



**Universitat de les  
Illes Balears**

# Efecto de la intervención con dieta mediterránea en gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la retinopatía diabética

**ANA BELÉN GÓMEZ LÓPEZ**

(Grado en Óptica y Optometría, 2015, Universidad de Murcia  
Enfermera Especialista en Enfermería Obstetrico-Ginecológica (Matrona), 2006, Universidad de Murcia  
Diplomada en Enfermería, 1998, Universidad de Murcia)

## **Memoria del Trabajo Final de Máster**

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Julio, 2016

Firmas

Autor \_\_\_\_\_

[08/07/2016]

Certificado \_\_\_\_\_

[Magdalena Gianotti Bauzá]  
Tutora del Trabajo

Aceptado \_\_\_\_\_

[Josep Antoni Tur Mari]  
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

# ÍNDICE

1. RESUMEN . . . . .	1
2. PALABRAS CLAVE . . . . .	2
3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA . . . . .	2
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .	5
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO . . . . .	7
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS . . . . .	8
6.1 HIPÓTESIS . . . . .	8
6.2 OBJETIVOS . . . . .	9
6.2.1 OBJETIVOS GENERALES . . . . .	9
6.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS . . . . .	9
7. METODOLOGÍA . . . . .	9
7.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO . . . . .	9
7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN . . . . .	9
7.3 TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO . . . . .	11
7.4 DISEÑO DEL ESTUDIO . . . . .	11
7.5 VARIABLES (DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES) . . . . .	12
7.6 RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN . . . . .	12
7.7 ANÁLISIS DE DATOS . . . . .	13
7.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO . . . . .	13
8. PLAN DE TRABAJO . . . . .	13
8.1 CRONOGRAMA . . . . .	13
9. ANEXOS . . . . .	14

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

RD	Retinopatía diabética
TG	Trigliceridos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HTA	Hipertensión arterial
ECV	Enfermedad cardiovascular
EVOO	Extra virgen olive oil
RDNP	Retinopatía diabética no proliferativa
RDP	Retinopatía diabética proliferativa

## **1. RESUMEN**

A medida que el embarazo progresa, aparecen cambios oculares fisiológicos típicos, las enfermedades oculares preexistentes se agravan y aparecen otras enfermedades oculares nuevas debido al mismo. La presencia de la patología ocular, retinopatía diabética, puede influir en los profesionales durante la atención sanitaria de la gestante, y cualquier intervención debe ser valorada para ser aplicada sólo si se ha demostrado beneficio.

Este estudio tiene como objetivo, evaluar cuál es el efecto de la intervención con dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva virgen extra, en las gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la retinopatía diabética.

El diseño del estudio será de tipo experimental estableciendo como medida terapéutica la inclusión en la dieta de las gestantes diabéticas tipo 1 de un consumo regular de aceite de oliva virgen extra. Se planteará un ensayo clínico comparando la medida terapéutica entre dos grupos de gestantes diabéticas tipo 1, un grupo será informado de la medida terapéutica y se le recomendará su consumo adicional durante un periodo de tiempo, mientras que el otro solo será informado de la medida terapéutica y no se le recomendará su consumo adicional. Se realizará un seguimiento longitudinal de las pacientes de tipo prospectivo. Las variables de estudio más destacadas serán: la dieta alimentaria (Dieta Mediterránea), suplemento diario de aceite de oliva virgen extra y las propias de la evolución de la retinopatía diabética.

### **ABSTRACT**

As the pregnancy progresses, appear typical physiological eye changes, pre-existing eye diseases are aggravated and new ones eye diseases appear due to it. The presence of eye disease, diabetic retinopathy, can influence professionals in health care of pregnant women, and any intervention should be assessed to be applied only if benefit has been shown.

This study aims to assess what the effect of intervention with Mediterranean diet enriched with extra virgin olive oil in type 1 diabetic pregnant women on the progression of diabetic retinopathy.

The study design is experimental setting as a therapeutic measure inclusion in diet of pregnant women with diabetes type 1 regular consumption of extra virgin olive oil. A clinical trial comparing the therapeutic measure between two groups of diabetic pregnant type 1, a group will be informed of the therapeutic measure and will recommend your additional consumption over a period of time, while the other one will be informed of the therapeutic measure and you will not recommend their additional consumption. A prospective longitudinal follow-up of patients will be performed. The most important study variables are: food diet (Mediterranean Diet), daily suplement of extra virgen olive oil and the characteristics of the development of diabetic retinopathy.

