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología* [Internet]. 2009. Available from: <http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/Monografia SEE.pdf>
42. Al-Rubeaan k, Abu El-Asrar A, Youssef A, Subhani S, Ahmad N, Al-Sharqawi A, Alguwaihes A, Alotaibi M, Al-Ghamdi A, Ibrahim H. Diabetic retinopathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: A Saudi National Diabetes Registry-based study. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2015; 93 (2): e140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270515/>
43. Díez J, Sánchez Iberrola A, Monfá J, Purroy A. Nefropatía diabética. *Rev Med Univ Navarra* [Internet]. 2010; 28 (1): 179–86. Available from: <http://www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revista-de-medicina/article/viewFile/5619/4840>
44. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2002; 55 (05): 525–7. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-diabetes-enfermedad-cardiovascular-una-mirada-articulo-13031153>
45. Kramer C, Rodrigues T, Canani L, Gross J, Azevedo M. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 May [cited 2021 May 31]; 34 (5): 1238–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525504/>
46. Guo V, Cao B, Wu X, Lee J, Zee B. Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease - A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 May 31]; 25 (7): 1688–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068777/>
47. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2021 May 31]; 30 (2): 292–9. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/30/2/292>
48. Muñoz de Escalona-Rojas J, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: Hacia una mejora de la medicina telemática. *Semergen* [Internet]. 2016; 42 (3): 172–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo->

- [actualizacion-retinopatia-diabetica-medicos-atencion-S1138359315002488](#)
49. International Council of Ophthalmology. Guías Clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético. *Int Counc Ophthalmol* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf>
 50. Pinazo-Durán M, Zanón-Moreno V, Lleó-Perez A, García-Medina J, Galbis-Estrada C, Roig-Revert M, et al. Sistemas genéticos para un nuevo abordaje del riesgo de progresión de la retinopatía diabética. *Arch Soc Esp Ophthalmol* [Internet]. 2016; 91 (5): 209–16. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5473652>
 51. Trujillo ML, Spuch C, Carro E, Señaris R. Hyperphagia and central mechanisms for leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* [Internet]. 2011; 152 (4): 1355–65. Available from: [doi 10.1210/en.2010-0975](https://doi.org/10.1210/en.2010-0975)
 52. Trujillo-Guiza M, Señaris R. Leptin resistance during pregnancy is also exerted at the periphery. *Biol Reprod*. 2018; 98(January): 654–63. Available from: [doi: 10.1093/biolre/ioy024](https://doi.org/10.1093/biolre/ioy024)
 53. Sclaro L, Parrino C, Coroniti R, Otvos L, Surmacz E. Exploring Leptin Antagonism in Ophthalmic Cell Models. *PLoS One* [Internet]. 2013; 8(10): 1–14. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076437>
 54. Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera M, Rodríguez-Artalejo F, Banegas J. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2015; 68 (8): 672–9. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-valores-referencia-puntos-corte-leptina-articulo-resumen-S0300893214006113?redirect=true>
 55. Aydemir O, Nazıroğlu M, Çolakoğlu N, Yılmaz T, Kükner A, Kükner AŞ. Leptin in corneas from keratoconus and infectious keratitis patients. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 May 2]; 21 (5): 382–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16245964/>
 56. Kim Y, Kim Y, Chin S, Yoon J, Lee S, Kim C, et al. Cytoplasmic and nuclear leptin expression in lacrimal gland tumours: A pilot study. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2015; 99 (9): 1306–10. Available from: <https://bj.o.bmj.com/content/99/9/1306>
 57. Gupta A. Leptin as a neuroprotective agent in glaucoma. *Med Hypotheses* [Internet]. 2013; 81 (5): 797–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.023>
 58. Turgut B, Kurt J, Ilhan N, Koca SS, Demir T, Çeliker Ü. Serum and tear leptin levels in patients with allergic conjunctivitis. *Turkiye Klin J Med Sci* [Internet]. 2010; 30 (1): 233–8. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-serum-and-tear-leptin-levels-in-patients-with-allergic-conjunctivitis-57259.html>
 59. Feuillan P, Hao R, Liu Y, Li X. Leptin's concentration in tears and dry eye: A clinical observational study. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2021; 14 (1): 83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21209035/>
 60. Cornier A, Arias W, Soto R, Acevedo J, Carlo S, Valencia D, Caban L. Serum leptin concentration and lipid profiles in Puerto-Rican Bardet-Biedl Syndrome. *Genet Med* [Internet]. 1999; 1 (2): 63. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim199987>
 61. Feuillan P, Ng D, Han J, Sapp J, Wetsch K, Spaulding E, et al. Patients with Bardet-Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011; 96 (3): 528–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21209035/>

62. González Jiménez E, Aguilar Cordero M, García García C, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López C. Leptina: Un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2010; 57 (7): 322–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-leptina-un-peptido-con-potencial-S157509221000086>
63. Martin E, Oliver K, Pearce E, Tomlinson A, Simmons P, Hagan S, et al. Leptina: Un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2016; 57 (7): 322–7. Available from: <https://www.thermofisher.com/co/en/home/life-science/protein-biology/protein-assays-analysis/elisa/elisa-kits.html>
64. Maberley D, Cui J, Matsubara J. Vitreous leptin levels in retinal disease. *Eye* [Internet]. 2006; 20 (7): 801–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/6702011>
65. Sukanami E, Takagi H, Ohashi H, Suzuma K, Suzuma I, Oh H, et al. Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization. *Diabetes* [Internet]. 2004; 53 (11): 2443–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331557>
66. Sun Q, Van Dam R, Meigs J, Franco O, Mantzoros C, Hu F. Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: A prospective study. *Diabetes* [Internet]. 2010; 59 (3): 611–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959759/>
67. Pollock D, Fagan K, Bauer N, Mcmurtry I, Haque S, Welch H, et al. Endothelins Takashi Miyachi and Katsutoshi Goto. *Handbook of Biologically Active Peptides*. [Internet] Elsevier Inc.; 2013; 2 (1) 512–518 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00190-1>
68. MacCumber M. Ocular Effects of the Endothelins. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1991; 109 (5): 705. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.1991.01080050121041>
69. Salvatore S, Vingolo E. Endothelin-1 Role in Human Eye: A Review. *J Ophthalmol* [Internet]. 2010; 2010: 35464. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065050/>
70. Giaid A, Gibson S, Ibrahim B, Legon S, Bloom S, Yanagisawa M, et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 1989; 86 (19): 7634–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=298121&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Lipp M, Crespo H, Martínez J, Sotres-Vega A, Lipp M. Sistema endotelina. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir* [Internet]. 2005; 18 (4): 308–20. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852005000400010
72. Vingolo E, Lupo S, Grenga P, Salvatore S, Zinamosca L, Cotesta D, et al. Endothelin-1 plasma concentrations in patients with retinitis pigmentosa. *Regul Pept* [Internet]. 2010; 160 (1–3): 64–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2009.12.006>
73. Finzi A, Cellini M, Strobbe E, Campos E. ET-1 plasma levels, choroidal thickness and multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Life Sci* [Internet]. 2014; 118

- (2): 386–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.004>
74. Takashima Y, Takagi H, Takahashi M, Reinach P, Mircheff A, Warren D, et al. Endothelin protein expression in tear glands of the rabbit. *Curr Eye Res* [Internet]. 1996; 15 (7): 768–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8670786/>
 75. Lepple-Wienhues A, Becker M, Stahl F, Berweck S, Hensen J, Noske W, et al. Endothelin-like immunoreactivity in the aqueous humour and in conditioned medium from cultured ciliary epithelial cells. *Curr Eye Res* [Internet]. 1992; 11 (11): 1041–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1483334/>
 76. Cabral T, Lima L, M. Mello L, Polido J, Correa E, Oshima A, et al. Bevacizumab Injection in patients with neovascular age-related macular degeneration increases angiogenic biomarkers. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2017; 2 (1): 31–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468653017300647>
 77. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2008; 4 (5): 1061–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2605330&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 78. Cellini M, Santiago L, Versura P, Caramazza R. Plasma levels of Endothelin-1 in Retinitis Pigmentosa. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2002; 216: 265–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/63841>
 79. Jones S, Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2002;34(5):427–31. Available from: http://ac.els-cdn.com/S1357272501001558/1-s2.0-S1357272501001558-main.pdf?_tid=f32b486a-ef62-11e4-ba19-00000aab0f6b&acdnat=1430417079_6aa527b10beb29d37278daf0ae3958dc
 80. Prikrylova Vranova H, Hényková E, Mareš J, Kaiserová M, Menšíková K, Vašítk M, et al. Clusterin CSF levels in differential diagnosis of neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016; 361: 117–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810527>
 81. Vargas A, Kim H, Baral E, Yu W, Craft C, Lee E. Protective effect of clusterin on rod photoreceptor in rat model of retinitis pigmentosa. *PLoS One* [Internet]. 2017; 12 (8). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0182389>
 82. Won J, Park C, Oh S, Lee E, Youn B, Kim M. Plasma Clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jul 30 [cited 2021 May 3]; 9 (7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25076422/>
 83. Yavrum F, Elgin U, Kocer Z, Fidanci V, Sen E. Evaluation of aqueous humor and serum clusterin levels in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2021; 21 (1): 1–7. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-020-01781-7>
 84. Tong L, Zhou X, Jylha A, Aapola U, Liu D, Koh S, et al. Quantitation of 47 human tear proteins using high resolution multiple reaction monitoring (HR-MRM) based-mass spectrometry. *J Proteomics* [Internet]. 2015; 115: 36–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2014.12.002>
 85. Bauskar A, Mack W, Mauris J, Argüeso P, Heur M, Nagel B, et al. Clusterin seals the ocular surface barrier in mouse dry eye. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10 (9): 1–24. Available from:

