

# El ojo del paciente con diabetes

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia. Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona). Miembro de la redGDPS

La prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus (DM) en España y en el resto del planeta ha experimentado un incremento en las últimas décadas (epidemia). En el año 2011 se estimó que 366 millones de personas en el mundo son diabéticos y a más de la mitad no se le ha diagnosticado aún. La carga global de la DM se incrementa y el número de pacientes diabéticos en el año 2030 se incrementará hasta 552 millones, lo que significa que casi el 10 % de la población mundial adulta tendrá DM; de este porcentaje, un gran número de personas desconocen tener la enfermedad. El 80 % de todos los diabéticos vive en países en vías de desarrollo y dos tercios en los países asiáticos emergentes, como China y la India; estos países verán el mayor incremento en los próximos 20 años<sup>1</sup>. El estudio Di@bet.es estima la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en un 13,8 % (intervalo de confianza del 95 % = 12,8-14,7) de la población española, aunque solo lo conocía un 7,8 %<sup>2</sup>.

La retinopatía diabética (RD), incluida la maculopatía diabética, es una complicación microvascular de la DM y la principal causa de discapacidad visual y pérdida de días de trabajo en adultos en los países desarrollados. La incidencia de ceguera entre los pacientes diabéticos se ha estimado en más de 20 por 100 000 personas/año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 5 % de la ceguera global se debe a la RD. Sabemos que tras 15 años con DM, un 2 % de los pacientes se queda ciego y un 10 % sufre una pérdida grave de la visión<sup>3</sup>. A pesar del incremento de la DM, hay evidencias que muestran un descenso en la prevalencia y la incidencia de RD durante las últimas cinco décadas.

Al revisar la literatura disponible, analizamos estimaciones poco precisas y estudios que presentan gran variabilidad de resultados entre ellos. Los diferentes factores que pueden influir en estas discrepancias son los criterios de diagnóstico de la DM (una glucemia > 140 mg/dl permite incluir casos con enfermedad más avanzada). Es esencial saber el método específico utilizado para diagnosticar la retinopatía (oftalmoscopia, imagen digital con cámara estereoscópica de 45°

o 30° de 7 campos, que podrían, por lo tanto, detectar más lesiones de retinopatía periférica), el número de fotos realizadas y el número de campos por ojo estudiados (centrado en mácula, nervio óptico, etc.). Asimismo, resulta fundamental conocer las definiciones del grado de la retinopatía, el rango de edad de los pacientes examinados, la duración y la gravedad de la DM, el tratamiento farmacológico, el grado de control de la glucemia y el perfil de factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial y lípidos). Sin embargo, incluso en estudios de similar diseño, las diferencias étnicas, la posición socioeconómica y los niveles de atención a las personas con DM pueden desempeñar un papel en la prevalencia de la RD.

## ESTUDIOS POBLACIONALES (TABLA 1)

Diferentes estudios han demostrado una gran variabilidad en las estimaciones de prevalencia de la RD entre las personas con DM diagnosticada y no diagnosticada, con tasas que van del 17,6 % (en un estudio realizado en la India) al 33,2 % (en un amplio estudio realizado en EE. UU.). Yau et al.<sup>4</sup>, en el análisis de 35 estudios (un 44,4 % de caucásicos, un 30,9 % de asiáticos, un 13,9 % de hispanos y un 8,9 % de afroamericanos), muestran una prevalencia de RD estandarizada por edad del 34,6 %; RD proliferativa (RDP), del 6,96 %; edema macular (EM), del 6,81 %, y retinopatía con amenaza de la visión (RDP o EM), del 10,2 %. Según los grupos raciales, la prevalencia es elevada entre los afroamericanos y menor en los asiáticos. La prevalencia se incrementa con la duración de la enfermedad, la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y la presión arterial > 140/90 mmHg, y es mayor en la DM tipo 1 (DM1) que en la DM2 (un 77,3 % frente a un 25,2 %). Después de ajustar por factores de riesgo conocidos, los pacientes con DM1 de  $\geq 20$  años de duración tienen más riesgo de RD (2,7 veces), de RDP (15 veces), de DM (5 veces) y de RDP o EM (8,7 veces) en comparación con pacientes con DM2 de < 10 años de duración. Los resultados son similares entre hombres y mujeres (tabla 2).

