



ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

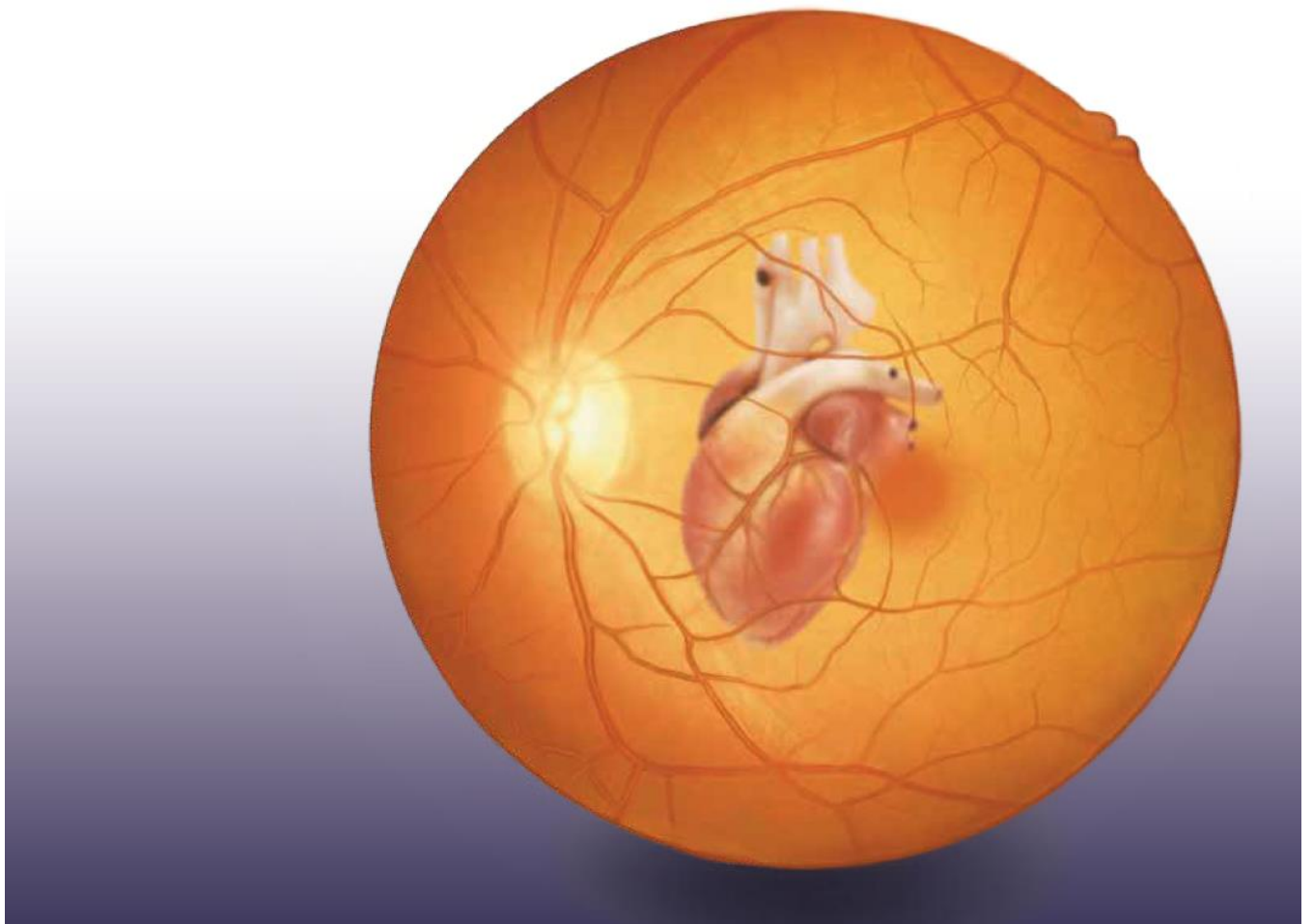
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

La Retinopatía Diabética como predictor de morbilidad cardio vascular y la mortalidad en personas con Diabetes tipo 2

Joan Barrot de la Puente



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de doctorado en Medicina, del Departamento de Medicina

Tesis doctoral para optar al Grado de Doctor

La Retinopatía Diabética como predictor de morbilidad cardiovascular y mortalidad en personas con Diabetes tipo 2

Joan Francesc Barrot de la Puente

Tutor:

Dr. Xavier Mundet Tuduri

Directores:

Dr. Josep Franch Nadal

Dr. Pere Romero Aroa

Barcelona, 2023

Agradecimientos:

A mi tutor y directores de la tesis por el tiempo dedicado y por sus acertadas orientaciones dadas durante el desarrollo del trabajo de investigación, les expreso mi más sincera gratitud.