- <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0138958>
86. Li B, Sheng M, Xie L, Liu F, Yan G, Wang W, et al. Tear Proteomic Analysis of Patients With Type 2 Diabetes and Dry Eye Syndrome by Two-Dimensional Nano-Liquid Chromatography Coupled With Tandem Mass Spectrometry. *Eye Movements, Strabismus, Amblyopia, Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2014; 55 (1): 177–86. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2128051>
 87. Fini M, Jeong S, Wilson M. Therapeutic potential of the molecular chaperone and matrix metalloproteinase inhibitor clusterin for dry eye. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021; 22 (1): 1–15. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/1/116/pdf>
 88. Jomary C, Neal M, Jones S. Comparison of clusterin gene expression in normal and dystrophic human retinas. *Mol Brain Res* [Internet]. 1993; 20 (3): 279–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0169328X9390053R>
 89. Nakamura T, Nishida K, Dota A, Kinoshita S. Changes in conjunctival clusterin expression in severe ocular surface disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2002; 43 (6): 1702–7. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123331>
 90. Fini M, Bauskar A, Jeong S, Wilson M. Clusterin in the eye: An old dog with new tricks at the ocular surface. *Exp Eye Res* [Internet]. 2016; 147: 57–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2016.04.019>
 91. Kim J, Kim J, Jun H, Yu Y, Min B, Park K, et al. Protective effect of clusterin from oxidative stress – induced apoptosis in human retinal pigment. *Retin Cell Biol* [Internet]. 2010; 51 (1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710412>
 92. Seo J, Kang M, Ciaraldi T, Kim S, Park K, Choe C, et al. Circulating ApoJ is closely associated with insulin resistance in human subjects. *Metabolism* [Internet]. 2018; 78:155–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.014>
 93. Daiger S, Bowne S, Sullivan L. Perspective on Genes and Mutations Causing Retinitis Pigmentosa. *Arch. Ophthalmol* [cited 2017 Oct 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2580741/pdf/nihms-76419.pdf>
 94. Shah A, Gardner T. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017; 3 (1): 9. Available from: <http://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-017-0047-y>
 95. Wu L, Fernandez-loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M, et al. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J diabetes*. 2013; 4 (6): 290–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874488/>
 96. Yau J, Rogers S, Kawasaki R, Lamoureux E, Kowalski J, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2012; 35 (3): 556–64. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc11-1909>
 97. Álvarez V, et al. Análisis de situación de Salud (ASIS). Dirección de Epidemiología y Demografía Bogotá, noviembre de 2016 [Internet]. República de Colombia; 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2016.pdf>
 98. Ortegata M, Sangiovanni S, Díaz M, Aguilar J, García J. Epidemiología de diabetes mellitus tipo 2 en la población colombiana y factores de riesgo que predisponen a la

- amputación de miembros inferiores . Revisión de la literatura. *Salut Sci Spiritus* [Internet]. 2018; 4 (1): 49–56. Available from: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/1937>
99. Trachtman JN. Vision and the hypothalamus. *Optometry* [Internet]. 2010; 81:100-115 Vision. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152784>
100. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral [Internet]. Vol. 3, *CAD Aten primaria-Fisterra*. 1996 [cited 2021 Apr 18]. p. 138–14. Available from: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>
101. Saldaña Orejón I, Benites Ricra M, Chipana Huallpa J. Derivación y validación de una ecuación para estimar el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en una población de Lima, Perú. *An la Fac Med* [Internet]. 2017; 78 (1): 41. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000100007
102. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2 con medicina basada en evidencia Edición 2019. *Asoc Latinoam Diabetes* [Internet]. 2019; 1–125. Available from: www.alad-americalatina.org/consensos-y-guias-alad-2016-2019
103. Ministerio de salud C. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 26]. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/DIABETES_TIPO_2_COMPLETA.pdf
104. Ayala A. Manifestaciones oculares de la diabetes y la hipertensión arterial. *Elsevier*. [Internet]. Vol. 30. 2011. p. 42–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-manifestaciones-oculares-diabetes-hipertension-arterial--X0212047X11622792>
105. Leiva A, Martínez M, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez-Campillo R, Díaz J, Aguilar- farías N, Celis-Morales C. El sedentarismo se asocia a un incremento de factores de riesgo cardiovascular y metabólicos independiente de los niveles de actividad física. *Rev MEd Chile* [Internet]. 2017; 145 (April): 458–67. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n4/art06>
106. López M, Cos F, Álvarez-Guisasola F, Fuster E. Prevalence of diabetic retinopathy and its relationship with glomerular filtration rate and other risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Spain. DM2 HOPE study. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2017;9:61–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214623717300078>
107. Oishi A, Noda K, Birtel J, Miyake M, Sato A, Hasegawa T, et al. Effect of smoking on macular function and retinal structure in retinitis pigmentosa. *Brain Commun* [Internet]. 2020; Available from: <https://academic.oup.com/braincomms/advance-article/doi/10.1093/braincomms/fcaa117/5875599>
108. Levinson J, Joseph E, Ward L, Nocera J, Pardue M, Bruce B, et al. Physical activity and quality of life in Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol* [Internet]. 2017; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596918/>
109. Leske M, Wu S, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* [Internet]. 2005; 112 (5): 799–805. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15878059/>
110. Rodríguez P, Toledo Y, Pina M., Alvarez, León D. Caracterización clínico-epidemiológica en pacientes discapacitados visuales por retinosis pigmentaria. Sancti Spíritus. 2009-2019. *Clinical. Gac Médica Espirituana* [Internet]. 2020; 22 (2): 42–50. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000200042
 111. Onakpoya O, Adeoti C, Oluleye T, Ajayi I, Majengbasan T, Olorundare O. Clinical presentation and visual status of retinitis pigmentosa patients: A multicenter study in Southwestern Nigeria. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2016; 10 (March 2017): 1579–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003103/>
 112. Tan G, Cheung N, Simó R, Cheung G, Wong T. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017; 5 (2): 143–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496796/>
 113. Iannaccone A. Retinitis Pigmentosa. *Researchgate* [Internet]. 2017; (October):1–28. Available from: https://www.researchgate.net/publication/320557157_Retinitis_Pigmentosa
 114. Pinazo-Durán M, Zanón-Moreno V, García-Medina J, Arévalo J, Gallego-Pinazo R, Nucci C. Eclectic ocular comorbidities and systemic diseases with eye involvement: a review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016; 2016: 1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808667/>
 115. Ibarra Olmos A, Alpízar Salazar M, Martínez Sánchez M, Jiménez Sánchez M, Mendoza F, González D. Antecedentes familiares de diabetes en diabéticos tipo 1. *Rev Endocrinol y Nutr.* 2000; 8 (3): 100–4. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2698>
 116. Mathur P, Yang J. Usher syndrome: Hearing loss, retinal degeneration and associated abnormalities. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015; 1852, 406–420 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481835/>
 117. Al Sheikh M. The determinants of leptin levels in diabetic and nondiabetic Saudi males. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017; 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350535/>
 118. Haffner S, Stern M, Miettinen H, Wei M, Gingerich R. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* [Internet]. 1996; 45 (6):822–4. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/45/6/822>
 119. Tseng S, Chou S, Low B, Su F. Risk factors associated with diabetic retinopathy onset and progression in diabetes patients: A Taiwanese cohort study. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015; 8 (11): 21507–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723944/>
 120. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V, Bingol N, Ozdemir IC. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* [Internet]. 2000; 23 (3): 371–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10868868/>
 121. Yassin M, Mustafa A, Mustafa A, Abujami S, Jaber E. Leptin status and biochemical parameters in type 2 diabetic males from Gaza strip. *Ann Med Biomed Sci* [Internet]. 2017; 3 (1): 4–10. Available from: http://ambs-journal.co.uk/articles/1AMBS_4-11_2017.pdf
 122. Schautz B, Later W, Heller M, Peters A, Müller M, Bosy-Westphal A. Impact of age on leptin and adiponectin independent of adiposity. *Br J Nutr* [Internet]. 2012; 108 (2): 363–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370102/>

123. Kalina M, Stejskal P, Stejskal D, Řehová I, Jurča R. Relation between human plasma concentration of leptin and adipositas. *Gymnica* [Internet]. 2015; 29: 35–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8923837/>
124. Mirrakhimov E, Kerimkulova A, Lunegova O, Mirrakhimov A, Nabiev M, Neronova K V, et al. The association of leptin with dyslipidemia, arterial hypertension and obesity in Kyrgyz (Central Asian nation) population. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014; 7 (1): 1–7. Available from: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-411>
125. Middelbeek L, Breda J. Obesity and Sedentarism: Reviewing the Current Situation Within the WHO European Region. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2013 ;2 (1):42–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13679-013-0054-y>
126. Krifly M, Dimakou K, Toumbis M, Daniil Z, Hatzoglou C, Gourgoulis K. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob Res*. 2002; 4 (4): 459–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750367/>
127. Abdulhalim S, Hussain Z, Osman G, Bafail M, Sohail S, Javaid A. Association of blood pressure, BMI and plasma leptin levels in young normal weight male university students. *Int J Biol Biotechnol* [Internet]. 2018; 15 (4): 789–94. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/328643370>
128. Bandaru P, Shankar A. Association between plasma leptin levels and diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2011; 9 (1): 19–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208254/#>
129. Ohguro H, Mashima Y, Nakazawa M. Low levels of plasma endothelin-1 in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2010; 4 (1): 569–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909885/>
130. Polderman K, Stehouwer C, Van Kamp G, Dekker G, Verheugt F, Gooren L. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 [cited 2021 May 2]; 118 (6): 429–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8439117/>
131. Fernando L, Pamela S. Rol del tabaquismo en el riesgo cardiovascular global. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012; 23 (6): 699–705. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012703711>
132. Senyigit A, Tabak O, Orhanoglu T, Karadag A, Ugurlu S, Uzun H, et al. Glucagon-like peptide-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in type 2 diabetes. *Clin Investig Med* [Internet]. 2017; 40 (5): E188–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061224/>
133. Youngblood H, Robinson R, Sharma A, Sharma S. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019; 20 (19): 1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557880/>
134. Hernández C, García-Ramírez M, Simó R. Overexpression of hemopexin in the diabetic eye: A new pathogenic candidate for diabetic macular edema. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jun 7]; 36 (9): 2815–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620477/>
135. Kloucková J, Lacinová Z, Kaválová P, Trachta P, Kasalický M, Haluzíková D, et al. Plasma concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of clusterin in obesity and type 2 diabetes mellitus: The effect of short-term hyperinsulinemia, very-low-calorie diet and bariatric surgery. *Physiol Res* [Internet]. 2016; 65(3): 481–

