

Relación entre Índice Isquémico y Tasa de Filtración Glomerular estimada a través de la creatinina sérica en pacientes diabéticos tipo 2, de Sanare, durante diciembre 2005 – febrero 2006

Relationship between ischaemic index and glomerular filtration rate estimated by seric creatinine in type 2 diabetic patients from Sanare, during December 2005-February 2006

Lilian Mendoza, Carla Maradey.
Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti". Internado Rotatorio de Pregrado. Hospital "Dr. José María Bengoa". Sanare. Edo. Lara.
E-mail: lilianmendoza83@yahoo.com.

Recibido: 10/09/2010

Aceptado: 01/11/2010

Resumen Abstract

Se utilizó índice isquémico (II) para evaluar presencia de enfermedad vascular periférica (EVP) y creatinina sérica (CrS) para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) como parámetro de funcionalismo renal, para describir si existe relación entre ambas variables. Se realizó un estudio transversal, analítico; con 74 pacientes diabéticos tipo 2. El II se calculó dividiendo la PA sistólica pedía entre la braquial, ambas obtenidas por método auscultatorio. La TFG fue calculada según la fórmula recomendada por la NKF. Los datos fueron analizados con STATA 8.0®. El 98.6% de los pacientes mostró una TFG disminuida. Se encontró un II por debajo de lo normal en el 14,29% (10/70) de los casos. Todos los pacientes que evidenciaron un $II < 0.91$ presentaron una TFG disminuida. El r para TFG e II fue de 0.07 para una $p=0.05$. No se encontró correlación lineal entre las variables estudiadas.

Palabras clave: diabetes tipo 2, enfermedad vascular periférica, índice isquémico, tasa de filtración glomerular, enfermedad renal crónica.

The ischaemic index (II) was used to asses the presence of vascular peripheral disease (VPD) and seric creatinine was used to asses the glomerular filtration rate (GFR) as a parameter of renal functionalism, in order to describe the relationship between both variables. A transversal, analytic study was performed, including 74 patients with type 2 diabetes. The II was calculated dividing the pedis systolic blood pressure between the brachial blood pressure, both using the auscultatory method. GFR was calculated according to the formula recommended by the NKF. Data was analyzed with STATA 8.0- 98.6% of patients showed a diminished GFR. II was found below normal values in 14.29% (10/70) cases. All patients with an $II < 0.91$ showed diminished GFR. The r for GFR and II was 0.07 for a $p=0.05$. No lineal correlation was found between the variables in study.

Key words: type 2 diabetes, ischaemic index, vascular peripheral disease, glomerular filtration rate, chronic renal disease.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) agrupa una serie de desórdenes metabólicos, caracterizada por hiperglicemia, y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas¹. La diabetes y sus complicaciones representan una causa de morbi-mortalidad importante a nivel mundial². En la actualidad la prevalencia de la enfermedad se encuentra en ascenso, afectando entre un 5,1 y 6% de la población venezolana³. La forma más común de presen-

tación de la diabetes es la tipo 2, la cual representa un 90% del universo de estos pacientes¹.

La DM origina complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropáticas¹; dentro de las cuales se destacan la enfermedad vascular periférica (macrovascular) y la nefropatía diabética (microvascular). A pesar de la importancia del control de la glicemia y síntomas aso-

ciados, el mayor reto para el manejo óptimo de éstos pacientes, consiste en prevenir o reducir las complicaciones crónicas y mejorar la expectativa y calidad de vida⁴.

La diabetes y el hábito tabáquico son los principales factores de riesgo asociados con la aparición de enfermedad vascular periférica (EVP), siendo esta una manifestación de la aterosclerosis, caracterizada por la oclusión progresiva de las arterias de los miembros inferiores^{5,6}. La EVP se considera un marcador de enfermedad vascular sistémica⁶ y también representa un factor de riesgo para la amputación de extremidades inferiores, especialmente en pacientes diabéticos^{5,6} y con enfermedad renal⁷

La prevalencia de EVP en pacientes con diabetes es difícil de estimar, ya que en un alto porcentaje de los casos resulta asintomática debido a la presencia de neuropatía periférica⁶; también se ve afectada por los métodos utilizados para el diagnóstico. Una forma precisa de realizar el diagnóstico de EVP en pacientes diabéticos, es a través de métodos no invasivos como el índice isquémico, que involucra la medición de la presión arterial sistólica en los brazos, y tobillos o pies^{6,8}. La presión sistólica puede ser obtenida a través del método palpatorio, auscultatorio, doppler y por oscilometría, no observándose en estos últimos tres métodos diferencias significativas en los valores de presión sistólica braquial⁹.