A mis padres Pere Barrot Contijoch y Presentación de la Puente del Castillo por los valores, la educación y las enseñanzas que me han inculcado.

Deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a mi mujer Marta González Sáez, por estar siempre a mi lado y apoyarme de manera incondicional en todos mis proyectos. Al amor de mis hijos Adrià y Berta.

A mis compañeros del CAP de Salt, y especialmente a los residentes que me han tenido como tutor, por compartir pasión por la profesión y especialmente por la diabetes, por vuestro trabajo y compromiso, dedicación, amistad y el viaje conjunto durante tantos años.

Hago extensivo este agradecimiento a mi familia científica (Grup de Recerca Epidemiològica en Diabetis des de l'Atenció Primària-DAP-CAT) que han colaborado para el buen desarrollo de este trabajo se realice con éxito.

Gracias a todos,

Acrónimos:

ACV	Accidente cerebrovascular	c-HDL	Lipoproteínas de alta densidad-colesterol
ADA	Asociación Americana de la Diabetes	HR	Hazard Ratio (cocientes de riesgo)
CNM	Cámara No Midriática	HTA	Hipertensión Arterial
CT	Colesterol total	IAM	Infarto Miocardio
CV	CardioVascular	IC 95%	Intervalo de Confianza
DE	Desviación estándar	IC	Insuficiencia Cardíaca
DM	Diabetes Mellitus	IDF	Federación Internacional de Diabetes
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1	IMC	Índice de Masa Corporal
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2	ITB	Índice Tobillo Brazo
EAP	Enfermedad Arterial Periférica	ITG	InTolerancia a la Glucosa
EC	Enfermedad Coronaria	ITOG	InTolerancia Oral a la Glucosa
ECV	Enfermedad CardioVascular	c-LDL	Lipoproteínas de baja densidad-colesterol
ECVA	Enfermedad CardioVascular Aterosclerótica	MCC	Mortalidad por Cualquier Causa
EMD	Edema Macular Diabético	MCV	Mortalidad CardioVascular
EP	Enfermedad de Parkinson	NP	Neuropatía Diabética
ERC	Enfermedad Renal Crónica	NRD	Sin Retinopatía aparente
ERD	Enfermedad Renal Diabética	OR	Odds Ratio
EvCV	Evento CardioVascular	PA	Presión Arterial
FGe	Tasa de Filtrado Glomerular Estimada	PAS	Presión Arterial Sistólica
FO	Fondo de Ojo	PAD	Presión Arterial Diastólica
FRCV	Factores de Riesgo CardioVascular	RD	Retinopatía Diabética
GB	Glucemia Basal en ayunas	RDNP	Retinopatía Diabética No Proliferativa
GBA	Alteración de la Glucosa en ayunas	RDP	Retinopatía Diabética Proliferativa
GIMc	Grosor Íntima Media carotídea	RR	Riesgo Relativo
GPP	Glucemia Post Prandial	TG	Triglicéridos
HBA1c	Hemoglobina glicosilada	TTOG	Test Tolerancia Oral a la Glucosa

Listado de Tablas y Figuras.

Tabla 1. Relación de la retinopatía diabética con la enfermedad cerebrovascular.

Tabla 2. Relación de la retinopatía diabética con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad.

Tabla 3. Relación de la diabetes y la enfermedad de Parkinson.

Figura 1. Neurodegeneración en la retina.