92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27070750/>
136. Fayed S, Rashied R, Al-Alaraji S. Evaluation of serum clusterin levels in type 2 diabetic men with and without cardiovascular disease. *Iraqi J Sci* [Internet]. 2020; 61 (5): 978–84. Available from: <http://scbaghdad.edu.iq/eijs/index.php/eijs/article/view/1753>
137. Junghee H, Min Kyong M, Hyunjeong K, Minsun P, So Yeon Choa, Jimin L, Jun-Young L, Eousu K. Plasma clusterin as a potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Endocr Soc* [Internet]. 2020; 4–30. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/105/9/dgaa378/5860166?redirectedFrom=fulltext>
138. Baralla A, Sotgiu E, Deiana M, Pasella S, Pinna S, Mannu A, et al. Overexpression of hemopexin in the diabetic eye: A new pathogenic candidate for diabetic macular edema. *Diabetes. PLoS One* [Internet]. 2015; 10 (6): 1–12. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128029>
139. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, Stangl H, Hermann M, Zwiauer K, et al. Effect of obesity on plasma clusterin: A proposed modulator of leptin action. *Pediatr Res* [Internet]. 2011;69(3):237–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr9201145>
140. Baralla A, Sotgiu E, Deiana M, Pasella S, Pinna S, Mannu A, et al. Plasma Clusterin and lipid profile: A link with aging and cardiovascular diseases in a population with a consistent number of centenarians. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2021 Jun 7]; 10 (6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076476/>
141. Axer-Siegel R, Herscovici Z, Gabbay M, Mimouni K, Weinberger D, Gabbay U. The relationship between diabetic retinopathy, glycemic control, risk factor indicators and patient education. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2006; 8 (8): 523–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16958239/>
142. Salinero-Fort M, San Andrés-Rebollo F, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco F, Gómez-Campelo P. Four-Year Incidence of Diabetic Retinopathy in a Spanish Cohort: The MADIABETES Study. *PLoS One* [Internet]. 2013; 8 (10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146865/>
143. Van Leiden H, Dekker J, Moll A, Nijpels G, Heine R, Bouter L, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population. *Evidence-Based Eye Care* [Internet]. 2003; 4 (3): 160–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583792/>
144. Almanza-Pérez J, Blancas-Flores G, García-Macedo R, ALarcón-Aguilar F. Leptina, obesidad y diabetes. *Gac Med Mex* [Internet]. 2008; 144 (6): 535–42. Available from: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n6/68_vol_144_n6.pdf
145. Marilyn D, Guerra L, Gómez E, Susana D, Maso R, Annelise D, et al. Retinosis pigmentaria en baja visión. *Rev Cuba Oftalmol* [Internet]. 2011; 24 (2): 279–86. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21762011000200008&lng=es&nrm=iso
146. Jurangal A, Singh A, Dhaliwal R. Assessment of visual acuity among diabetic patients. *Int J Contemp Med Res ISSN* [Internet]. 2015; 4 (6): 2393–915. Available from: www.ijcmr.com
147. Tenorio G; Ramírez-Sánchez V. Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Med Hosp Gen Mex* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 8]; 73 (3): 193–201. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo->

[retinopatia-diabetica-conceptos-actuales-X0185106310902843](#)

148. Bao Y, Yan Y, Gordon M, McGill J, Kass M, Rajagopal R. Visual field loss in patients with diabetes in the absence of clinically-detectable vascular retinopathy in a nationally representative survey. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jun 8]; 60 (14): 4711–6. Available from: <https://doi.org/10.1167/iovs.19-28063>

Capítulo 7. Producción

Se presenta a continuación la descripción de productos generados por las actividades académicas, científicas, tecnológicas de desarrollo e innovación realizadas durante la ejecución del proyecto. Cada producto está especificado por la clase de producto, el título, detalles de publicación y/o divulgación con su clasificación, la fecha y estado en que se encuentra (sometido, revisión por pares, aceptado, publicado). Esta descripción se muestra en la tabla 22.

Clase de Producto	Título	Medio de publicación	Clasif.	Fecha	Estado
Presentaciones en Cartel Congreso de la medicina tropical a la medicina de la vida moderna	Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética	Biomédica I-ISSN 2590-7379 (Electrónico) Volumen 39, Suplemento No. 3	A2/ Q2	25-30 de noviembre de 2019	P
Presentaciones en cartel Congreso de la medicina tropical a la medicina de la vida moderna	Niveles lacrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria en una muestra de Bogotá, Colombia	Biomédica I-ISSN 2590-7379 (Electrónico) Volumen 39, Suplemento No. 3	A2/Q2	25-30 de noviembre de 2019	P
Presentaciones en cartel 60 congreso SEEN	Niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética	Endocrinología, diabetes y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66 (Espec Cong 2):44	Q3	16-18 de octubre de 2019	P
Póster I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte. AREANDINA	Comparación de la cantidad de proteína total en fluido lagrimal, a través de tres métodos de recolección	No aplica	No aplica	Septiembre 29 de 2020	P
Póster I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte. AREANDINA	Presencia combinada de diabetes mellitus y retinitis pigmentosa reporte de caso	No aplica	No aplica	Septiembre 29 de 2020	P
Póster 61 congreso Virtual de la SEEN	Presencia combinada de diabetes mellitus y retinitis pigmentosa reporte de caso.	No aplica	No aplica	14-17 octubre de 2020	P
Ponencia oral 19th International Congress of endocrinology, 4 th Latin-American congress of endocrinology, 13 th Congress of the	Plasmatic leptin and endothelin levels in diabetic retinopathy.	No aplica	No aplica	Febrero 25 de 2021	P

Argentine Federation of Endocrinology societies					
Comunicación en e-póster, Certificación ver anexo 4	Niveles lagrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria, factores de riesgo y comorbilidades, en una muestra de Bogotá, Colombia.	No aplica	No aplica	Mayo 8-28 de 2021	P
Artículo publicado con estudiantes de pregrado optometría	Hallazgos clínicos en retinosis pigmentaria por examen visual, campimetría y retinografía en Colombia	Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular ISSN: 1692-8415 Vol. 18. No 2. https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol18/iss2/6/	PUBLINDEX B, LATINDEX	Marzo 4 de 2021	P
Artículo publicado con estudiantes de pregrado optometría	Hallazgos clínicos en dos pacientes con retinopatía diabética mediante angiografía fluoresceínica, retinografía y campimetría	Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular. ISSN: 1692-8415 Vol. 18. No 2. https://ciencia.lasalle.edu.co/svo/vol18/iss2/5/	PUBLINDEX B, LATINDEX	Marzo 4 de 2021	P
Artículo revisión sistemática	Retinitis pigmentosa genes implicated in the population of America: A systematic review	Intractable & rare diseases	Q2	Abril 6 de 2021	S
Artículo en preparación	Niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, clusterina y endotelina en retinosis pigmentaria y retinopatía diabética.	No aplica	No aplica		P
Artículo en preparación	Protocolo de toma de muestra de lágrima comparando tres técnicas de recolección	Bio-protocol	PUBLINDEX B		S

Tabla 21. Productos generados a partir del desarrollo de la tesis doctoral.

Participación en proyectos de investigación

A continuación, en la tabla 22, se especifica el nombre del proyecto de investigación al que se encuentra vinculado la tesis doctoral.

Nombre del proyecto	Entidad	Año	Valor (Especie y contrapartida)
Determinación en fluidos biológicos de biomarcadores relacionados con neuro degeneración retinal y ansiedad en pacientes con enfermedades oculares y discapacidad cognitiva de la ciudad de Bogotá, D.C Código UAN 2018223	Universidad Antonio Nariño	2017- en curso	

Tabla 22. Participación en proyectos de investigación

7.1 Presentación póster. XVI Encuentro científico. Instituto Nacional de Salud, Colombia

El Instituto Nacional de Salud en Colombia es un referente en investigación y generación de conocimiento en diferentes temáticas. En la versión XVI del congreso, se presentaron 144 carteles de diversos temas, cuyos resúmenes fueron compendiados en la revista Biomédica.

7.1.1 Título póster 1: Niveles lacrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria en una muestra de Bogotá, Colombia.

7.1.2 Título Póster 2: Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética

metabólico y otro de 112 controles, según criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF). Se midieron parámetros antropométricos, presión arterial, parámetros bioquímicos y concentración de proteína FABP5, y se genotipificó el SNP rs820299.