El índice isquémico ha sido validado comparándolo con la angiografía, reportando una sensibilidad del 95% y especificidad cercana al 100%¹⁰. Sin embargo, el método presenta algunas limitaciones; la presencia de calcificación arterial media (CAM) puede elevar falsamente sus valores^{6,7}. Utilizando el índice isquémico, la prevalencia de EVP en pacientes diabéticos mayores de 50 años se ha estimado en 29% aproximadamente¹¹.

La Diabetes Mellitus (DM) es la principal causa de enfermedad renal terminal en casi todos los países del mundo; lo que representa aproximadamente un 40 a 50 % del total de casos a nivel mundial. Aproximadamente un tercio de los pacientes con DM tipo 2, padecen enfermedad renal crónica (ERC) al momento del diagnóstico¹².

En pacientes diabéticos la detección temprana de ERC se realiza midiendo la excreción urinaria de albúmina (EUA). Para estudiar la ERC, además de realizarse la medición de EUA, se debe estimar la tasa de filtración glomerular (TFG)¹². Basándose en este último parámetro la NKF (Nacional Kidney Foundation) clasifica la ERC en 5 estadios¹³ (Tabla 1).

La TFG puede medirse a través de la depuración de inulina, iotolamato o iohexol¹⁴. La depuración de creatinina es la que se utiliza con mayor frecuencia, a pesar que sobrestima la TFG en un 19 % aproximadamente¹⁵. Por sus limitaciones se prefiere la estimación de la TFG a través de ecuaciones que usan la creatinina sérica (CrS), la cual como parámetro aislado no puede determinar de manera confiable el funcionalismo renal²; dado que sus niveles plasmáticos dependen de la masa muscular, que a su vez

varía de acuerdo a la edad, sexo y grupo étnico¹⁵. Level *et al*/ desarrollaron una nueva fórmula a partir de los datos del estudio del MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), siendo esta la ecuación recomendada por la NKF^{12,14}.

Varios estudios han demostrado alteración de la TFG en ausencia de micro o macroalbuminuria^{12,14}. En el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) un 13 % de los adultos con DM tipo 2 tenían una TFG <60 ml/min/1.73m², de los cuales un 40 % presentó una EUA normal¹⁷. En otro estudio se observó que de los adultos con DM tipo 2 y TFG <60 ml/min/1.73 m², un 39 % de estos tenía una EUA normal¹⁸.

En los pacientes diabéticos coexisten una variedad de anormalidades metabólicas con lo que se puede explicar la relación entre la aparición de nefropatía y enfermedad vascular periférica (EVP). A altas concentraciones la glucosa tiene un efecto tóxico directo sobre las células endoteliales, lo que origina un aumento en la vasoconstricción, hiperplasia de las células musculares lisas, remodelación vascular y eventos ateroscleróticos; además induce la sobreexpresión de fibronectina y colágeno IV, lo que contribuye a la aparición de EVP y cambios patológicos tempranos observados en nefropatía diabética, como son engrosamiento de la membrana basal glomerular e hiperplasia mesangial. Además se encuentran aumentados la agregación plaquetaria; las concentraciones del factor VIII de la coagulación que contribuye a la aparición de enfermedad vascular oclusiva, y los niveles de LDL, lo cual retrasa la trombolisis, originando progresión de la placa aterosclerótica. Por otra parte, los niveles de angiotensina II y vasopresina se encuentran aumentados, lo que justifica el uso de IECAs en pacientes diabéticos¹⁶.

Debido a que los pacientes que padecen nefropatía diabética poseen un alto riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, deben descartarse complicaciones ateroscleróticas, entre ellas la presencia de enfermedad vascular periférica¹⁴. La EVP tiene una mayor prevalencia en pacientes con enfermedad renal terminal, en comparación con la población general; evidenciándose una incidencia de amputación de miembros inferiores 10 veces mayor en este grupo de pacientes⁷.