## **2. PALABRAS CLAVE**

Pregnancy, ocular changes, eye, diabetic retinopathy, mediterranean diet, cardiovascular health, extra virgin olive oil.

## **3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

Las mujeres embarazadas se someten a un enorme número de cambios a nivel sistémico durante todo el embarazo, llegando a afectar a órganos como los ojos. Los cambios fisiológicos que se producen son tanto a nivel cardiovascular, hormonal, metabólico, hematológico, como inmunológico, dejando a la embarazada más susceptible frente a las enfermedades. Los cambios hormonales en realidad son suficientes para explicar un buen número de alteraciones sistémicas, por ejemplo los niveles elevados de estrógenos y progesterona. La placenta, las glándulas endocrinas maternas y las glándulas suprarrenales fetales combinan su productividad para convertirse en una fábrica de alta potencia hormonal. Está claro que no podemos considerar el embarazo como una enfermedad, pero sí es evidente que por algunos de estos mecanismos, durante el mismo se producen cambios que pueden afectar al ojo no sólo en situación normal sino también en situaciones previas de patología ocular, como ocurre en la retinopatía diabética (RD). Su conocimiento es útil para saber manejar los cambios transitorios y poder tratar mejor algunas enfermedades oculares presentes en la mujer embarazada, al conocer mejor su fisiopatología<sup>2</sup>.

Actualmente existe un incremento de diabéticos en todo el mundo, de forma que se espera que en el año 2025 el número de personas que sufren esta enfermedad supere los 300 millones. Se cree que este incremento se debe al crecimiento de la población, el envejecimiento, la obesidad y estilo de vida sedentaria. Aproximadamente el 25% de personas afectas de diabetes mellitus tienen algún grado de RD. La incidencia aumenta con la duración de la enfermedad de forma que a los 20 años más del 90% presentarán algún grado de RD<sup>7</sup>.

La diabetes mellitus está considerada como la causa más frecuente de ceguera en la población activa en los países industrializados, siendo la retinopatía diabética proliferante la responsable de los déficit visuales más severos<sup>7</sup>.

En todos los estadios de la RD es esencial el control endocrinológico fundamentalmente de: la glucemia (hemoglobina glicosilada -HbA1c-) HbA1c < 7%, la anemia, la dislipemia TG < 150mg/dl, LDL colesterol < 100md/dl, la HTA < 130/80, el sobrepeso y el estado renal (microalbuminuria en orina)<sup>7</sup>.

El embarazo es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la RD y puede tener graves consecuencias<sup>8</sup>.

Varios son los factores que influyen en la progresión de la RD en el embarazo. Estos incluyen los siguientes: el propio estado de la embarazada antes de la concepción, duración de la diabetes, presencia de RD y en que estado de la enfermedad se encuentra la embarazada, el control metabólico antes y durante el embarazo, y la presencia de HTA coexistente<sup>9</sup>.

En un estudio Rosenn y cols, encontraron que las gestantes con HTA crónica o HTA inducida por el embarazo o ambos tuvieron una mayor tasa de progresión de la retinopatía. El aumento del flujo de la sangre en la retina, como consecuencia del estado circulatorio hiperdinámico en el embarazo, puede inducir daño endotelial a nivel capilar, que puede ser el responsable de esta progresión<sup>10</sup>.

A través de otro estudio retrospectivo se evaluó la incidencia y factores de riesgo de la progresión de la retinopatía durante el embarazo en cincuenta y cuatro gestantes diabéticas insulino-dependientes, se les hizo un seguimiento de fondo de ojo en cada trimestre de embarazo y durante el puerperio, para llevar a cabo dicha evaluación. Los resultados fueron una progresión de la RD en la embarazada del 24% (13 de las 54)<sup>11</sup>.

El riesgo real de sufrir complicaciones microvasculares como la progresión de la retinopatía comienza en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 7%. De acuerdo con la Asociación Americana de la Diabetes (ADA), el objetivo principal es mantener unos niveles de HbA1c <7% en todas las edades. La evidencia muestra que la prevalencia de complicaciones microvasculares es mayor en pacientes con más de 20 años de edad. En realidad la prevención de complicaciones debe iniciarse antes de la aparición de la diabetes mellitus tipo 1, estableciendo cambios de estilo de vida, incluyendo dejar de fumar, la dieta y el ejercicio. Una atención integral y personalizada reduciría el riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares en dichos pacientes<sup>16</sup>.