Resultados. El polimorfismo rs820299 con herencia aditiva y recesiva incrementa de 1,14 a 1,24 veces el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, $IC_{95\%}$ 1,07-1,74 e $IC_{95\%}$ 1,09-2,18, respectivamente. La concentración de FABP5 fue significativamente más alta en el grupo con síndrome metabólico ($p=0,001$). Las personas con concentración de FABP5 de más de 0,17 ng/ml tuvieron 2,7 veces más riesgo de presentar dicho síndrome ($IC_{95\%}$ 1,16-6,44). Así mismo, una concentración de más de 0,17 ng/ml de la proteína FABP5 más el genotipo AA de rs820299 confirió un riesgo de 8,1 veces de presentar síndrome metabólico. Las alteraciones en las concentraciones de HDL, triglicéridos y perímetro abdominal, fueron asociados con más de 0,17 ng/ml de FABP5 y rs820299 ($p<0,05$).

Conclusión. Las concentraciones de más de 0,17 ng/ml de FABP5 y el alelo A de rs820299 están relacionados con alteraciones metabólicas.

Palabras clave: síndrome metabólico, CETP, rs820299, FABP5, riesgo metabólico.

..... X

Niveles lacrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria en una muestra de Bogotá, Colombia

Olivia Margarita Narváez¹, Magally del Carmen Escobar², Diego Alexander Forero², Martha Liliana Trujillo³

¹ Programa de Doctorado Ciencias de la Salud, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

² Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

³ Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Antonio Nariño, Ibagué, Colombia

Introducción. La retinosis pigmentaria es una enfermedad neurodegenerativa huérfana. Se han detectado moléculas como la leptina, la endotelina-1 y la clusterina, en la sangre y en las lágrimas de las personas que la padecen, las cuales ayudan al diagnóstico de enfermedades sistémicas.

Objetivo. Estudiar los niveles lacrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria en una muestra de pacientes de Bogotá, Colombia.

Materiales y métodos. Se evaluaron dos grupos: el grupo control y el grupo con retinosis pigmentaria. Los

2. Garc E, Mar L, Mar G, Bamb P. Retinosis pigmentaria. Avances diagnósticos y terapéuticos. *Thea Información*. 2015;4:26. Disponible en: https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_73.pdf
3. Trachtman J. Vision and the hipothalamus. *Optometry*. 2010;81:100-15. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2009.07.016>
4. Sorrentino F, Bonifazzi C, Perri P. The role of the endothelin system in the vascular dysregulation involved in retinitis pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2015;2015:405234. <https://doi.org/10.1155/2015/405234>
5. Fini E, Bauskar A, Jeong S, Wilson M. Clusterin in the eye: An old dog with new tricks at the ocular surface. *Exp Eye Res*. 2016;147:57-71. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.04.019>

..... ✘

retinopatía diabética, 26,7 %. Los factores de riesgo y las comorbilidades más frecuentes en el grupo control fueron el sedentarismo y las dislipidemias, y en el grupo de la retinopatía diabética, el sedentarismo y la nefropatía. Acorde con la literatura, el estudio pretende determinar los niveles lacrimales y plasmáticos de las tres moléculas, evaluar sus correlaciones con el diagnóstico de retinopatía diabética, y que la detección de estos biomarcadores sirva como apoyo diagnóstico y posible detección en los estadios tempranos de la el grupo control fueron el sedentarismo y las dislipidemias, y en el grupo de la retinopatía diabética.

Conclusiones. Se presentan los niveles encontrados de las tres moléculas en lágrimas y se comparan con los niveles de plasma sanguíneo, determinaciones importantes para el apoyo diagnóstico y manejo del paciente con retinopatía diabética.

95

Biomédica 2019;39(Supl.3):51-146

Presentaciones en cartel

criterios de inclusión fueron: personas mayores de edad que aceptaran participar en el estudio, y niños con la enfermedad, previo asentimiento informado. Se hizo una encuesta sociodemográfica, con parámetros antropométricos, muestras de sangre y lágrimas, y examen visual. Los biomarcadores se determinaron en sangre y lágrimas mediante ELISA.

Resultados. En el grupo control: rango de edad entre 18 y 69 años, con edad media de 35,5 años y mediana de 39. En el grupo con retinosis pigmentaria: rango de edad entre 11 y 65 años, con edad media 42 años y mediana de 43. En ambos grupos hubo predominio del sexo femenino.

Hubo antecedentes de retinosis pigmentaria en el 4,8 % de los controles y en el 46,6 % de los controles. Factores de riesgo y comorbilidades más frecuentes en el grupo control: sedentarismo y dislipidemias; en el grupo con retinosis pigmentaria, sedentarismo y nefropatía. Acorde a los hallazgos en la literatura, el estudio pretende determinar los niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina, evaluar sus correlaciones con el diagnóstico de retinosis pigmentaria para contribuir a la sospecha del diagnóstico y dar orientación adecuada.

Conclusiones. Se presentan los niveles encontrados de las tres moléculas en lágrima y se comparan con los niveles de plasma sanguíneo, estas determinaciones son claves para apoyo diagnóstico, orientación y manejo del paciente afectado.

Palabras clave: leptina, endotelina-1, clusterina, retinitis pigmentaria, biomarcadores.

Referencias

1. Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A Jr, Woo SJ, Kwon YJ. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:107-31.

Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética

Olivia Margarita Narváez¹, Magally del Carmen Escobar², Diego Alexander Forero², Martha Liliana Trujillo³

¹ Programa de Doctorado Ciencias de la Salud, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

² Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D.C., Colombia

³ Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Antonio Nariño, Ibagué, Colombia

Introducción. La retinopatía diabética es una enfermedad neurodegenerativa, con lesiones retinianas en el fondo del ojo. Las moléculas leptina, endotelina-1 y clusterina se han detectado en sangre y lágrima de personas con retinopatía diabética.

Objetivo. Determinar los niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina y evaluar su correlación con el diagnóstico de retinopatía diabética.

Materiales y métodos. Se evaluaron dos grupos: control y retinopatía diabética. Criterios de inclusión: personas mayores de edad que aceptaron participar en el estudio; para grupo de retinopatía diabética que tuvieran el diagnóstico de la enfermedad. Se realizó una encuesta sociodemográfica y se establecieron los parámetros antropométricos; se tomaron muestras de sangre y lágrimas, y se practicó un examen visual. Los biomarcadores se determinaron en sangre y lágrimas mediante ELISA.

Resultados. Grupo control: rango de edad entre los 18 y los 69 años, la edad media fue de 35,5 años, mediana de 39. Grupo de retinopatía diabética: rango de edad entre los 20 y los 87 años, con edad media de 55,5 años y mediana de 60. La mayor frecuencia se encontró en el sexo femenino en grupo control y en el masculino en el grupo de retinopatía diabética. Antecedentes familiares

7.2 Presentación póster. Congreso SEEN 2019. 16-18 de octubre de 2019. España.

7.2.1 Título: Niveles lacrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina en pacientes con retinopatía diabética

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición realiza un congreso anual, considerado de gran importancia en esta sociedad, donde se encuentran profesionales relacionados con endocrinología para la presentación y discusión de los avances científicos mas relevantes en Endocrinología y Nutrición, con ponentes de alto nivel.



130 - NIVELES LAGRIMALES Y PLASMÁTICOS DE LEPTINA, ENDOTELINA-1 Y CLUSTERINA EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA

O.M. Narváez Rumié, V. Vélez Muskus, M.C. Escobar Martínez, D.A. Forero Garzón y M.L. Trujillo Güiza

Universidad Antonio Nariño. Bogotá D.C. Colombia.

Resumen

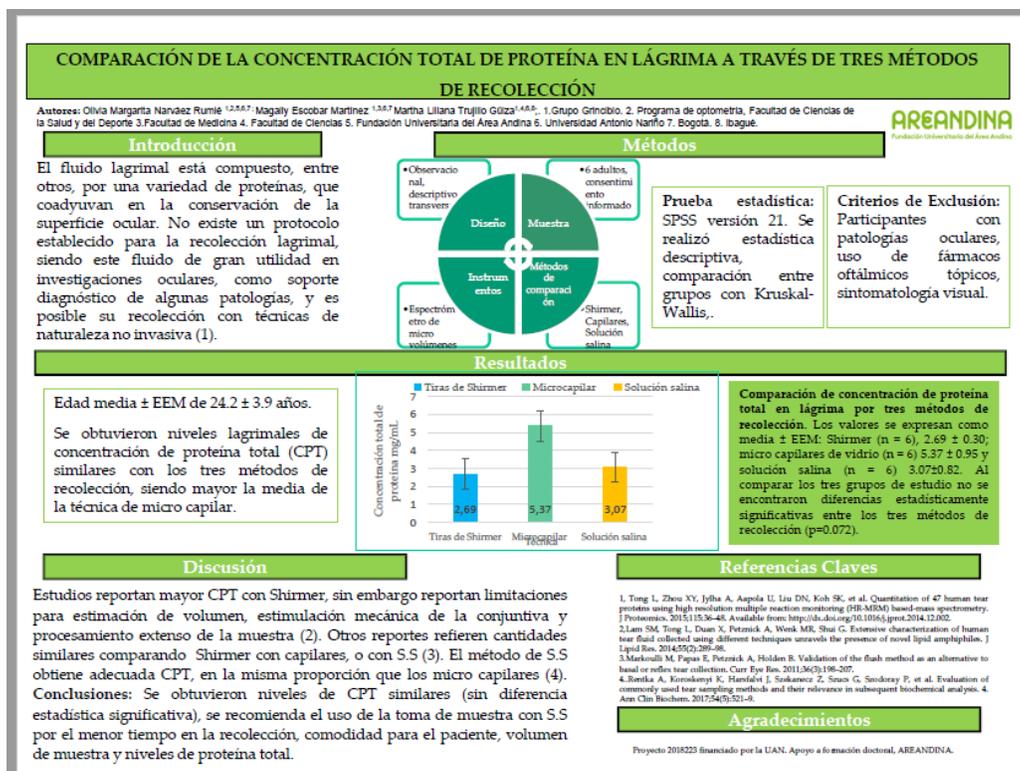
La retinopatía diabética (RD) es una patología ocular, no transmisible, que cursa con neurodegeneración retinal y está considerada dentro de las primeras causas de baja visión y/o ceguera en el mundo. Los marcadores de lesión retinal se pueden observar en fondo de ojo como microaneurismas, hemorragias, exudados, edema macular y neovascularización. El diagnóstico estándar se lleva a cabo con fotografías de fondo de ojo (retinografía) y angiofluoresceinografía. Moléculas como la leptina, endotelina-1 y clusterina, que cumplen funciones metabólicas y ayudan al diagnóstico de algunas patologías sistémicas, han sido detectadas en personas diagnosticadas con RD; además, se han localizado estos biomarcadores en lágrima. Este estudio pretende determinar los niveles lagrimales y plasmáticos de leptina, endotelina-1 y clusterina y evaluar su correlación con el diagnóstico de RD. Se evaluaron dos grupos, uno control y un grupo con RD. Los criterios de inclusión fueron personas mayores de edad que aceptaran participar en el estudio; para el grupo RD que tuviesen diagnóstico de la patología. Se aplicó una encuesta sociodemográfica, se tomaron parámetros antropométricos, muestras de sangre y de lágrima, y se realizó valoración de optometría y oftalmología. Los biomarcadores se determinaron en sangre y lágrima mediante ELISA, además se midieron los niveles de glucosa. El presente trabajo es el primero en evaluar la presencia de las tres moléculas en lágrima, su correlación con niveles sanguíneos y con resultados de pruebas diagnósticas para RD. Se pretende que la detección de estas moléculas sirva como apoyo diagnóstico para la RD y su posible detección en estadios tempranos.