ÍNDICE

Resumen.....	13
Abstract.....	15
1. Introducción.....	17
1.1. Incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus.....	17
1.2. Prevalencia y epidemiología de la Retinopatía Diabética.....	19
1.3. La Retinopatía Diabética como marcador de complicaciones micro y macrovasculares.....	21
1.3.1. Asociación de la Retinopatía Diabética con la enfermedad cerebrovascular.....	23
1.3.2. Asociación de la Retinopatía Diabética con Aterosclerosis subclínica, Enfermedad cardiovascular y mortalidad.....	25
1.4. La Retinopatía Diabética y la Enfermedad de Parkinson. ¿Podría la Retinopatía Diabética ser la enfermedad de ParKinson en el ojo?.....	32
1.4.1. Relación de la enfermedad de Parkinson con la Diabetes.....	38
2. Hipótesis.....	45
3. Objetivos.....	47
3.1. Objetivo principal.....	47
3.2. Objetivos secundarios.....	47
4. Compendio de publicaciones.....	48
4.1. Artículo 1.....	49
4.2. Artículo 2.....	61
5. Resumen global de los resultados.....	75
6. Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos.....	77
6. 1. Limitaciones y fortalezas.....	79
7. Conclusiones.....	81
8. Líneas de futuro.....	83
9. Bibliografía.....	85
10. Anexos.....	97
10.1. Financiación.....	97
10.2. Aspectos éticos.....	98

Resumen

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en uno de los principales desafíos de salud pública a nivel mundial. La carga principal de la diabetes resulta de sus complicaciones. La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular y neurodegenerativa cuya prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad y provoca un alto riesgo de discapacidad visual grave.

Objetivo: El propósito de nuestro estudio, fue evaluar en una gran base de datos de personas con diabetes tipo 2 (DM2), la relación entre la RD y la enfermedad de Parkinson (EP). Así mismo, el valor predictivo de la RD, y los distintos estadios con los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad por todas las causas.

Metodología: Es un estudio de cohortes retrospectivo con datos de salud pseudo-anonimizados recopilados de forma rutinaria de SIDIAP entre 2008 y 2016. Calculamos el número de eventos, la tasa de incidencia e incidencia acumulada de EP en sujetos con y sin RD. De igual modo, las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares mayores (enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular) y mortalidad por todas las causas.

Resultados: El análisis de regresión de riesgos proporcionales se realizó para evaluar la asociación entre la RD y la EP y la morbi-mortalidad. Se identificaron 26.453 sujetos con DM2 y RD y 216.250 sujetos sin RD. Durante el período de seguimiento, ocurrieron 1.748 eventos de EP. La tasa de incidencia de EP y la incidencia acumulada fueron mayores entre los sujetos con RD (16,95 por 10.000 personas-año y 0,83%, respectivamente). En el análisis no ajustado, los sujetos con RD tenían un HR 1,22 (IC 95%; 1,06-1,41) de desarrollar EP. La RD no se asocia a un mayor riesgo de EP después de ajustar por diferentes factores de riesgo.

Además, se identificaron 22.402 sujetos con DM2 y RD y 196.983 sujetos sin RD. Entre los sujetos con RD, observamos la mayor incidencia de mortalidad por todas las causas, un HR ajustado, 1,34 (IC 95%; 1,28-1,41). En segundo lugar, se ubicaron los eventos macrovasculares un HR 1,22 (IC 95%; 1,13-1,31), sin significación estadística en el ictus, un HR 1,09 (IC 95%; 0,97-1,24).

Conclusión: En un entorno Real World Data, en la práctica clínica habitual de atención primaria de salud, la RD no se asoció a un aumento de riesgo de EP después de ajustar por diferentes factores de riesgo. En segundo lugar, nuestros resultados muestran que la RD está relacionada con la enfermedad coronaria, los eventos macrovasculares y la mortalidad por todas las causas entre las personas con DM2.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) has become one of the main public health challenges worldwide. The main burden of diabetes results from its complications. Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular and neurodegenerative complication whose prevalence increases with the duration of the disease and causes a high risk of severe visual impairment.

Objectives: The purpose of our study was to evaluate the relationship between DR and Parkinson's disease (PD) in a large database of people with type 2 diabetes (T2D). Likewise, the predictive value of DR, and the different stages with major cardiovascular events and all-cause mortality.