Es evidente, que existe una influencia entre el estilo de vida (dieta, ejercicio y tabaco) y los factores de riesgo que aumentan la aparición de retinopatía (presión arterial alta, HbA1c alta, IMC elevado) que afectan a la progresión de la retinopatía. Así se demostró dicha influencia en un estudio realizado en diabéticos tipo 1 con edades comprendidas entre 16 y 39 años, estableciéndose como conclusión a final de dicho estudio una correlación significativa entre la dieta y la tasa de progresión de retinopatía en dichos sujetos<sup>17</sup>.

Disponemos de un estudio sobre la prevención con dieta mediterránea (PREDIMED), para evaluar los efectos a largo plazo sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV), dicha dieta se caracteriza por: uso abundante de aceite de oliva virgen extra (EVOO), consumo elevado de frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos y semillas, consumo moderado de vino tinto en las comidas, consumo moderado de pescado, marisco, aves de corral, yogurt, queso y huevos,

bajo consumo de carne roja procesada y dulces. Los individuos a estudio fueron divididos en tres grupos: un primer grupo con suplementación en la dieta de EVOO, un segundo grupo con suplementación en la dieta de frutos secos y por último un tercer grupo con una dieta baja en grasas. Tras el estudio se observó que la incidencia de ECV fue del 3,8% para el primer grupo, del 3,4% para el segundo y de 4,5% para el tercero. Por lo tanto el consumo de aceite de oliva virgen extra y de frutos secos es útil y demuestra un éxito en la prevención de ECV en las personas de alto riesgo, como ocurre en las personas diabéticas con retinopatía<sup>18</sup>.

Otro estudio PREDIMED sugiere que una intervención nutricional basada en dieta mediterranea con suplemento de EVOO reduce la incidencia de retinopatía diabética, el objetivo principal del mismo fue determinar el efecto de la dieta sobre la incidencia de complicaciones de la diabetes mediante el análisis de una cohorte de pacientes libres de enfermedad cardiovascular pero que tenían diabetes tipo2 o al menos tres de los factores de riesgo cardiovascular: el tabaquismo, la hipertensión, dislipidemia, sobrepeso / obesidad, o antecedentes familiares de comienzo precoz ECV. Se llegó a la conclusión de que una dieta enriquecida con EVOO podría desempeñar un papel beneficioso en la prevención de la retinopatía diabética <sup>22</sup>.

### *RETINOPATÍA DIABÉTICA*

La RD es la principal causa de pérdida visual no recuperable en países industrializados, prevaleciendo en pacientes entre los 20 y 64 años de edad, siendo la causa del 10% de nuevos casos de ceguera cada año.

Es una enfermedad progresiva y asintomática hasta estadios avanzados, produce un daño vascular que está caracterizado por un aumento de permeabilidad y daño capilar. Diagnosticada como retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP), que es secundaria principalmente a un factor de crecimiento endotelial, producido por múltiples cambios celulares en la retina por isquemia.

El riesgo de ceguera en pacientes diabéticos es aproximadamente 25 veces mayor que en el resto de la población<sup>1</sup>.

Entre los factores de riesgo destacan:

- Tiempo de evolución de la diabetes y el tipo de diabetes.
- Deficiente control glucémico
- Control de la hipertensión arterial, de la hiperlipemia y de la anemia asociadas a la diabetes disminuyen la aparición y progresión de la RD
- Existen cambios hormonales asociados como la pubertad y el embarazo que pueden

acelerar la aparición de la RD.

- Existen factores genéticos investigados y relacionados con el desarrollo y progresión de la RD

Desde el punto de vista ocular existen algunos factores que pueden ser considerados de riesgo para el desarrollo y progresión de RD como son la hipertensión ocular, el antecedente de oclusión venosa retiniana, la presencia de inflamación ocular, traumatismos oculares y el tratamiento con radioterapia. De igual manera existen factores locales que protegen frente al desarrollo de la RD, como la miopía, la atrofia del epitelio pigmentado retiniano o el desprendimiento de vítreo posterior<sup>1</sup>.