7.3 Presentación póster en I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte, AREANDINA. 29 de septiembre de 2020.

La Fundación Universitaria del área Andina organizó el I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte, en búsqueda de la socialización y avance de la investigación a nivel institucional.

Certificación: Ver Anexo 1.

7.3.1 Título póster 1: Comparación de la cantidad de proteína total en fluido lagrimal, a través de tres métodos de recolección.



7.3.2 Título póster 2: Presencia combinada de Diabetes Mellitus y Retinitis Pigmentosa: Reporte de caso

PRESENCIA COMBINADA DE DIABETES MELLITUS Y RETINITIS PIGMENTOSA: REPORTE DE CASO

Autores : Olivia Margarita Narváez Rumié^{1,2,5,6,7}, Magally Escobar Martínez^{1,3,5,7}, Martha Liliana Trujillo Guíza^{1,4,6,8}; 1. Grupo Grincobio, 2. Programa de optometría, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte 3. Facultad de Medicina 4. Facultad de Ciencias 5. Fundación Universitaria del Área Andina 6. Universidad Antonio Nariño 7. Bogotá, 8. Ibagué.

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

Introducción

Este reporte muestra la coocurrencia de dos enfermedades neurodegenerativas, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la retinitis pigmentosa (RP), consideradas causas de baja visión y/o ceguera en el mundo, la coexistencia de las dos patologías en un mismo individuo no es frecuente en la práctica clínica.

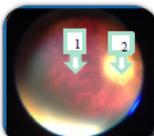


Imagen de referencia: fondo de ojo característico de RP, se observa palidez de papila (1) y espículas óseas de pigmento (2).

Métodos

Metodología: Examen de optometría; determinaciones en plasma y lágrima de leptina, LEP (Invitrogen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ELISA kit, USA); clusterina, CLU (ThermoFisher ELISA assay kit (USA) y Endotelina-1, ET-1 (R&D ELISA kit, USA), y en plasma, de glucosa, colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG) con pruebas colorimétricas (Biosystems assay kits; Barcelona, España). Se obtuvo datos de índice de masa corporal (IMC). La paciente firmó consentimiento informado.

Resultados

Presentación del caso: Caso femenino, 55 años de edad con DMT2 (diagnóstico 10 años), y RP (diagnóstico 12 años), de inicio súbito y ceguera posterior a episodio de stress. La paciente presentó dos episodios de mejora de agudeza visual de corta duración. Los datos del examen visual realizado en dos fechas de consulta se observan en tabla 1. En la tabla 2 se presentan los niveles en plasma y lágrima de LEP, con valores no detectados; de CLU, elevados tres veces respecto a la referencia y ET-1, más bajos frente al referente, los niveles de glucosa y perfil lipídico comparados con metas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD (1), se encuentra hiperglicemia, hipertrigliceridemia y bajo C-HDL. El IMC fue de 25.64 kg/m².

Tabla 1. Presentación del caso	
Anamnesis	No HC familiar de RP, DM familiar en 3 línea. Disminución de 24 kg de peso (88 a 64 kg). Tratamiento: Galvus met 50/1000 tabletas (1 tableta/día), 14 unidades de insulina/día.
Agudeza visual (AV)	Consulta # 1 AO Percepción luz; consulta # 2 AO 20/400 (Log Mar).
Biomicroscopía	Segmento anterior sano AO. Catarata leve AO
Fondoscopia	Palidez disco óptico, atenuación vasos retinales. No cambio relacionados con DM.
Refracción	Astigmatismo miópico alto en AO.

Tabla 2. Niveles de LEP, CLU, ET-1, glucosa, CT, C-HDL, TG			
Determinación	Paciente	Plasma	
		Valores referencia	Lágrima
LEP	0.00 ng/mL	3.63-11.09 ng/mL(2)	0.00 pg/mL (OD) 8.90 ± 1.81 pg/mL(7)
ET-1	1.05 pg/mL	1.910 ± 0.61 pg/mL(3); 2.143 ± 0.258 pg/mL (4); 14.7 ± 0.2 pg/mL in RP (5)	0.00 pg/mL (OI) 13.85 ± 3.94 pg/ml (8)
CLU	117.18 ng/mL	33.1 ± 17.4 ng/mL; con RD 37.4 ± 22.6 Suero (6)	No medida -
Glucosa	186 mg/dL	Hiperglicemia: ≤ 126 mg/dL	No medida -
CT	132 mg/dL	Hipercolesterolemia: > 200 mg/dL	No medida -
C- HDL	41 mg/dL	HDL-C > 50 mg/dL en mujeres	No medida -
TG	276 mg/dL	Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL	No medida -

Discusión

Valores de LEP en cero son infrecuentes (0 ng/mL) por su relación con el peso corporal, perfil lipídico y DMT2: podrían estar bajos por pérdida reciente de 24 kg (1,9) estos valores podrían estar asociados a enfermedades como lipodistrofia, o situaciones de estrés que llevan a aumento de Cortisol (relación inversa con LEP) (12). La CLU, tres veces por encima de los rangos reportados (5), actúa en protección contra daño celular en DM (contra especies reactivas de oxígeno ROS) y en RP (evita apoptosis de fotorreceptores)(10). Los niveles no concuerdan con la discapacidad visual, podrían explicar la no presencia de Retinopatía diabética (RD). La ET-1, por debajo del referente (plasma)(3-5), y en lágrima no detectados, se espera en niveles altos en DM y RP por alteración vascular por la degeneración retinal (11); pueden estar bajos por la no evidencia de RD.

Referencias Claves

1. OPB. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de DMT2. 2013; 2. Bamos V et al. Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. Nutr Hosp 2010;25(1):80-4. 3. Cellini M, et al. (2010). ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. Can J Physiol Pharmacol. 88(5):530-5. Virgilio EM, et al. Endothelin-1 plasma concentrations in patients with retinitis pigmentosa. Regul Pept 2010;160(1-3):64-7

Agradecimientos

Proyecto 2016223 financiado por la UAN. Apoyo a formación doctoral, AREANDINA.

7.4 Presentación póster en 61 Congreso SEEN virtual 2020. 14-17 de octubre de 2020.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición realiza un encuentro anual, considerado como el más importante de esta sociedad, donde profesionales relacionados con el área, realizan la presentación y discusión de los avances científicos más relevantes en Endocrinología y Nutrición. Los asistentes y ponentes son de alto nivel.

Certificación: Ver Anexo 2.

7.4.1 Título: Presencia combinada de diabetes mellitus y retinitis pigmentosa: un reporte de caso.

PRESENCIA COMBINADA DE DIABETES MELLITUS Y RETINITIS PIGMENTOSA: REPORTE DE CASO

Martha Liliana Trujillo Guíza¹; Olivia Margarita Narváez Rumié^{1,2}; Magally Escobar Martínez¹. 1. Universidad Antonio Nariño; 2. Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá.

61

CONGRESO VIRTUAL 2020

14-17 OCTUBRE

Introducción: Este reporte muestra la coocurrencia de dos enfermedades neurodegenerativas, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la retinitis pigmentosa (RP) que se consideran causas importantes de baja visión y/o ceguera en el mundo, la coexistencia de las dos patologías en un mismo individuo no es frecuente en la práctica clínica.

Presentación del caso: Caso femenino, 55 años de edad con DMT2 (diagnóstico 10 años), y RP (diagnóstico 12 años), de inicio súbito y ceguera posterior a episodio de stress. La paciente presentó dos episodios de mejora de agudeza visual de corta duración. Los datos del examen visual realizado en dos fechas de consulta en julio de 2019 se observan en tabla 1.