Methodology: It's a retrospective cohort study with routinely collected pseudonymized health data from SIDIAP between 2008 and 2016. We calculated the number of events, incidence rate, and cumulative incidence of PD in subjects with and without DR. Similarly, the incidence rates of major cardiovascular events (coronary heart disease and/or stroke) and all-cause mortality.

Results: Proportional hazards regression analysis was performed to assess the association between DR and PD and morbidity and mortality. 26,453 subjects with T2D and DR and 216,250 subjects without DR were identified. During the follow-up period, 1,748 PD events occurred. The incidence rate of PD and the cumulative incidence were higher among the subjects with DR (16.95 per 10,000 person-years and 0.83%, respectively). In the unadjusted analysis, DR subjects had a HR 1.22 (95% CI, 1.06-1.41) of developing PD. DR is not associated with an increased risk of PD after adjusting for different risk factors.

In addition, 22,402 subjects with DM2 and DR and 196,983 subjects without DR were identified. Among subjects with DR, we observed the highest incidence of all-cause mortality, an adjusted HR, 1.34 (95% CI, 1.28-1.41). In second place were macrovascular events, a HR 1.22 (95% CI; 1.13-1.31), without statistical significance in stroke, an HR 1.09 (95% CI; 0.97-1.24).

Conclusions: In conclusion, in a Real World Data setting, in routine primary health care clinical practice, DR was not associated with an increased risk of PD after adjusting for different risk factors. Furthermore, our results show that DR is related to coronary heart disease, macrovascular events, and all-cause mortality among people with T2D.

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es uno de los problemas sanitarios mundiales de más rápido crecimiento del siglo XXI ¹. En el 2021, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimaba que 537 millones de adultos de 20 a 79 años viven actualmente con DM, y representa el 10,5% de la población mundial en este grupo de edad y se prevé que esta cifra alcance los 643 millones (11,3%) para el 2030 y los 783 millones (12,2%) para el 2045. Un incremento del 46% debido al crecimiento de la población, el mayor envejecimiento, la urbanización, la reducción de la actividad física y los cambios dietéticos adversos.

Las estimaciones actuales muestran una prevalencia creciente de DM por la edad. La prevalencia es más baja entre los adultos de 20 a 24 años (2,2% en 2021). Se estima que la prevalencia de DM entre 75 y 79 años es un 24% en el 2021 y se prevé que aumente a 24,7% para 2045.

Se calcula que 240 millones de personas viven con diabetes no diagnosticada en todo el mundo, lo que significa que casi uno de cada dos adultos con diabetes no sabe que tiene la afección. Casi el 90% de las personas con diabetes no diagnosticada viven en países de bajos y medianos ingresos. También se estima que más de 6,7 millones de personas de entre 20 y 79 años morirán por causas relacionadas con la DM en el 2021 ¹.

1.1. Incidencia y prevalencia de la Diabetes Mellitus

Presentamos los resultados de la prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España, a partir de la cohorte del estudio Di@bet.es. La primera fase del estudio, realizada entre 2008 y 2010, determinó la prevalencia de DM2 en una muestra representativa de la población española adulta. Casi el 30% de la población de estudio tenía alguna alteración de los carbohidratos. La prevalencia global de DM2 ajustada por edad y sexo fue del 13,8% (IC 95%; 12,8 - 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad tenía diabetes desconocida, un 6% (IC 95%; 5,4 - 6,7%). Las tasas de prevalencia ajustadas por edad y sexo de alteración de la glucosa en ayunas (GBA), la intolerancia oral a la glucosa (ITG) y la GBA y ITG combinadas fueron del 3,4% (IC 95%; 2,9 - 4,0%), del 9,2% (IC 95%; 8,2 - 10,2%) y el 2,2% (IC 95%; 1,7 - 2,7%), respectivamente. La prevalencia de DM2 y la alteración de la regulación de la glucosa aumentó significativamente con la edad ($p < 0,0001$) y fue mayor en hombres que en mujeres ($p < 0,001$) ².