La clasificación actual de la retinopatía diabética evalúa de manera separada el edema macular y se divide en los siguientes estadios según Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS):

- Sin retinopatía: No se observan lesiones características al examen oftalmoscópico.
- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP): A su vez se divide en leve, moderada, severa y muy severa.
- Edema macular clínicamente significativo: Se observa aumento del grosor de la retina en la mácula
- Retinopatía proliferativa (RDP): presencia de vasos de neoformación con bandas por gliosis que terminan con tracción de la retina (desprendimiento de retina)<sup>1</sup>.

La prevención es la mejor opción para la retinopatía diabética. Un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre y de la hipertensión, una dieta sana, hacer ejercicio y buena educación sanitaria del paciente diabético son los elementos esenciales que pueden prevenir o demorar la aparición de la retinopatía diabética<sup>1</sup>.

## **4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

La bibliografía seleccionada para el presente trabajo, describe el tema tratado en sus diferentes aspectos.

Los artículos se pueden clasificar según los siguientes temas: cambios oculares durante el embarazo, cambios fisiológicos oculares, evolución de la patología previa ocular durante el embarazo, retinopatía diabética, retinopatía diabética en el embarazo, influencia de la dieta en la patología cardiovascular y microvascular.

- Cambios oculares durante el embarazo, artículos numerados con: 1, 2, 3 y 4.  
Siendo el más relevante el artículo numerado con: 1.
- Cambios fisiológicos oculares, artículos numerados con: 1, 2, 3 y 4.  
Siendo el más relevante el artículo numerado con: 1.
- Evolución de la patología previa ocular durante el embarazo, artículos numerados con: 5, 6, 12 y 14.  
Siendo el más relevante el artículo numerado con: 6.
- Retinopatía diabética en el embarazo, artículos numerados con: 7, 8, 9, 10, 11 y 13.
- Retinopatía diabética, artículo numerado con: 22  
Siendo los más relevantes los artículos numerados con: 9, 10, 22.
- Influencia de la dieta en la patología cardiovascular y microvascular, artículos numerados con: 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21.  
Siendo los más relevantes los artículos numerados con: 15, 16, 17 y 21.

1. Tenorio G, Ramírez-Sánchez V. Retinopatía diabética; conceptos actuales. Rev Med Hosp Gen Mex. 2010; 73(3): 193-201.
2. Chawla S, et al. Ophthalmic considerations in pregnancy. Medical Journal Armed Forces India 2013; 69(3): 278-284.
3. Gotovac M, et al. Eye and Pregnancy. Coll. Antropol 2013; 37(1): 189–193.
4. Goldich Y, et al. Ocular anterior segment changes in pregnancy. J Cataract Refract Surg 2014; 40:1868-1871.
5. Garg P, Aggarwal P. Ocular changes in pregnancy. Nepal J Ophthalmol 2012; 4 (7):150-161.
6. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. Survey of Ophthalmology 2013; 58(2): 127-142.
7. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macula. “Guías de Práctica Clínica de la SERV”. Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es)
8. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? Current Diabetics Report 2002; 2(4): 327-330.
9. Betk MA, Miodovnik M, Mimouni F. Impact of pregnancy on complications of insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Perinat 1988; 5(4): 359-367.
10. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, D McCance and RM Best. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. Eye 2004; 18: 826–832.
11. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, Al-Suleiman SA, Rahman J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. Clinical and Experimental Ophthalmology 2007; 35: 231–236.

12. Soubrane G, Coscas G. Influence of Pregnancy on the Evolution of Diabetic Retinopathy. *International Ophthalmology Clinics* 1998; 38(2): 187-194.
13. Gordin D, et al. Pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension are associated with severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes later in life. *Acta Diabetol* 2013; 50:781–787.
14. Start J, Carpenter MW. The effect of pregnancy on the natural history of diabetic retinopathy. *Clinics in perinatology* 1998; 25(4): 887-916.
15. García-Feijo J, Pablo-Júlvez LE. *Manual de Oftalmología*. España. Elsevier; 2012: 139-143.
16. Viswanathan V. Preventing microvascular complications in type 1 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2015; 19(7): 36-38.
17. Cundiff DK, Nigg CR. Diet and diabetic retinopathy: insights from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *MedGenMed* 2005; 6;7(1):3
18. Ros E, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014 ; 5(3):330S-6S.
19. Urpi-Sarda M, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacological Research*. 2012; 65(6): 577-583.
20. Chang RC, et al. High-Fat Diet–Induced Retinal Dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015; 56(4): 2367-2380.
21. Guasch-Ferré M, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014; 12:78.
22. Díaz-López A, et al. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(11):2134-41.
23. Real Decreto 531/1993, 16 de Abril. BOE num.114. 13 de Mayo 1993