Estudios realizados describen la relación entre enfermedad renal y EVP mostrando la existencia de asociación entre una disminución en la tasa de filtración glomerular y un índice isquémico por debajo de 0,9^{19,20}. En este sentido, el propósito del presente estudio fue determinar si existe relación entre el índice isquémico como indicador de la presencia de EVP, y la tasa de filtración glomerular estimada a través de la creatinina sérica como parámetro del funcionalismo renal, en un grupo de pacientes diabéticos tipo II, procedentes de un área rural del estado Lara.

Material

Materiales y metodos

Tipo de estudio: Se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo²¹, cuya finalidad fue describir la asociación existente entre EVP y TFG.

Población y muestra: De un universo de 120 sujetos registrados en el censo de pacientes diabéticos para el año 2004, del Hospital Tipo I "Dr. José María Bengoa", se seleccionaron aquellos con diagnóstico de DM tipo 2. Se incluyeron 74 pacientes, con edades comprendidas entre 26 y 77 años; de los cuales fueron excluidos 4 pacientes, por presentar un índice isquémico ≥ 1.3 , sugerente de CAM.

Medición del Índice isquémico: La medición se realizó con el paciente en posición decúbito supino, colocando el mango del tensiómetro 2 a 3 cms por encima del punto de palpación del pulso. La presión arterial se obtuvo por método auscultatorio⁸. Se determinaron los valores de presión arterial sistólica en las arterias braquial y pedia derechas.

El índice isquémico se calculó dividiendo la presión arterial sistólica pedia entre la braquial^{5,7,8}. Un índice isquémico $\leq 0,9$ indicó la presencia de EVP; los valores normales se encuentran comprendidos entre 0,91 y 1,3⁸.

Cálculo de la Tasa de filtración glomerular: La determinación de la creatinina sérica (CrS) se realizó de forma manual, utilizando una solución saturada de ácido pícrico, un reactivo alcalino (NaOH) y una solución patrón (valor asignado para suero 6 mg/dl). Se leyó con un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 510 nm. Los valores normales en suero oscilan entre 0.6 - 1,4 mg/dl.

Para estimar la TFG se utilizó la fórmula recomendada por la NKF, desarrollada a partir del estudio del MDRD¹³:

$TFG \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times [\text{CrS (mg/dl)}]^{-1.154} \times \text{Edad (años)}^{-0.203} \times (0.742 \text{ mujer}) \times (1.210 \text{ afroamericanos})$

Los valores normales de la TFG se encuentran reportados en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica según The Nacional Kidney Foundation.		
Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73 m ² área de superficie corporal)
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥ 90
2	Daño renal con TFG levemente disminuida	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG severamente disminuida	15-29
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis

*Adaptado de Levey A, Coresh J, Balk E et al. (2003)

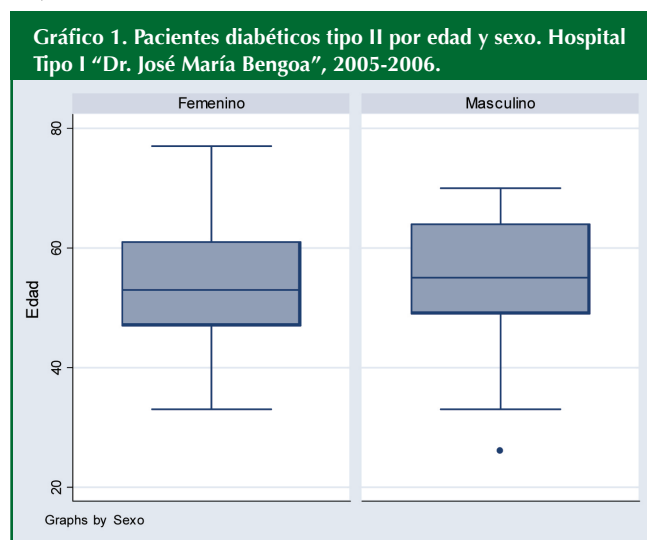
Covariables: Se incluyeron en el estudio otras variables como edad (en años), sexo, tiempo de diagnóstico (en meses) y el uso de fármacos como, sulfonilureas, biguanidas, insulina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

Análisis estadístico: Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron tablas de distribución de frecuencia, se hicieron gráficos de caja y medidas de resumen para las variables cuantitativas. Se usó la prueba de Shapiro Wilk²² para verificar normalidad de la distribución de las variables cuantitativas. Para la asociación de variables cualitativas se usó la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando hubo frecuencias igual o menores a cinco en alguna de las celdas. Para determinar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas por niveles de una variable cualitativa se utilizó la prueba t de student. Para la asociación de variables cuantitativas de interés (TFG e Índice isquémico) se realizó gráficos de puntos y se determinó el coeficiente de correlación de Pearson. Se calcularon intervalos de confianza de 95%. Todos los cálculos fueron realizados con el programa estadístico STATA 8.0^{®23}.