**Tabla 1.** Características de los participantes en cada estudio<sup>5</sup>

	País	Año de la foto	DM2 (%)	Edad	Porcentaje (%) / etnia	Ojo ×	Campos	Método (RD)	Método (EM)
<b>Solo DM2</b>									
Aarhus	Dinamarca	2000		65,0 (32-90)	100/EU, caucásico	2	2	EDTRS	CSME
ADDITION	Dinamarca	2003		63,8 (43-78)	100/EU	2	2	EDTRS	CSME
CURES ES Chennai	India	2001-2002	100	50,8 (20-85)	100/A	2	4	EDTRS	CSME
Funagata Study	Japón	2000-2002		67,1 (37-92)	100/A	1	1	EDTRS	CSME
Hoorn	Holanda	1989-1992		64,9 (50-76)	100/EU	2	2	EURODIAB	Sin datos
Samutsakhon	Tailandia	2007		59,2 (27-86)	100/A	2	7	Otros	Sin datos
San Luis Valley	EE. UU.	1984-1988		58,6 (22-75)	66/H, 34/EU	2	3	EDTRS	CSME
Reino Unido Asian Diab Study	Reino Unido	2004-2007		64,3 (17-96)	59/EU, 41/A	2	2	Reino Unido NSCG	Reino Unido NSCG
<b>DM1 y DM2</b>									
Australian Diab	Australia	1999-2000	96,5	63,0 (25-91)	92/EU, 5/A	2	2	EDTRS	Otros
Beaver Dam Eye <sup>9</sup>	EE. UU.	1988-1990	88,3	65,8 (44-86)	99/EU	2	7	EDTRS	CSME
Handan Eye Study	China	2006-2007	99,7	57,6 (30-83)	100/A	2	2	EDTRS	CSME
Los Angeles Latino <sup>14</sup>	EE. UU.	2000-2003	97,6	58,5 (40-90)	100/H	2	7	EDTRS	CSME
San Antonio	EE. UU.	1985-1986	97,8	54,4 (31-70)	82/H, 18/EU	2	7	EDTRS	Sin datos
Wisconsin Epidem S DR	EE. UU.	1980-1982	58,5	50,9 (3-97)	99/EU, 1/AA	2	7	EDTRS	CSME
<b>Sin comunicar el tipo de DM</b>									
Andhra Pradesh Eye	La India	1996-2000	97,9	55,0 (25-86)	100/A	1	2	Otros	Otros
Beijing	China	2006	100	64,9 (45-87)	100/A	2	2	EDTRS	CSME
Baltimore Eye Study	EE. UU.	1985-1988	95,6	62,7 (40-91)	57/AA, 43/EU	2	2	Otros	Sin datos
Cardiovasc, Health Study	EE. UU.	1997-1998	99,1	78,0 (69-95)	75/EU, 25/AA	1	1	EDTRS	CSME
European Eye Study	Europa	2000-2003	99,2	72,9 (64-93)	100/EU	2	1	Otros	Sin datos
Hisayama	Japón	1998	98,5	65,8 (43-96)	100/A	2	1	EDTRS	Sin datos
Melbourne Visión IP	Australia	1992-1994	96,7	65,6 (42-97)	100/EU	2	2	Ame AO	CSME
NHANES	EE. UU.	2005-2008	95,4	62,4 (40-85)	39/EU, 30/AA, 20/H	2	2	EDTRS	CSME
Proyecto VER	EE. UU.	1997-1999	96,5	60,5 (40-88)	100/H	2	4	EDTRS	CSME

**Tabla 1.** Características de los participantes en cada estudio<sup>5</sup> (continuación)

	País	Año de la foto	DM2 (%)	Edad	Porcentaje (%) / etnia	Ojo ×	Campos	Método (RD)	Método (EM)
Singapore Indian Eye S	Singapur	2007-2010	97,6	61,0 (43-84)	89/A	2	2	ETDRS	Otros
SankaraN-DREAMS <sup>12</sup>	India	2004-2006	99,2	56,3 (40-85)	100/A	2	7	Ame AO	CSME
Atherosclerosis Risk in C <sup>30</sup>	EE. UU.	1993-1995	NR	60,8 (50-71)	64/EU, 36/AA	1	1	ETDRS	CSME
Blue Mountains Eye S <sup>10</sup>	Australia	1992-1994	NR	67,9 (51-96)	97/EU, 2/A	2	6	ETDRS	CSME
Multietnic S Atheros	EE. UU.	2002-2004	NR	65,5 (46-86)	36/AA, 30/H, 22/EU, 12/A	2	2	EDTRS	Otros
Rotterdam Study	Holanda	1990-1993	NR	72,9 (55-96)	96/EU, 4/otros	2	1	Otros	No data
Shilpai	Taiwán	1999-2000	NR	71,7 (65-90)	100/A	2	2	Ame AO	CSME
Singapore Malay Eye S	Singapur	2004-2006	NR	62,6 (40-80)	100/A	2	2	ETDRS	Otros