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La diabetes mellitus está considerada como la causa más frecuente de ceguera en la población activa en los países industrializados, es un problema creciente de la salud pública con un mayor riesgo de desarrollo de ECV y de las complicaciones microvasculares, incluyendo retinopatía diabética que disminuyen la calidad de vida y puede causar incluso la muerte prematura.

La dieta es una de los factores de estilo de vida que pueden desempeñar un papel importante en la prevención y la gestión de la retinopatía diabética.

El agravamiento de la patología ocular previa, como la retinopatía diabética, es evidente durante el

embarazo y puede tener graves consecuencias. Lo que implica un control riguroso en cada trimestre del mismo y la aplicación de medidas dietéticas para evitar daños irreversibles.

No se dispone de ningún estudio hasta la fecha que haya evaluado el efecto de la dieta sobre la retinopatía diabética, una frecuente y grave complicación de la diabetes y una causa importante de ceguera. La dieta mediterránea es reconocida como uno de los patrones dietéticos más saludables, y ha demostrado ser beneficiosa para las enfermedades cardiovasculares. De hecho, informes sobre el estudio PREDIMED han demostrado que una intervención tradicional con dieta mediterránea con EVOO tenía más efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, como es el caso de la hipertensión y diabetes, que una baja en grasas.

Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que hayan evaluado la relación entre los hábitos alimentarios y complicaciones de la diabetes para poder establecer el papel de los patrones dietéticos sobre la incidencia de la progresión de la retinopatía diabética en embarazadas diabéticas tipo1. Por lo comentado anteriormente este estudio se justifica en determinar la posible relación entre el consumo de una dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva virgen extra, y su efecto protector en la progresión de retinopatía diabética.

## **6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **6.1 HIPÓTESIS**

Una vez consultados distintos artículos se ha comprobado que efectivamente en la mujer embarazada diabética tipo1 existe una progresión de la RD provocada por el propio embarazo. Esto supone incluso un condicionante limitador frente a nuevos embarazos. Es interesante saber que la modificación de la dieta en la gestante pueden influir en el desarrollo de la RD. Debido a que la dieta mediterránea EVOO contribuye a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de complicaciones microvasculares, actuando sobre sus factores de riesgo como son la hipertensión, hiperlipemia y anemia inducida por la diabetes. Por estas razones la dieta mediterránea EVOO puede influir de manera beneficiosa sobre la evolución de la retinopatía diabética.

Por lo comentado anteriormente en esta investigación la hipótesis considerada sería. **“El consumo de dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra disminuye la progresión de retinopatía diabética en gestantes diabéticas tipo 1.”**

## 6.2 OBJETIVOS

### 6.2.1 OBJETIVOS GENERALES

Evaluar cuál es el efecto de la intervención con dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva extra, en las gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la RD.

### 6.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Diferenciar y seleccionar la población de estudio, gestantes diabéticas tipo 1 que presenten o no retinopatía diabética.
2. Aplicar sobre la población de estudio el plan de intervención, en el que se incluya el consumo de dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra.
3. Analizar los datos obtenidos del plan de intervención y obtener unas conclusiones.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO

El presente estudio clínico se enmarca en una población de referencia o diana a la que se esperan extrapolar los resultados de la población de estudio. En concreto las gestantes diabéticas tipo 1 afectadas o no de retinopatía diabética.

La población de estudio serán las gestantes diabéticas tipo 1, con o sin retinopatía diabética de la Región de Murcia que sean atendidas en las consultas de matronas de los centros de Atención Primaria, consultas de Nutrición y Dietética del Hospital de referencia y consultas de Alto Riesgo de Embarazo del hospital de referencia, que cumplan una serie de criterios de inclusión y exclusión. Los centros de salud donde se tomará la muestra de estudio pertenecen al Área 2 de Cartagena y el hospital de referencia es el Hospital General Universitario de Santa Lucía.