Resultados

Análisis descriptivo

Del total de los 74 pacientes incluidos en el estudio, se excluyeron del análisis 4 sujetos por presentar un índice isquémico ≥ 1.3 , sugerente de Calcificación Arterial Media (CAM). Del grupo de 70 pacientes analizados 75,7% (53/70) fueron del sexo femenino y 24,3 % del sexo masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre 26 y 77 años; con una media aritmética de 53,94 años (DE: 10,51). (**Gráfico 1**)



Fuente: Consulta de Diabetes. Hospital Tipo I "Dr. José María Bengoa", Sanare, estado Lara

La mayoría de los pacientes (87,1%) utilizaba sulfonilureas; mientras que sólo un 2,9% insulina. Se observó

que aproximadamente el 40% de los pacientes están en tratamiento con IECAs. (Tabla 2)

Tabla 2. Pacientes diabéticos tipo II según tratamiento utilizado. Hospital Tipo I "Dr. José María Bengoa", 2005-2006.

Tratamiento	Uso	
	Sí	No
Sulfonilureas	87.1 % (61/70)	12.8 % (9/70)
Biguanidas	30% (21/70)	70% (49/70)
Insulina	2.9 % (2/70)	97.1% (68/70)
IECA	38.6 % (27/70)	61.4 % (43/70)

Las variables TFG e índice isquémico mostraron una distribución normal, con una media de 56, 6 y 1,03 respectivamente. Con respecto al tiempo de diagnóstico se observó un rango muy amplio entre los valores extremos (Tabla 3).

Tabla 3. Medidas de resumen de las variables cuantitativas Tasa de Filtración Glomerular, Índice Isquémico y Tiempo de Evolución (en meses) (n=70).

Variables	$\bar{X} \pm DE$ (Md)	Valor mínimo-máximo
Tasa de Filtración Glomerular	56,56 \pm 11,86 (56,18)	31,15-96,46
Índice isquémico	1,03 \pm 0,15 (1,06)	0,5-1,29
Tiempo de diagnóstico	109,9 \pm 89,47 (84)	1 – 432

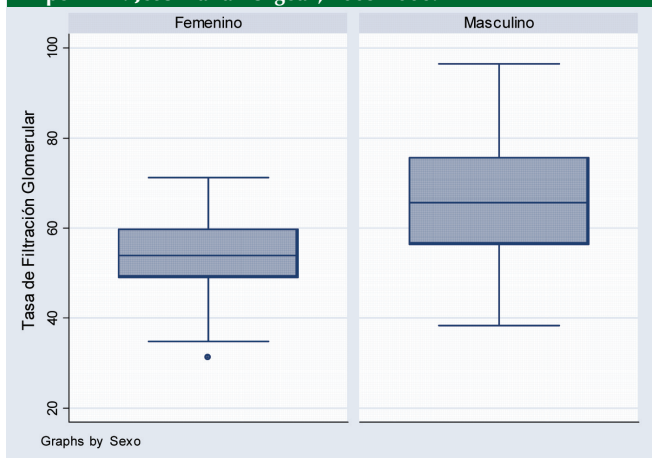
\bar{X} = Media aritmética
DE = Desviación estándar
Md = Mediana

El 98.6% de los pacientes mostró una TFG disminuida; el 65,7% (46/70) de estos se encontró en el estadio 3, el 32,9% (23/70) en el estadio 2 y el resto correspondió al estadio 1. Además se encontró un Índice isquémico por debajo de lo normal en el 14,29% (10/70) de los casos. Todos los pacientes que evidenciaron un índice isquémico por debajo de 0.91 presentaron una TFG disminuida

Análisis inferencial

La media de la TGF fue significativamente menor en el sexo femenino que en los pacientes del sexo masculino ($p < 0,001$). Esta diferencia se aprecia en el gráfico 2.

Gráfico 2. Pacientes diabéticos tipo II por edad y sexo. Hospital Tipo I "Dr. José María Bengoa", 2005-2006.