A: asiático; AA: afroamericano; Ame AO: Academia Americana de Oftalmología; CSME: edema macular clínicamente significativo; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EM: edema macular; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EU: europeo; H: hispano; NR: no informado o no puede ser deducido; Reino Unido NSCG: United Kingdom National Screening Committee Guidelines; RD: retinopatía diabética.

La revisión de Ruta et al. aporta una visión global de la prevalencia de la RD tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo y en las poblaciones indígenas. Los datos presentan una gran heterogeneidad de resultados. La prevalencia varía del 10 al 61 % en personas con DM conocida y del 1,5 al 31 % en personas con DM de diagnóstico reciente. En todos los estudios, la prevalencia RD en la DM conocida fue del 27,9 % (22-37 %) y del 10,5 % (6-16 %) en la DM de nuevo diagnóstico<sup>5</sup>.

Estimaciones recientes (2005-2008) en población adulta diabética en EE. UU. muestra una prevalencia de RD y retinopatía (RDP o EM) del 28,5 y el 4,4 %, respectivamente, y es más prevalente entre los hombres (riesgo relativo [RR] = 2,07) que entre las mujeres (un 31,6 % frente a un 25,7 %)<sup>6</sup>.

En el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), con diferentes criterios diagnósticos y exclusión de RD grave, la prevalencia fue del 25 % en mujeres y del 39 % en hombres. En el estudio multiétnico de aterosclerosis, del 24,8 %<sup>7</sup>. En Islandia (Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study [AGES-R]) fue del 25,3 %<sup>8</sup>, mientras que en otra cohorte, con y sin DM, fue del 27 %, y en los no DM, del 10,7 %. En la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) fue del 26,4 %. La prevalencia general de RD en el Beaver Dam Study en EE. UU. y en el Blue Mountains Study en Australia fue del 36,8 y el 32,4 %, respectivamente<sup>4,9,10</sup>. En el Japan Diabetes Complications Study (JDCS) se refleja una incidencia de 38,3/1000 personas/año, con una progresión de 21,1/1000 personas/año<sup>11</sup>. En la India, país con una alta prevalencia de DM y el mayor crecimiento futuro según la OMS, los diferentes estudios aportan diferencias. En el Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES), la prevalencia de RD en zonas urbanas era del 17,6 %. En el estudio Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study Report (SN-DREAMS 1), en la misma región al sur de la India, la prevalencia de DM2 era del 28,2 %, en población general era del 3,5 % y la prevalencia en población con DM2 era del 18 %. En grupos socioeconómicos de nivel bajo era del 31,1 %; medio, del 28,3 %, y alto, del 42,6 %<sup>12</sup>.

Hay muchos datos que muestran gran variación en la RD entre los grupos étnicos. No se sabe si la etnia es un factor de riesgo independiente para la RD, y es probable que la susceptibilidad diferencial a los factores de riesgo, el diagnóstico tardío de la DM y el distinto acceso y el uso de asistencia sanitaria contribuyan a las diferencias observadas. Una revisión sistemática de estudios poblacionales apoya que la prevalencia de la RD es más alta en afrocaribeños en com-

**Tabla 2.** Prevalencia de la retinopatía diabética (RD) estandarizada por edad, en subgrupos de interés (20-79 años) y estudios con similares metodologías<sup>5</sup>