### 7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

#### Criterios de inclusión:

Gestantes diabéticas tipo 1, con o sin retinopatía diabética.

Aceptación por parte de la gestante a participar en el estudio.

Edad superior a 18 años.

Pertenecer como pacientes al Área 2 de Cartagena.

La evolución total de la gestación se supervise en el Área 2 de Cartagena.

**Criterios de exclusión:**

No comprender de forma correcta la lengua castellana tanto hablada como escrita.

Ser menor de edad.

**Pérdidas:**

No participar en alguna de las fases del estudio.

**Criterios de reemplazo:**

Se reemplazarían de la muestra aquellos individuos que abandonen o no cumplieran con los criterios de selección por otros individuos durante el periodo de selección de la muestra.

**Grupos de estudio:**

Se planteará un ensayo clínico comparando la medida terapéutica entre dos grupos de gestantes diabéticas tipo 1:

El grupo A será informado de la medida terapéutica y se le recomendará su consumo adicional durante un periodo de tiempo.

El grupo B será informado de la medida terapéutica y no se le recomendará su consumo adicional.

Se realizará un seguimiento longitudinal de las pacientes de tipo prospectivo. Las variables de estudio más destacadas serán: la dieta alimentaria (Dieta Mediterránea), un suplemento diario de aceite de oliva virgen extra y las propias de la evolución de la retinopatía diabética.

Antes de comenzar con el estudio se solicitará la evaluación y el consentimiento del mismo al Comité de Ética del Hospital General Universitario de Santa Lucía de Cartagena. (Anexo 3)<sup>23</sup>

Una vez detectadas las posibles candidatas a formar parte en el estudio, estas serán informadas sobre el estudio y de forma voluntaria estas podrán decidir si quieren participar en este. Si finalmente decidieran participar firmarían un consentimiento informado<sup>23</sup> (Anexo1) antes de comenzar con el estudio y se le documentará con una hoja de información para la participante en el estudio en la que aparecerá la información relevante del mismo.

Por orden de incorporación en el estudio y de manera consecutiva se irán incluyendo las participantes en los dos grupos de estudio de forma alternativa.

En la primera citación del estudio se le informará detalladamente sobre las fases del mismo y se asignarán las citaciones para todas las tomas de datos que se necesitarán para completar la fase de toma de datos del estudio.

### 7.3 TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

#### Tamaño muestral

El número de gestantes aproximado asistidas en el Área 2 de Cartagena y el hospital de referencia Hospital General Universitario de Santa Lucía durante el año 2015, sería de unas 2400. Si hacemos el supuesto de que de ese total hubiera un 2% de gestantes diabéticas tipo 1. Asignando un error máximo admisible del 5%. Para un nivel de confianza de la muestra del 95% nos resultaría una desviación de 1,96.

Obtendríamos con los datos anteriores y aplicando la expresión para el cálculo del tamaño de la muestra el siguiente resultado.

$$N = \frac{N * Z^2 * p * (1 - p)}{(N - 1) * e^2 + Z^2 * p * (1 - p)}$$

$$N = \frac{2400 * 1,96^2 * 0,02 * (1 - 0,02)}{(2400 - 1) * 0,05^2 + 1,96^2 * 0,02 * (1 - 0,02)} = 29,8 = 30 \text{ Individuos}$$

Por lo tanto el tamaño de la muestra de gestantes diabéticas tipo 1 necesarias para la realización de nuestro estudio será de 30 individuos.

#### Procedimiento de muestreo

El tipo de procedimiento de muestreo será no probabilístico consecutivo. Se irán seleccionando las candidatas detectadas que cumplan con los criterios de selección anteriormente citados, hasta completar las 30 gestantes calculadas. La duración esperada para el muestreo según los datos citados para el cálculo del tamaño de la muestra estará en torno a un año, si se toman como referencia los datos del año 2015.

### 7.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio será de tipo experimental siendo la medida terapéutica el suplemento de aceite de oliva virgen extra en una dieta Mediterránea en gestantes diabéticas tipo 1. Se planteará un ensayo clínico comparando dos grupos de gestantes diabéticas tipo 1, un grupo será informado de la medida terapéutica y se le recomendará su consumo adicional durante un periodo de tiempo, mientras que el otro solo será informado de la medida terapéutica y no se le recomendará su consumo adicional. El seguimiento de las pacientes será longitudinal prospectivo.