No se observó asociación entre TFG y las variables edad y tiempo de diagnóstico ($p > 0,05$), cuyos coeficientes de correlación de Pearson fueron $-0,14$ y $-0,01$ respectivamente. El uso de fármacos como sulfonilúreas, biguanidas, insulina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) no estuvieron asociados significativamente con los valores de TFG ($p > 0,05$). (Tabla 4)

Tabla 4. Relación entre Tratamiento y Tasa de Filtración Glomerular en pacientes diabéticos tipo II. Hospital tipo I "Dr. José María Bengoa", Sanare, 2005-2006.

Tratamiento	Tasa de Filtración Glomerular	Valor p
	Media \pm DE	
Sulfonilureas	56,892 \pm 11,75	0,55
Biguanidas	54,639 \pm 8,168	0,378
Insulina	49,243 \pm 10,039	0,379
IECA	55,821 \pm 9,714	0,681

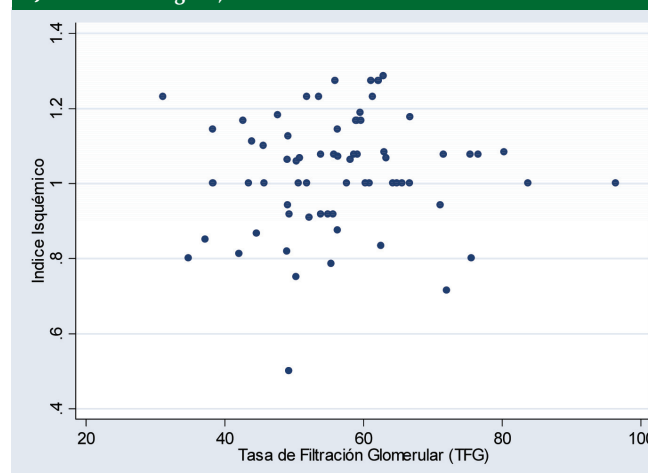
Por otro lado, el Índice isquémico no se encontró asociado con sexo ($p = 0,57$), edad y tiempo de evolución, presentando estos últimos coeficientes de correlación de Pearson de $-0,14$ y $0,05$ respectivamente. Tampoco se observó asociación estadísticamente significativa entre el índice isquémico y el resto de las variables estudiadas ($p > 0,05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Relación entre Tratamiento e Índice Isquémico en pacientes diabéticos tipo II. Hospital tipo I "Dr. José María Bengoa", Sanare, 2005-2006.

Tratamiento	Índice isquémico	Valor p
	Media \pm DE	
Sulfonilureas	1,029 \pm 0,147	0,971
Biguanidas	1,052 \pm 0,123	0,414
Insulina	0,843 \pm 0,441	0,08
IECA	1,056 \pm 0,13	0,254

En cuanto a la relación entre la tasa de filtración glomerular (TFG) e índice isquémico, se encontró que no existe correlación lineal entre estas dos variables, siendo el coeficiente de correlación de Pearson de $0,07$ ($p > 0,05$). Esto se evidencia en el gráfico de puntos, donde se observa una distribución que no conserva una distribución que semeje una relación de tipo lineal (Gráfico 3).

Gráfico 3. Relación entre Tasa de Filtración Glomerular e Índice Isquémico en pacientes diabéticos tipo II. Hospital Tipo I "Dr. José María Bengoa", 2005-2006



Discusión

De la muestra la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, siendo un predictor independiente de una TFG disminuida¹⁵. En el estudio, se observó una diferencia significativa en los valores de TFG entre ambos sexos.

Con respecto a la edad, no se encontró que esta variable tenga influencia en los valores de TFG observados; sin embargo, se ha descrito una disminución de la TFG aproximadamente de 10 ml/min por década, a partir de los 50 años¹⁴.

Por otra parte, el uso de IECAs está indicado en pacientes diabéticos porque se ha demostrado que disminuyen la progresión de la enfermedad renal¹⁶. A pesar de esto, en relación con el uso de estos fármacos no se encontró diferencias significativas en los valores de TFG. Esto podría deberse al cumplimiento inadecuado del tratamiento dentro del grupo de pacien

La fórmula del MDRD, utilizada para estimar la TFG, presenta algunas limitaciones, ya que el estudio a partir del cual fue desarrollada, incluyó pocos hispanos en la muestra; el 88% de la misma estuvo constituida por caucásicos. A su vez, esta fórmula incluye un factor de corrección para afroamericanos, que no fue utilizado en este estudio, ya que la muestra no contempla a este grupo étnico.

tes evaluados.