En el año 2015, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) puso en marcha la segunda fase del estudio Di@bet.es con el objetivo de determinar la incidencia de DM2 en

España, así como determinar los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma. El estudio ha estimado la incidencia de DM2, ajustada por edad, sexo y forma de detección de la diabetes, en 11,6 casos por 1.000 personas-año (IC 95%; 11,1 - 12,1). En base al censo de la población española, esto significa que cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos de DM2 en la población adulta. La incidencia de diabetes conocida se ha estimado en 3,7 casos por 1.000 persona-año (IC 95%; 2,8 - 4,6), por lo tanto, la incidencia de diabetes no conocida, e identificada en el estudio, es de 7,9 casos por 1.000 personas-año (IC 95%; 5,3 - 8,1). Los principales factores de riesgo que se han identificado asociados al desarrollo de DM2 son la presencia de prediabetes en el estudio basal de prevalencia, la edad, el sexo masculino, la obesidad, la obesidad central, el incremento de peso y la historia familiar de diabetes ³.

La estimación de la incidencia de DM2 en el País Vasco por Urrutia I, et al. ⁴ demostró una incidencia acumulada del 4,64% en 7 años y la tasa de incidencia bruta de 6,56 casos por 1.000 personas-año (IC 95%; 4,11 - 9,93). Entre los casos incidentes, el 59% no fueron diagnosticados. El análisis multivariante ajustado por edad y sexo mostró que un conjunto de factores de riesgo evaluados (dislipidemia, índice cintura-cadera y antecedentes familiares de diabetes) tenían un gran valor predictivo (AUC-ROC = 0,899, IC 95%; 0,846 - 0,953), $p = 0,942$).

La prevalencia de DM2 en el País Vasco por Aguado A, et al. ⁵ fue del 10,6% (IC 95%; 8,6 - 12,9), menor que la de España. De ellos, el 6,3% (IC 95%; 4,79 - 8,22) había sido diagnosticado previamente y el 4,3% (IC 95%; 3,04 - 5,92) no sabía que tenía diabetes. La ITG estuvo presente en el 7,2% (IC 95%; 5,53 - 9,15) y la GBA en el 3,8% (IC 95%; 2,64 - 5,37) de la población. En total, el 21,6% de la población presentaba algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa, con una tasa mayor entre los hombres (28,3% frente a 16,3%; $p < 0,001$) y aumentando la tasa con la edad.

En el estudio Asturias a través de una encuesta prospectiva de base poblacional sobre DM2 y factores de riesgo cardiovascular (FRCV) con un seguimiento de 6 años, la incidencia de DM2 ajustada por edad y sexo fue de 10,8 casos por 1.000 personas-año (IC 95%; 8,1 - 14,8) ⁶. Las tasas de incidencia fueron de 21 casos por 1.000 personas-año en individuos con ITG, 34,7 casos por 1.000 personas-año en individuos con GBA, y 95,2 casos por 1.000 personas-año en individuos con ambos combinados. Tanto la glucosa plasmática en ayunas (GB) como la glucosa a las 2 horas de la comida (GPP) fueron fuertemente predictivas de DM2 y su efecto fue aditivo.

En el estudio de cohortes de base poblacional en Pizarra, España, la incidencia fue de 19,1 casos por 1.000 personas-año (IC 95%; 15,3 - 23,6) ⁷. La edad y la presencia de obesidad, obesidad central y trastornos del metabolismo de los

hidratos de carbono al inicio del estudio fueron marcadores significativos para la aparición de DM2 durante el seguimiento.

1.2. Prevalencia y epidemiología de la Retinopatía Diabética

La Retinopatía Diabética (RD) sigue siendo una de las causas más comunes de ceguera prevenible en la población en edad laboral en la mayoría de los países del mundo ⁸.

La RD es una complicación microvascular y neurodegenerativa que su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad y con un alto riesgo de discapacidad visual grave. La neurodegeneración de la retina (apoptosis celular, gliosis e inflamación) es un evento precoz en la cascada de la RD, y precede al daño microvascular ⁹.

A nivel estatal, desde el 2001 hemos observado un incremento en la detección de pacientes con DM y una disminución de RD ¹⁰. El porcentaje de pacientes con DM2 sube del 5,62% en 2001 al 7,8% en 2017, lo que supone un incremento del 27,94%. El aumento de prevalencia, muchos de ellos en fases iniciales, supera con creces el incremento en la detección de pacientes con RD.