	Cualquier RD (IC del 95 %) × 100	RDP (IC del 95 %) × 100	EM (IC del 95 %) × 100	RDP o EM (IC del 95 %) × 100
<b>Sexo</b>				
Hombre	36,27 (35,99-36,55)	7,53 (7,39-7,66)	7,44 (7,30-7,57)	11,74 (11,57-11,90)
Mujer	34,46 (34,19-34,73)	6,98 (6,86-7,10)	7,54 (7,42-7,66)	11,70 (11,55-11,86)
<b>Raza</b>				
Caucásico	45,76 (45,44-46,07)	12,04 (11,87-12,21)	8,42 (8,28-8,57)	15,45 (15,25-15,64)
Chino	25,08 (24,25-25,91)	2,67 (2,26-3,07)	8,12 (6,88-9,36)	6,14 (5,55-6,73)
Asia del Sur	19,12 (18,88-19,35)	1,29 (1,22-1,36)	4,93 (4,82-5,04)	5,2 (5,05-5,34)
Afroamericano	49,56 (48,59-50,52)	8,99 (8,58-9,40)	10,35 (9,90-10,79)	16,89 (16,32-17,46)
Hispano	34,56 (33,24-35,87)	5,10 (4,91-5,29)	7,15 (7,0-7,3)	10,85 (10,44-11,25)
Asia (combinados)	19,92 (19,70-20,14)	1,54 (1,48-1,61)	5,0 (4,89-5,12)	5,25 (5,12-5,39)
<b>Tipo de DM</b>				
DM1	77,31 (76,34-78,28)	32,39 (31,76-33,01)	14,25 (13,86-14,64)	38,48 (37,80-39,16)
DM2	24,16 (24,96-25,36)	2,97 (2,91-3,02)	5,57 (5,48-5,66)	6,92 (6,83-7,02)
<b>Duración de DM</b>				
< 10 años	21,09 (20,87-21,30)	1,23 (1,18-1,28)	3,15 (3,08-3,23)	3,53 (3,45-3,62)
10-19 años	54,22 (53,73-54,71)	9,06 (8,86-9,25)	13,43 (13,19-13,66)	17,78 (17,5-18,05)
≥ 20 años	76,32 (75,61-77,04)	31,66 (31,21-32,11)	19,96 (19,58-20,34)	40,87 (40,35-41,38)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>				
≤ 7 %	17,99 (17,64-18,33)	3,1 (2,93-3,26)	3,59 (3,42-3,76)	5,40 (5,19-5,60)
7,1-8 %	33,13 (32,64-33,62)	6,87 (6,63-7,10)	6,30 (6,06-6,54)	10,82 (10,53-11,10)
8,1-95	43,10 (42,53-43,66)	9,64 (9,37-9,90)	7,69 (7,46-7,93)	13,64 (13,33-13,95)
> 9 %	51,20 (50,80-51,60)	10,93 (10,76-11,11)	12,49 (12,31-12,67)	18,35 (18,13-18,58)
<b>Presión arterial</b>				
< 140/90 mmHg	30,84 (30,59-31,09)	4,16 (4,07-4,25)	5,45 (5,35-5,55)	7,60 (7,48-7,72)
> 140/90 mmHg	39,55 (39,19-39,91)	12,32 (12,08-12,57)	10,59 (10,37-10,81)	17,63 (17,36-17,9)
<b>Colesterol total</b>				
< 4 mmol/l	31,64 (31,11-32,17)	5,12 (4,87-5,36)	4,60 (4,37-4,83)	8,09 (7,78-8,40)
≥ 4 mmol/l	31,06 (30,82-31,29)	5,67 (5,56-5,78)	6,78 (6,67-6,9)	9,55 (9,42-9,69)
<b>Época de estudio</b>				
Previa al año 2000	40,57 (49,21-49,93)	10,58 (10,43-10,73)	9,28 (9,14-9,43)	15,62 (15,43-15,81)
Posterior al año 2000	24,79 (24,57-25,00)	3,47 (3,40-3,55)	5,46 (5,35-5,56)	7,86 (7,74-7,98)

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EM: edema macular; IC: intervalo de confianza; RDP: retinopatía diabética proliferativa; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

paración con asiáticos o caucásicos. También muestra que tanto los asiáticos y los afrocaribeños tienen el doble de prevalencia de edema macular clínicamente significativo y RD que amenaza la pérdida de visión en comparación con los

Europeos<sup>4</sup>. La NHANES III encontró que los negros hispanos con diagnóstico de DM tenían mayor prevalencia de RD que los blancos no hispanos. El estudio epidemiológico Barbados Eye Study (un 93 % de población negra, un 4 % de

mezcla y un 3 % de población blanca) reflejó una prevalencia de DM total del 18,9 %; de este, hay un 19,4 % de población negra, un 15,2 % de mezcla y un 7,5 % de población blanca<sup>13</sup>. Un estudio poblacional de latinos en Los Ángeles y California ha presentado mayores prevalencias de DM y complicaciones con una prevalencia de RD del 46 %<sup>14</sup>.