## 7.5 VARIABLES (DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES)

**Las variables independientes** cualitativas seleccionadas para nuestra muestra son: la dieta alimentaria (Dieta Mediterránea), un suplemento diario de aceite de oliva virgen extra (3 cucharadas = 3 x 15 mL distribuidas a lo largo de un día) y hábitos de vida saludable. Estas variables se analizarán forma ordinal. Se han seleccionado las anteriores variables ya que son el objetivo de nuestro estudio.

**Las variables dependientes** cualitativas seleccionadas para nuestra muestra son: la evolución de la retinopatía diabética durante el periodo de estudio y un análisis de sangre, orina y presión arterial. Estas variables se analizarán forma ordinal.

### Evolución de la retinopatía diabética durante el periodo de estudio (Prueba de fondo de ojo)

En los siguientes estadios según Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS):

- Sin retinopatía: No se observan lesiones características al examen oftalmoscópico.
- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP): A su vez se divide en leve, moderada, severa y muy severa.
- Edema macular clínicamente significativo: Se observa aumento del grosor de la retina en la mácula
- Retinopatía proliferativa (RDP): presencia de vasos de neoformación con bandas por gliosis que terminan con tracción de la retina (desprendimiento de retina)<sup>1</sup>.

Se realizarán tres mediciones de esta variable. Estas se realizarán de forma trimestral.

### Análisis de sangre, orina y presión arterial

En todos los estadios de la RD es esencial el control endocrinológico fundamentalmente de: la glucemia (hemoglobina glicosilada -HbA1c-) HbA1c < 7%, la anemia, la dislipemia TG < 150mg/dl, LDL colesterol < 100mg/dl, la HTA < 130/80, el sobrepeso y el estado renal (microalbuminuria en orina)<sup>7</sup>.

## 7.6 RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

La recogida de datos se realizará a lo largo del estudio en tres momentos diferentes separados de forma trimestral desde la primera recogida de información. La hoja de recogida de datos (Anexo 2) será empleada en esas tres sesiones. En esta quedarán reflejadas las diferentes variables de estudio, para un posterior análisis.

## **7.7 ANÁLISIS DE DATOS**

Una vez recogidos los datos, se comprobará la posible evolución de la RD en los dos grupos de control, observando la posible variación en las variables dependientes entre los dos grupos y determinando si realmente se observan variaciones significativas en aquellas que han tomado la medida terapéutica frente a las que no la recibieron.

Los resultados de las participantes en el estudio serán recogidos en hojas de cálculo, donde se establecerán los valores medios y las desviaciones que se puedan observar, a su vez se realizarán gráficas con los datos para visualizar de forma conjunta toda la información recogida, para posteriormente poder establecer unas conclusiones.

El análisis de los dos grupos de estudio A y B se realizará como muestras independientes. Se cuantificarán como variables cuantitativas las variaciones que se registren en los distintos ítems que se registran en el anexo 2 del presente documento. Se determinará la media y varianza de cada uno de los ítems, para posteriormente realizar una prueba de hipótesis con los dos grupos. Usaremos una prueba de t-Student una vez que se comprueba la distribución normal de los datos (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk). En el caso de tener una distribución no normal emplearemos la prueba de U de Mann-Whitney.

Si fuese necesario también se podrían analizar los datos con algún tipo de herramienta de software de análisis estadístico como por ejemplo IBM SPSS Statistics.

## **7.8 DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal limitación del presente estudio es el abandono, ya que el mismo implica varias pruebas diagnósticas, existiendo la posibilidad de que algunas de las candidatas no lo completen en su totalidad. La posible solución a este problema estaría en la inclusión de nuevas candidatas para cubrir los posibles abandonos.

## **8. PLAN DE TRABAJO**

### **8.1 CRONOGRAMA**

<b>Tareas del estudio</b>	<b>Personas que lo realizan</b>	<b>Fechas de realización</b>
Presentación del estudio al Comité de Ética del Área 2 de Cartagena para su evaluación y aprobación	Investigador principal	Septiembre 2016
Selección de la muestra y recogida de datos	Investigador principal Oftalmólogo Matrona Laboratorio de análisis clínicos	Enero a Diciembre 2017
Análisis de datos	Investigador principal	Enero a Febrero 2018
Conclusiones	Investigador principal	Marzo 2018

## 9. ANEXOS

## **ANEXO 1**

### **Consentimiento informado. Hoja de información para el posible participante**

Este estudio tiene como objetivo, evaluar cuál es el efecto de la intervención con dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva virgen extra, en las gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la retinopatía diabética.