Tabla 1. Presentación del caso

Anamnesis	No HC familiar de RP, DM familiar en 3 línea. Disminución reciente de 24 kg de peso (88 a 64 kg). Tratamiento: Galvus met 50/1000 tabletas (1 tableta /día), 14 unidades de insulina/día.
Agudeza visual (AV)	consulta # 1 AO Percepción luz; consulta # 2 AO 20/400 (Cartilla Log Mar).
Biomicroscopía	Segmento anterior sano AO. Catarata leve AO.
Fondoscopia	Palidez disco óptico, atenuación vasos retinales. No cambio relacionados con DM.
Refacción	Astigmatismo miópico alto en AO.

HC: historia clínica; AO: ambos ojos; RP: retinitis pigmentaria; DM: diabetes mellitus.

IMC= 25.64 kg/m². clasificación sobrepeso.

Metodología: Se realizó examen de optometría y determinaciones en plasma y lágrima de leptina, LEP (Invitrogen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ELISA kit, USA), clusterrina, CLU (ThermoFisher ELISA assay kit (USA) y Endotelina-1, ET-1 (R&D ELISA kit, USA), y en plasma, de glucosa, colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG) con pruebas colorimétricas (Biosystems assay kits, Barcelona, España). Se obtuvieron datos de índice de masa corporal (IMC). La paciente firmó consentimiento informado.

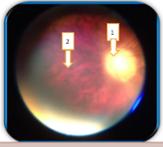


Imagen de referencia: fondo de ojo característico de RP, se observa palidez de papila (1) y espículas oscuras de pigmento (2).

Resultados: En la tabla 2 se presentan los niveles en plasma y lágrima de LEP, CLU y ET-1, se encontraron valores de LEP en plasma por encima de la referencia y en lágrima no detectados, niveles de CLU elevados tres veces más respecto a la referencia y de ET-1 ligeramente más bajos frente al referente. En la Tabla 3, niveles de glucosa y perfil lipídico comparados con metas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD (1), se encuentra hiperglicemia, hipertriglicéridemia y C-HDL bajos.

Referencias: 1. OPS. Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2. Med Basada en Evid. 2013; 2. Barrios Y, Diaz N et al. Lágrima serosa: su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres postmenopáusicas. Nutr Hosp. 2010;26(1):35-43. 3. Cantel M, et al. ET-1 plasma levels and ocular blood flow in retinitis pigmentosa. Can J Physiol Pharmacol. 2010;88(6):630-5. 4. Ffzli A, et al. ET-1 plasma levels, choroidal thickness and multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa. Life Sci. 2014;118(2):388-90. 5. Virgoso EM, et al. Endothelin-1 plasma concentrations in patients with retinitis pigmentosa. Neurol Rep. 2010;1(6):1-4.

6. Serrano A, et al. Glucagon-like peptide-1 levels and obestatin peptidase-4 activity in type 2 diabetes. Clin Invest Med. 2017;40(1):E165-69. 7. Turgoz B, Kurt J, Uzun N, Koca S, Demir T, Celikler D. Serum and tear levels of leptin in patients with diabetic retinopathy. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2015;39:7. 8. Takahashi Y, Takagi H, Takahashi M, Maruoka H, Mizutani AK, Yamori DV, et al. Endothelin protein expression in tear (fluid) of the rabbit. Comp Eye Res. 1996;15(7):765-72. 9. Vargas A, Kim HS, Barak E, Yu JWC, Chen CM. Lee EG. Inhibitory effect of ouabain on rod photoreceptor R9 in models of retinitis pigmentosa. PLoS One. 2017;12(6):1-11. 10. Chang W, Liao H, Farez AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. PLoS One. 2018;13(11):1-15.

Tabla 2. Niveles de LEP, ET-1 y CLU en plasma y lágrima

Molécula	Plasma		Lágrima	
	Paciente	Valores referencia	Paciente	Valores referencia
LEP	16.70 ng/mL	3.63-11.09 ng/mL(2)	0.00 pg/mL (OD)	8.90 ± 1.81 pg/mL(7)
ET-1	1.05 pg/mL	1.910 ± 0.61 pg/mL(3) 2.143 ± 0.258 pg/mL (4) 14.7 ± 0.2 pg/mL in RP (5)	0.00 pg/mL (OI)	13.85 ± 3.94 pg/ml (8)
CLU	117.18 ng/ mL	33.1 ± 17.4 ng/mL, Con RD 37.4 ± 22.6 Suero (6)	No medida	-

Tabla 3. Determinaciones de glucosa, perfil lipídico

Determinaciones	Nivel de medición	Metas ALAD
Glucosa	186 mg/dL	Hiperglicemia: ≤ 126 mg/dL
CT	132 mg/dL	Hipercolesterolemia: > 200 mg/dL
C- HDL	41 mg/dL	HDL-C > 50 mg/dL en mujeres
TG	276 mg/dL	Hipertriglicéridemia: ≥ 150 mg/dL

Discusión: Los valores de LEP se encuentran dentro del promedio de pacientes con RP (plasma), y por encima de los valores de la referencia de pacientes sin las dos patologías (2), y en lágrima, valores no detectados. La CLU en plasma está por encima de los rangos reportados (5), esta se relaciona con protección contra daño celular en DM (especies reactivas de oxígeno ROS) y en RP (evita apoptosis de fotorreceptores retinales)(9). Los niveles no concuerdan con la discapacidad visual (ceguera) y podrían explicar la no presencia de signos visibles de Retinopatía diabética (RD).

La ET-1, se encuentra por debajo del referente (plasma)(3-5), se espera en mayores niveles en DM y RP por la alteración vascular producida por la degeneración retinal (10); pueden estar bajos por la no evidencia de RD en el examen visual de rutina. Los valores en lágrima no detectados (0 ng/mL) están por debajo del referente. La hiperglicemia muestra pobre control de la glucosa, y la hipertriglicéridemia y bajo HDL indican riesgo cardiovascular (1).

Conclusiones: Es poco frecuente encontrar dos enfermedades neurodegenerativas como RP y DM en un mismo paciente, así como el inicio de RP por estrés y la mejoría de AV por períodos, ya que los daños retinales post degeneración no producen mejoría visual en la mayoría de casos. Los hallazgos de ET-1 y CLU no son los esperados de acuerdo con la clínica, lo que indicaría un posible efecto protector frente a la RD en esta paciente.

7.5. Presentación de e-póster en 26 Congreso de optometría, contactología y óptica oftálmica

El congreso OPTOM ha servido a los profesionales de la óptica, la contactología y la óptica oftálmica como marco de socialización de actividades científicas y sanitarias, y difusión de avances en investigación y en tecnología basada en la evidencia, de gran importancia para la comunidad optométrica. En 2021, el formato fue virtual con una amplia agenda con presentaciones magistrales, e-posters, videoconferencias y cursos magistrales, entre otros.



NIVELES LAGRIMALES Y PLASMÁTICOS DE BIOMARCADORES PARA RETINOSIS PIGMENTARIA, FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES, EN UNA MUESTRA DE BOGOTÁ, COLOMBIA.

Investigadores: Olima Margarita Narváez Rumé^{1,2}, Magally Escobar Martínez¹, Diego Forero Garzón², Martha Liliana Trujillo Gúiza¹.
 Filiación: 1. Universidad Antonio Nariño, Colombia, 2. Fundación Universitaria del Área Andina, Colombia

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad rara, neurodegenerativa, hereditaria, en estadios avanzados puede llegar a ceguera. Cursa con disminución de campo visual periférico, ceguera nocturna y daño en fotorreceptores retinales. Moléculas como la leptina (LEP), endotelina-1 (ET-1) y clusterina (CLU), han sido detectadas en sangre y en lágrima de personas con RP.

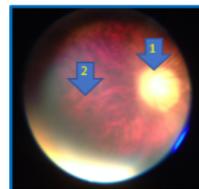
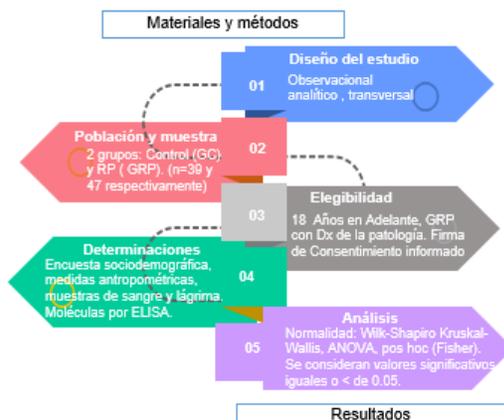


Imagen de referenda (fuente propia): fondo de ojo característico de RP, se observa palidez de papila (1) y espículas óceas de pigmento (2).

Objetivo: estudiar niveles lagrimales y plasmáticos de biomarcadores para retinosis pigmentaria y la correlación con factores de riesgo y comorbilidades, en una muestra de pacientes en Bogotá, Colombia.



La edad media del GC fue 36 ± 2.35 años, y GRP 42 ± 2.03 años. La media de tiempo de diagnóstico para el GRP fue de 21 ± 1.89 años, con un tiempo de aparición de la patología > 20 años (27% del total). En las figuras: GC: Grupo control; GRP: Grupo Retinosis pigmentaria; F: femenino; M: masculino. Los resultados se expresan en media \pm EEM (Error estándar de la media). A continuación se muestran los resultados de los niveles de las moléculas de estudio en el GC y GRP en plasma:

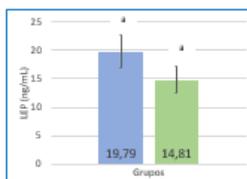


Figura 1. LEP en plasma. No diferencias significativas entre grupos ($p=0.089$).