Una de las observaciones más sorprendentes de la opinión actual es que la prevalencia de la RD en los países en desarrollo y de las minorías parece ser mayor que en los países desarrollados. Es probable que los determinantes sociales de la salud (por ejemplo, la pobreza, la nutrición, la falta de acceso a servicios de salud y la falta de medicamentos), en cierta medida, puedan explicar las mayores prevalencias observadas<sup>5</sup>.

### **FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR RETINOPATÍA DIABÉTICA**

El estudio epidemiológico de la RD de Wisconsin (WESDR) describió la prevalencia e incidencia de las complicaciones asociadas a la DM (complicaciones oculares como la RD, pérdida de visión, nefropatía diabética y amputaciones) e identificó los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de dichas complicaciones. El estudio encontró que, de las personas con DM diagnosticada en edades superiores a los 30 años de edad y sin retinopatía al inicio del estudio, solo el 0,4 % experimenta un progreso a RDP en cuatro años. Por el contrario, el 9 % de los participantes con RD no proliferativa al inicio del estudio progresaron a RDP en cuatro años<sup>15</sup>.

La enfermedad renal crónica tiene una prevalencia del 27,9 % en nuestras consultas de atención primaria en España<sup>16</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado que la RD y la nefropatía diabética van estrechamente asociadas y que esta correlación puede explicarse por mecanismos comunes relacionados con el daño tisular. La RD es un predictor de la nefropatía diabética<sup>17</sup>. Las anomalías de la retina (hemorragias, retinopatía microvascular, RD y degeneración macular) son más comunes en la enfermedad renal crónica. Las hemorragias retinianas ocurren en la insuficiencia renal asociada a presencia de hipertensión arterial, DM y degeneración macular, que presenta mayor incidencia en estadios finales de la insuficiencia renal crónica<sup>18</sup>. Muchas enfermedades renales tienen afectación característica de la retina. Esto es particularmente cierto en la enfermedad renal hereditaria, donde se incluyen drusas (síndrome de Alport), coloboma (nefropatía por reflujo), retinitis pigmentosa, depósitos de cristales (oxalosis, cistinosis) y anomalías vasculares (angiopatía hereditaria, enfermedad de Fabry)<sup>18</sup>. Numerosos estu-

dios han informado de que la microalbuminuria (MA) puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la RD. La MA parece reflejar un estado fisiopatológico de disfunción vascular que hace a un individuo susceptible de daño del órgano. La persistencia de la MA en pacientes con DM es un marcador de riesgo no solo para los trastornos renales y cardíacos, sino también para morbilidad ocular grave. No conocemos el umbral de MA que determina el aumento de riesgo, pero a mayor incremento de MA aumenta el riesgo de RD (RD: 26,9 %; nefropatía diabética: 24,4 %). La presencia de RD en pacientes con normoalbuminuria es del 22 %; con MA, del 35 %, y del 59 % con macroalbuminuria<sup>19</sup>.

Los factores de riesgo independientes para la RD son la edad, la duración de la DM, la presión arterial sistólica, el perímetro abdominal, valores de HbA<sub>1c</sub> (un descenso de la HbA<sub>1c</sub> puede prevenir los objetivos microvasculares) y la MA. Estos factores de riesgo clásicos no explican la totalidad de los factores de riesgo presentes y hay necesidad de identificar factores nuevos. La determinación en suero de la apolipoproteína A1 y la tortuosidad arteriolar están asociados independientemente a la RD<sup>20</sup>.

### **LA RETINOPATÍA DIABÉTICA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Estudios epidemiológicos sugieren que la RD es un marcador de riesgo sistémico de complicaciones vasculares y neuropáticas. Las complicaciones microvasculares de la retina deben reflejar una enfermedad subclínica temprana en enfermedad coronaria o microvascular cerebral y predispone a los pacientes al desarrollo clínico de eventos cardiovasculares. Hay estudios que han determinado la asociación entre RD en estadio avanzado y enfermedad cardiovascular subclínica<sup>21,22</sup>.