La metodología será la cuantificación de la evolución de la retinopatía diabética durante el periodo de estudio mediante : cuestionarios, pruebas de fondo de ojo y analíticas de sangre y orina.

Las medidas terapéuticas que pueden serle administradas son: la dieta alimentaria (Dieta Mediterránea), un suplemento diario de aceite de oliva virgen extra y hábitos de vida saludable.

Los beneficios esperados para él o la sociedad resultarán de la evaluación del efecto de la intervención con dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva virgen extra, en las gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la retinopatía diabética.

Incomodidades y riesgos derivados del estudio. La recogida de datos ( Cuestionarios, pruebas de fondo de ojo y análisis de sangre, orina y presión arterial) se realizará a lo largo del estudio en tres momentos diferentes separados de forma trimestral desde la primera recogida de información.

Este estudio es de carácter voluntario con la posibilidad de retirarse en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos del ensayo.

Investigador responsable del ensayo: Ana Belén Gómez López

### **Consentimiento informado. Consentimiento por escrito**

Título del ensayo: EFECTO DE LA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA EN GESTANTES DIABÉTICAS TIPO 1 SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Yo, \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Investigador responsable del ensayo: Ana Belén Gómez López

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del participante

## ANEXO 2

### Hoja de recogida de datos

#### Las variables independientes

Dieta alimentaria: Dieta Mediterránea

Siempre       Casi siempre       Algunas veces       Pocas veces       Nunca

Suplemento diario de aceite de oliva virgen extra. (3 cucharadas = 3 x 15 mL distribuidas a lo largo de un día)

Siempre       Casi siempre       Algunas veces       Pocas veces       Nunca

Hábitos de vida saludable.

Siempre       Casi siempre       Algunas veces       Pocas veces       Nunca

#### Las variables dependientes

*Evolución de la retinopatía diabética durante el periodo de estudio (Prueba de fondo de ojo)*

Sin retinopatía: No se observan lesiones características al examen oftalmoscópico.

No se observan       Si se observa

Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP).

Leve       Moderada       Severa       Muy severa

Edema macular clínicamente significativo: Se observa aumento del grosor de la retina en la mácula.

No se observan       Si se observa

Retinopatía proliferativa (RDP): presencia de vasos de neoformación con bandas por gliosis que terminan con tracción de la retina (desprendimiento de retina).

No se observan       Si se observa

*Análisis de sangre, orina y presión arterial*

Glucemia (hemoglobina glicosilada -HbA1c-) HbA1c < 7%

HbA1c < 7% **Si**

HbA1c < 7% **No**

Anemia

**Si** se observa

**No** se observan

Dislipemia TG < 150mg/dl

TG < 150mg/dl **Si**

TG < 150mg/dl **No**

LDL colesterol < 100mg/dl

LDL colesterol < 100mg/dl **Si**

LDL colesterol < 100mg/dl **No**

HTA < 130/80

HTA < 130/80 **Si**

HTA < 130/80 **No**

Sobrepeso

**Si** se observa

**No** se observan

Estado renal (microalbuminuria en orina)

**Si** se observa

**No** se observan

## **ANEXO 3**

### **Solicitud de evaluación y valoración de ensayo clínico al Comité de Ética del Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. Murcia.**

Doña Ana Belén Gómez López, como matrona de este hospital e investigadora responsable del ensayo clínico.

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio: **EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA EN GESTANTES DIABÉTICAS TIPO 1 SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.**

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de Obstetricia del Hospital General Universitario Santa Lucía por Ana Belén Gómez López como investigadora principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas.

Este estudio tiene como objetivo, evaluar cuál es el efecto de la intervención con dieta mediterránea, enriquecida con aceite de oliva virgen extra, en las gestantes diabéticas tipo 1 sobre la progresión de la retinopatía diabética.

Por lo expuesto,

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo clínico para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

Protocolo del ensayo.

Firmado:

El investigador principal.

Doña Ana Belén Gómez López