Al igual que en otros estudios⁷, el sexo no influyó en los valores de índice isquémico. Tampoco se encontró diferencias significativas en los valores de índice isquémico con respecto a la edad, a pesar de que esta descrito que la prevalencia de EVP aumenta a partir de los 55 años⁷. Esto pudiera explicarse, ya que el índice isquémico esta falsamente elevado (>1,3) en presencia de CAM y arterias poco compresibles; este fenómeno se observa en pacientes diabéticos, ancianos y con enfermedad renal terminal⁸.

Estudios realizados por O'Hare y col. reportaron una alta prevalencia de EVP en presencia de enfermedad renal crónica¹⁹; mientras que Kshirsagar y col. encontraron asociación entre enfermedad renal crónica incipiente y EVP, como marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En este estudio se observó una prevalencia de EVP de 14,29% en pacientes con disminución de la TFG; y no se encontró correlación lineal entre las variables estudiadas.

Esto pudo deberse a varios factores, como el tiempo de aparición de las complicaciones estudiadas, ya que una corresponde a la esfera microvascular y otra a la macro-

vascular. Otro factor que podría estar involucrado es la posible presencia de CAM que puede elevar falsamente los valores de índice isquémico aunque se encuentren dentro del rango normal (0,91 – 1,3) por lo que no pudieron ser excluidos.

Referencias

1. American Diabetes Association. Diabetes facts and figures. 2001.
2. Harris MI, Flegal K, Cowie C et al. Prevalence of Diabetes Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S Adults. *Diabetes Care* 21, (4): 518-524, 1998.
3. Barceló A. La Diabetes en Las Americas. *Boletín epidemiológico OPS* 22: 1-3, 2001
4. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill. 2002, 1335-1358.
5. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in The United States: Results from The National health and Nutrition examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 110:738-743, 2004.
6. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care* 26(12):3333-3341, 2003
7. O'Hare A, Johansen K. Lower Extremity Peripheral Arterial Disease among Patients with End Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 12:2838-2842,2001.
8. Khan N, Rahim S, Anand S et al. Does the Clinical Examination Predict Lower Extremity Peripheral Arterial Disease? *JAMA* 295(5):536-546, 2006.
9. Gardner AW, Montgomery PS. Comparison of three blood pressure methods used for determining ankle/brachial index in patients with intermittent claudication. *Angiology*. 49(9):723-728, 1998.
10. Bernstein EF, Fronck A. Current Status of Non-invasive Tests in the Diagnosis of Peripheral Arterial Disease. *Surg Clin North Am* 62:473-487,1982.
11. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in primary Care. *JAMA* 286(11): 1317-1324, 2001.
12. Kramer H, Molitch M. Screening for Kidney Disease in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 28(7): 1813-1816, 2005.
13. Levey A, Coresh J, Balk E et al. national Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Inter Med* 139: 137-147, 2003.
14. Gross JL, Azevedo MJ, Silvero SP et al. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 28(1): 164-176, 2005.
15. Levey AS, Bosch JP, Breyer J et al. A More Accurate Method to Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Inter Med* 130(6): 461-470, 1999.}
16. Sowers J, Epstein M. Diabetes Mellitus and Associated Hypertension, Vascular Disease, and Nephropathy. *Hypertension* 26:869-879,1995.
17. Kramer HJ, Nguyen KD, Curhan G et al. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy among Adults with type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 289: 3273-3277, 2003.
18. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S et al. Nonalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27:195-200, 2004.
19. Kshirsagar AV, Coresh J, Brancati F et al. Ankle brachial index independently predicts early kidney disease. *Ren Fail* 26(4): 433-443, 2004.
20. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS et al. High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency: Results from The National health and Nutrition examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 109: 320-323, 2004.
21. Argimón P, J. y Jiménez V, J. (2.000). *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*. Segunda edición. Editorial Harcourt, S.A. España. 364 pp.
22. Polit, D. y Hungler, B. (2.000). *Investigación Científica en Ciencias de la Salud*. Sexta Edición. McGraw Hill-Interamericana Editores, S.A de C.V. México. 711 pp.
23. STATA CORP (2.003). *Stata Statistical Software: Release 8.0*. College Station, TX: Stata Corporation. USA.