Anomalías en el árbol microvascular arterial (microaneurismas, estrechez arteriolar y cruces arteriovenosos) son hallazgos comunes en la hipertensión arterial y en personas de mediana edad y personas de edad avanzada, y no está clara su interpretación. En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), las anomalías microvasculares fueron predictivas de incidentes coronarios a tres años en mujeres e incidencia de accidente vascular cerebral a los tres años en mujeres y hombres, independientemente de la presión arterial, la DM, el tabaco y otros factores de riesgo<sup>23</sup>.

La presencia de RD se asocia a un mayor riesgo de eventos coronarios (RR = 2,07) y a un incremento de enfermedad coronaria fatal (RR = 3,35)<sup>24</sup>, en comparación

con los sujetos sin RD. Kawasaki et al. han corroborado el incremento de riesgo de enfermedad coronaria en población japonesa, a pesar de que la incidencia de enfermedad coronaria es casi la mitad que en Europa o en EE. UU.<sup>25</sup>. En presencia de RD también aumentan todas las causas de mortalidad cardiovascular en la DM2: RR = 2,41 (1,87-3,10); en la DM1: RR = 3,65 (1,05-12,66)<sup>26-28</sup>. Esta asociación permanece después de ajustar por los tradicionales factores de riesgo cardiovascular. Ciertos autores proponen poder añadir la RD a la estratificación de riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 presentan un incremento en todas las causas de mortalidad o eventos cardiovasculares con un RR = 2,34 (1,96-2,80) en presencia de RD en compa-

ración con los sujetos sin RD. En los pacientes con DM1 corresponde un RR = 4,10 (1,50-11,18)<sup>24,26</sup>.

Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de la RD es efectivo en prevenir la pérdida de visión. La mejora del manejo de los factores de riesgo y los avances en los diferentes tratamientos para la RD han contribuido a reducir el riesgo de ceguera en la DM2, a pesar del incremento en las poblaciones de Asia. La RD presenta pocos o mínimos síntomas hasta que desarrolla la pérdida de visión, por lo que el cribado de la RD es crítico para un diagnóstico y tratamiento tempranos de RD. Tenemos evidencia de que el cribado de la RD es coste-efectivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
- Peto T, Tadros C. Screening for diabetic retinopathy and diabetic macular edema in the United Kingdom. *Curr Diab Rep* 2012;12(4):338-45. doi:10.1007/s11892-012-0285-4.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
- Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diab Med* 2013;30:387-98.
- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304:649-56.
- Ojaimi E, Nguyen TT, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Klein BE, et al. Retinopathy signs in people without diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2011;118:656-62.
- Gunnlaugsdottir E, Halldorsdottir S, Klein R, Eiriksdottir G, Klein BE, Benediktsson R, et al. Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-R). *Diabetologia* 2012;55:671-80.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:98-107.
- Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, Kifley A, Liew G, Mitchell P. Five-year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2006;20:1239-45.
- Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2011; 54:2288-94.
- Raman R, Rani PK, Reddi Rachepalle S, Gnanamoorthy P, Uthra S, Kumaramanickavel G, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in India: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and molecular Genetics Study Report 2. *Ophthalmology* 2009;116:311-8.
- Leske MC, Wu SY, Hyman L, Li X, Hennis A, Connell AM, et al. Diabetic retinopathy in a black population: the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:1893-9.
- Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:1332-40.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
- Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al; redGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14:46. doi: 10.1186/1471-2369-14-46.
- He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:457-66.

18. Deva R, Alias MA, Colville D, Tow FK, Ooi QL, Chew S, et al. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1866-71.
19. Chen H, Zheng Z, Huang Y, Guo K, Lu J, Zhang L, et al. A microalbuminuria threshold to predict the risk for the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *PLoS One* 2012;7(5):e36718.
20. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Shaw JE, Jenkins AJ, Wang JJ. Novel versus traditional risk markers for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2012;55:666-70.
21. Kawasaki R, Cheung N, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, et al. Is diabetic retinopathy related to subclinical cardiovascular disease? *Ophthalmology* 2011;118:860-5.
22. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:84-90.
23. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110:933-40.
24. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742-6.
25. Yamada T, Itoi T, Kiuchi Y, Nemoto M, Yamashita S. Proliferative diabetic retinopathy is a predictor of coronary artery disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(1):e4-6.
26. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34:1238-44.
27. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141:446-55.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1487-95.