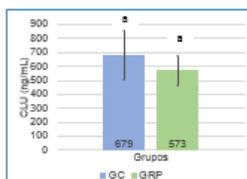


Figura 2. CLU en plasma. No diferencias significativas entre grupos ($p=0.385$).

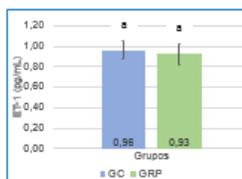


Figura 3. ET-1 en plasma. No diferencias significativas entre grupos ($p=0.204$).



A continuación se muestran los resultados de los niveles de las moléculas de estudio en el GC y GRP en lágrima:

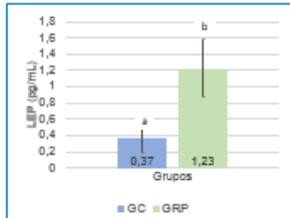


Figura 4. LEP en lágrima. Diferencias significativas entre grupos (p=0.029).

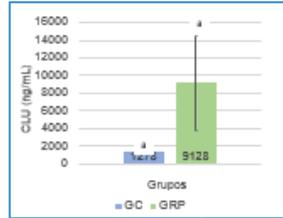


Figura 5. CLU en lágrima. No diferencias significativas entre grupos (p=0.117).

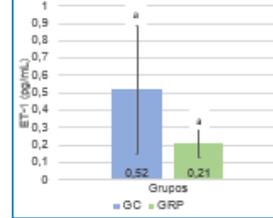


Figura 6. ET-1 en lágrima. No diferencias significativas entre grupos (p=0.550).

En la tabla a continuación se muestran las frecuencias y porcentajes de los principales factores de riesgo y comorbilidades estudiadas en ambos grupos

Factores riesgo/comorbilidades	GC (n= 39)	%	GRP (n=47)	%
Sedentarismo	19	49	14	30
Tabaquismo	1	3	1	2
Hipertensión (HTA)	3	8	2	4
Dislipidemia	4	10	7	15
Glaucoma	1	3	2	4
Catarata	0	0	5	11

Tabla 1. factores de riesgo y comorbilidades

Análisis de asociación (ANOVA, pos hoc Fisher): En plasma niveles significativos mayores de LEP en el GC Vs GRP con dislipidemia (p=0.010), para glaucoma mayores en GC Vs GRP sin glaucoma (p=0.033). En CLU, significativamente mayores en obesidad frente a peso normal (p= 0.030). En ET-1 sedentarios del M frente al F (p= 0.009).

En lágrima se encontraron diferencias significativas en LEP de pacientes GRP VS GC no sedentarios (p=0.017), en ET-1 sexo M Vs F del GC sedentarios(p=0.015). No se encontraron diferencias en CLU en lágrima.

Al establecer las correlaciones de Spearman solo se encontró correlación moderada negativa entre LEP en plasma y edad.

Conclusiones

A través del análisis de biomarcadores en fluidos biológicos, es posible detectar tempranamente la presencia de enfermedad, los niveles alterados pueden indicar la presencia de una patología (1,4). Clínicamente, el diagnóstico de RP se realiza con exámenes especiales electro retinográficos (5). La valoración de niveles de algunas moléculas asociadas a procesos fisiológicos del organismo, como la LEP, CLU y ET-1, descritas como presentes en enfermedades neurodegenerativas, junto a otras pruebas diagnóstica clínica, pueden servir para analizar la presencia temprana de la patología, y su relación con diagnósticos asociados incluso antes que aparezcan algunos signos visibles al examen.

Los resultados indican que no hubo cambios de expresión significativos en el GRP de las moléculas en plasma, en lágrima se encontró que en el grupo con RP hubo una mayor expresión de LEP. Se destaca que la LEP fue la molécula con mayor tendencia a mostrar asociaciones significativas en los grupos con relación a los factores de riesgo y comorbilidades, en plasma y lágrima, en especial en dislipidemia y sedentarismo. Estos hallazgos muestran la importancia de realizar el análisis de expresión de estas moléculas, presentes en procesos inflamatorios y de degeneración retinal, en fluidos biológicos, y en especial el uso de la muestra de lágrima como soporte para el diagnóstico de la RP junto a otros test clínicos de función visual.

Referencias

1. Yu, Y., Bhattacharya, D., Weeber, J., Boulter, J., Florent, C., Hess, M., ... Fink, W. (2014). Clusterin from human clinical tear samples: Positive correlation between tear concentration and Alzheimer amyloid plaques. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 479-484. <https://doi.org/10.1002/alz.1207>
2. Verbeek, J. A., Huis, R. J., Van, S., Van, S., Van, S., ... Kluiver, J. (2014). Progress in Retinal and Eye Research Non-syndromic hereditary pigmentosa. *Progress in Retinal and Eye Research*, 33(1), 1-30. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.03.005>
3. Vingolo, E. M., Lupo, G., Granga, P. L., Salomone, S., Zinmaniacca, L., Corsetti, D., ... Lettita, C. (2010). Endothelin-1 plasma concentrations in patients with hereditary pigmentosa. *Regulatory Peptides*, 160(1-3), 64-67. <https://doi.org/10.1016/j.reg.2009.04.004>
4. Trabman, J. N. (2010). Vision and the Hypothalamus. *Optometry*, 81, 100-114. <https://doi.org/10.1016/j.opt.2009.07.011>
5. ... (2015). ... <https://doi.org/10.1016/j.opt.2015.03.001>
6. Jones, S. C., & Jernag, C. (2002). Clusterin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 34(5), 437-431. <https://doi.org/10.10527/1521-1011-1522> [j]
7. Kim, J. H., Kim, J. H., Sun, H. O., Yu, Y. G., Min, B. H., Park, K. H., & Kim, K. (2010). Protective Effect of Clusterin from Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(1), 115-121. <https://doi.org/10.1002/jcb.22174>
8. ... (2011). ... <https://doi.org/10.1007/s12225-011-9403-8>

8. Anexos

A continuación, se reportan los anexos de las certificaciones de presentaciones en evento académico, y del modelo de consentimiento informado utilizado en el presente estudio.

Anexo 1: Certificaciones presentación pósters en I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte, AREANDINA. 29 de septiembre de 2020.



Bogotá, 29 de septiembre de 2020

Señoras
Olivia Narváez Rumié;
Magally Escobar Martínez;
Martha Lilibiana Trujillo Guiza

El Comité Organizador del **I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte** de Areandina agradece y reconoce su participación en la modalidad de Poster en nuestro evento, con el título: *“Comparación de la cantidad de proteína total en fluido lagrimal, a través de tres métodos de recolección”*

Esperamos contar con su participación en futuras iniciativas.

Cordialmente,

PAOLA RUIZ DÍAZ

Decana
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte, Bogotá y Valledupar
Fundación Universitaria del Área Andina

JACKELINE MARÍN TAPIAS

Decana
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte, Pereira
Fundación Universitaria del Área Andina

ANGELA RINCÓN, PhD

Investigadora Docente
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte
Fundación Universitaria del Área Andina,
Pereira

DIEGO A. FORERO, MD, PhD

Investigador Líder
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte
Fundación Universitaria del Área Andina,
Bogotá



AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

Resolución Jurídica Res. 22215 Mineducación Dto. 9-83

Bogotá, 29 de septiembre de 2020

SeñoresOlivia Margarita Narváez Rumié;
Magally Escobar Martínez;
Martha Liliana Trujillo Guiza

El Comité Organizador del I Congreso Internacional de Ciencias de la Salud y del Deporte de Areandina agradece y reconoce su participación en la modalidad de Poster en nuestro evento, con el título. *” Presencia combinada de diabetes mellitus y retinitis pigmentosa reporte de caso.”*

Esperamos contar con su participación en futuras iniciativas.

Cordialmente,

PAOLA RUIZ DÍAZDecana
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte, Bogotá y Valledupar
Fundación Universitaria del Área Andina**JACKELINE MARÍN TAPIAS**Decana
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte, Pereira
Fundación Universitaria del Área Andina**ANGELA RINCÓN, PhD**Investigadora Docente
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte
Fundación Universitaria del Área Andina,
Pereira**DIEGO A. FORERO, MD, PhD**Investigador Líder
Facultad de Ciencias de la Salud y del
Deporte
Fundación Universitaria del Área Andina,
BogotáLínea Gratuita Nacional 018000 180099 • www.areandina.edu.co

@areandina

Anexo 2: Presentación póster en 61 Congreso SEEN virtual 2020. 14-17 de octubre de 2020.



CERTIFICADO

Irene Bretón Lesmes, presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y Visitación Álvarez de Frutos, secretaria de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN),

CERTIFICAN que:

La comunicación científica con el título:

PRESENCIA COMBINADA DE DIABETES MELLITUS Y RETINITIS PIGMENTOSA: REPORTE DE CASO.

de la que son autores:

MARTHA LILIANA TRUJILLO GÜIZA (1,2); OLIVIA MARGARITA NARVÁEZ RUMIÉ (2,4); MAGALLY DEL CARMEN ESCOBAR MARTÍNEZ (3)

(1) UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO, IBAGUÉ, COLOMBIA - FACULTAD DE CIENCIAS, (2) UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO, BOGOTÁ, COLOMBIA - DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD, (3) UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO, BOGOTÁ, COLOMBIA - FACULTAD DE MEDICINA, (4) FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA, BOGOTÁ, COLOMBIA - FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ha sido presentada en forma PÓSTER en el 61 Congreso Virtual de la SEEN, celebrado los días 14, 15, 16 y 17 de Octubre de 2020.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firman el presente certificado a diecisiete de octubre de dos mil veinte.


Irene Bretón Lesmes
Presidencia
SEEN


Visitación Álvarez de Frutos
Secretaría
SEEN

Anexo 3: Certificación presentación ponencia oral: Plasmatic leptin and endothelin levels in diabetic retinopathy



Anexo 4: Certificación presentación comunicación e-poster OPTOM 21



Título: NIVELES LAGRIMALES Y PLASMÁTICOS DE BIOMARCADORES PARA RETINOSIS PIGMENTARIA, FACTORE DE RIESGO Y COMORBILIDADES, EN UNA MUESTRA DE BOGOTÁ, COLOMBIA.

ID: 02389

Tipo: Comunicación en e-póster

Área temática: Optometría geriátrica / Baja visión

Autores:

Olivia Margarita Narváez Rumie¹, Magally Escobar M¹, Diego Alexander Forero Garzón¹, Martha Liliana Trujillo Güiza¹

Instituciones:

1) UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO, 2) FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA

Presentador: Olivia Margarita Narváez Rumie

D. IGNACIO JOSÉ DE COSTA GONZÁLEZ, Secretario del Consejo General de Colegios de Ópticos-Optometristas:

CERTIFICA:

Que la comunicación libre arriba indicada, ha sido presentada durante **OPTOM´21 Online (26 Congreso de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica)** celebrado del ocho al veintiocho de mayo de dos mil veintiuno en formato virtual.

Y para que conste, expido la presente certificación con el visto bueno del Sr. Presidente, en Madrid, a veintiocho de mayo de dos mil veintiuno.

<p>Vº Bº PRESIDENTE</p>  <p>Juan Carlos Martínez Moral</p> <p>ORGANIZA:</p> 	<p>SECRETARIO GENERAL</p>  <p>Ignacio José de Costa González</p> <p>AVALA:</p> 	<p>COORDINADOR</p>  <p>Jesús García Poyatos</p> <p>COLABORA:</p> 	<p>PARTNER PREFERENTE:</p> 
---	---	--	---

Anexo 5: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado a participar en el proyecto **“ESTUDIO DE BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS PARA RETINOSIS PIGMENTARIA Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN UNA MUESTRA DE BOGOTÁ, COLOMBIA”** que se está realizando con un grupo interdisciplinario de profesionales de la Universidad Antonio Nariño y la Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá. Su participación en esta investigación es completamente voluntaria, por favor, lea detenidamente este documento, en caso de no comprender alguna parte del texto, o que existan términos que desconozca, favor dirigirse a alguno de los miembros del equipo de investigación.

El objetivo de esta investigación es “Estudiar biomarcadores bioquímicos y genéticos para retinosis pigmentaria y retinopatía diabética en una muestra de Bogotá, Colombia”. Su participación en este proyecto consiste en contestar una encuesta sociodemográfica que incluirá preguntas relacionadas con su edad, sexo, estrato socioeconómico, antecedentes personales y enfermedades asociadas. Se medirán parámetros antropométricos (peso y talla), y se tomarán muestras de sangre y lágrima. Las tomas de muestras se harán en el horario de 9:00 a 11:00 am previo ayuno de al menos dos horas. Adicionalmente se realizarán exámenes complementarios de oftalmología, optometría y electrofisiológicos de apoyo diagnóstico.

Los exámenes clínicos anteriormente descritos, no tendrán costo para usted y serán llevados a cabo por profesionales, capacitados para realizar dichos exámenes y manteniendo las normas de bioseguridad pertinentes. Su participación en el estudio no generará ningún beneficio económico vinculado.

Su participación en este estudio le beneficiará en términos de: Conocer su estado nutricional según la correlación del peso y la talla, control de optometría, oftalmología, estudio genético, niveles de hemoglobina glicosilada, exámenes de electrodiagnóstico. Si alguna determinación llevada a cabo en la investigación indica que usted padece un problema no diagnosticado antes, será debidamente informado y asesorado al respecto. El riesgo máximo debido a su participación en este proyecto sería un hematoma debido a la punción por la toma de sangre.

El estudio contará con la evaluación del Comité de Ética en Investigación de la UAN, contando con la aprobación previa a cualquier procedimiento. Todos los procedimientos se llevarán a cabo de acuerdo con las recomendaciones internacionales en el campo de la ética de los estudios con humanos. Según la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud, República de Colombia, la presente investigación se clasifica como de riesgo mínimo. Los investigadores garantizan que la información clínica será almacenada y analizada preservando la confidencialidad y la privacidad.

Usted podrá retirarse de la investigación en cualquier momento, si así lo considera; si toma esta decisión, favor avisar a alguno de los integrantes del equipo de investigación. Las muestras obtenidas en este estudio serán utilizadas para las mediciones de este proyecto de investigación, las muestras residuales serán almacenadas y utilizadas únicamente en esta línea de investigación. Las muestras serán recolectadas, almacenadas y procesadas en el laboratorio de Genética de la UAN en la Calle 3 este No 47 a 15, en Bogotá, el cual garantizará su custodia y adecuada manipulación.

Preguntas o información adicional

Puede contactar a Martha Liliana Trujillo Güiza, teléfono: 3103089191; o a Olivia Margarita Narváez Rumié, teléfono 3127461689.

Confidencialidad y autorización para divulgar información médica personal

El grupo de investigación requerirá de sus datos sociodemográficos y clínicos, al firmar este documento usted otorga al grupo de investigación su consentimiento para hacer uso de la información obtenida en la encuesta realizada. Esta información atenderá todos los principios de confidencialidad y tendrá el debido proceso legal de custodia. En ningún caso se le identificará por su nombre o localización en los informes que sean publicados como resultados del estudio, ni en otras publicaciones de carácter científico Nacional o Internacional.

Si otorga su consentimiento para la participación en el estudio, este documento no tiene fecha de vencimiento.

Consentimiento para participar

Yo, ----- Identificado con C.C () CE () No.----- con residencia en _____ teléfono _____ de _____ años de edad manifiesto que he sido informado del estudio **“ESTUDIO DE BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS PARA RETINOSIS PIGMENTARIA Y RETINOPATÍA DIABÉTICA EN UNA MUESTRA DE BOGOTÁ, COLOMBIA”** que lidera La universidad Antonio Nariño, así como he tenido la oportunidad de obtener respuestas a las dudas que se presentaron para entender la participación en el estudio.

Nombres Completos del Participante

Firma y fecha

Martha Trujillo Güiza, Investigador Principal

Firma y fecha

Olivia Narváez Rumié, Coinvestigador

Firma y fecha

Anexo 6: Encuesta sociodemográfica

Se realizó un cuestionario de Google para obtener una base de datos automática de las respuestas, las preguntas realizadas fueron:

Formulario RP-RD

Correo _____ Código Interno _____

Documento de identidad CC _____ CE _____ No de documento _____

Nombres _____ Apellidos _____

Fecha de nacimiento (DD/MM/AA) _____

Teléfono de contacto _____

Correo electrónico participante _____

Sexo Mujer ___ Hombre ___

Etnia Sin pertenencia ___ Afro ___ ROM ___ Indígena ___

Ocupación _____

Estrato 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___

Procedencia geográfica (Ciudad/Dpto/país) _____

Lugar de residencia (ciudad) _____

Factores de riesgo y comorbilidades

Sedentarismo ___ Tabaquismo ___ Nefropatía ___ Síndrome de ojo seco ___

Síndrome de Sjögren ___ Diabetes mellitus ___ Hipertensión arterial ___

Dislipidemia ___ Hipercolesterolemia ___ Aumento colesterol y TG ___

Aumento aislado de TG y colesterol ___ Hipertensión ocular ___

Glaucoma de ángulo abierto ___ Glaucoma de ángulo cerrado ___

Glaucoma neo vascular ___ Uso de corrección óptica ___

Medicamentos

Insulina ___ Hipoglicemiantes ___ Anti lipídicos ___ Antihipertensivos ___

Anticoagulantes ___ Analgésicos ___ Diuréticos ___ Hormonas tiroideas ___

Antidepresivos ___ Antihistamínicos ___ Anticonceptivos ___ Antiacné ___

Betabloqueadores ___ Protector gástrico ___ Antibiótico oftálmico ___

Antibiótico esteroideo ___ Antiinflamatorio no esteroideo ___

Lubricante ocular ___ Antiglaucomatosos ___ Antiviricos oftalmicos ___

Inmunosupresores ___

Adherencia al tratamiento ___

Procedimientos oculares SI ___ NO ___ En caso afirmativo cual _____

Medidas antropométricas Peso (kg) ___ Talla cm ___

Grupo GRC ___ GRP ___ GRD ___

Grupo Control

Miembros de la familia con RP o RD? SI ___ No ___ No sabe ___

Familia con diabetes SI ___ NO ___ No sabe ___

Miembros de la familia con RD? _____

Grupo RP

Tiempo de diagnóstico de la RP (año, meses) _____

Síndrome asociado a RP

Usher _____ Bardet Biedl ___ Bassen Kornswieg ___ Amaurosis de Leber _____

Miembros de la familia con RP? SI ___ No ___ No sabe ___

Familia con RP Número de familiares afectados en 1ª línea (padres, hijos, hermanos) _____

Familia con RP Número de familiares afectados en 2ª línea (tíos, abuelos, nietos) _____

Familia con RP Número de familiares afectados en 3ª línea (bisabuelos, primos, bisnietos) _____

Familia con RD

Miembros de la familia afectados _____

Grupo RD

Tiempo de diagnóstico de la RD _____

Familia con RP Número de familiares afectados en 1ª línea (padres, hijos, hermanos) _____

Familia con RP Número de familiares afectados en 2ª línea (tíos, abuelos, nietos) _____

Familia con RP Número de familiares afectados en 3ª línea (bisabelos, primos, bisnietos) _____

Familia con RP

Miembros de la familia afectados _____