El número de personas con pérdida de visión ha aumentado sustancialmente a medida que la población aumenta y envejece ¹¹. La falta de uniformidad en las poblaciones de estudio y las diferencias metodológicas utilizadas limitan el conocimiento de la prevalencia real y global de la RD, de lo que se deriva la importancia de un consenso internacional con la definición de un conjunto mínimo de datos para futuros estudios epidemiológicos en este ámbito.

La mítica frase: “uno de cada 3 pacientes con DM presenta RD” procede del análisis de Yau JW, et al. ¹² de 35 estudios del 1980 al 2008, en el que calculó una prevalencia del 34,6% por cualquier grado de RD, un 6,96 % para la RD proliferativa (RDP), un 6,81% para el Edema Macular Diabético (EMD) y un 10,2% para la RD que amenaza la visión (RDP y/o EMD).

La IDF y la organización asociada de Enfermedad Ocular Diabética analizaron recientemente la prevalencia de RD en todo el mundo a partir de 32 artículos publicados desde el 2015 al 2019. La prevalencia global de RD y/o EMD fue del 27% (25,2% como retinopatía no proliferativa (RDNP), 1,4% como RDP y 4,6% como EMD). La prevalencia más baja fue detectada en Europa con un 20,6% y máxima en África con un 33,8% ¹³.

Una revisión sistemática y meta análisis de Romero P, et al.¹⁰ describe los cambios que han ocurrido en los últimos 20 años después de la implementación

de programas de detección de la prevalencia e incidencia de la RD en España. La prevalencia de RD es del 15,28% y del 1,92% para la RD que amenaza la vista (RDP y/o EMD). La incidencia anual de RD es del 3,83% y del 0,41% para RDP y/o EMD.

La detección precoz de la diabetes y el inicio del tratamiento es extremadamente importante en el manejo de la enfermedad y la prevención de las complicaciones.

1.3. La Retinopatía Diabética como marcador de complicaciones micro y macrovasculares

La fuerte asociación de la hiperglucemia con la retinopatía se ha establecido firmemente en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), donde la mejora del control glucémico tiene un impacto importante en la reducción del desarrollo y la desaceleración de la progresión de la RD ¹⁴. Se han generado datos similares en la DM2 desde el rango de prediabetes hasta la Diabetes ¹⁵⁻¹⁷.

La DM2 puede permanecer sin diagnosticar durante muchos años, durante los cuales pueden desarrollarse las complicaciones micro y macrovasculares. En un meta análisis que incluyeron 99.847 pacientes con DM2 recién diagnosticada de 26 países, la prevalencia de RD fue del 13,1% (IC 95%; 11,1 - 15,1%; I² = 97%), con una menor prevalencia en las mujeres ¹⁸. Observamos que la prevalencia de RD en pacientes con DM2 de nuevo diagnóstico no ha cambiado a lo largo del tiempo.

A través de una encuesta nacional el Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) de 2017 a 2018, la prevalencia de RD en pacientes con diabetes conocida y no diagnosticada fue de 24,5% y 10,7%, respectivamente $p < 0,001$ ¹⁹. La prevalencia de RD aumentó con el aumento de los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA1) en ambos casos ($p = 0,001$).

En la prediabetes y fases tempranas de la DM, pueden presentar signos de RD. El estudio Diabetes Prevention Program (DPP) un estudio clásico de intervención en individuos con prediabetes y con sobrepeso en nuevos casos de DM2, las lesiones compatibles con RD estaban presentes en el 12,6% de los participantes que habían progresado a la DM, sobre la base de una tolerancia oral a la glucosa (TTOG), y en 7,9% entre un subgrupo de participantes que no habían progresado a DM en el momento de la evaluación ²⁰.

El Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) realizó un seguimiento longitudinal a largo plazo durante 20 años, cuyo objetivo fue determinar las complicaciones microvasculares en el debut de la DM2. El estudio mostró una reducción de RD, (OR de 0,69) el quinto año, (OR 0,73) el onceavo año, y (OR 0,43) el dieciseisavo año de seguimiento. A los 20 años no se encontraron diferencias entre los grupos ²¹. En ambos estudios, el DPP y el DPPOS, determinaron la HbA1c como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de RD, un OR 1,92 (IC 95%; 1,46 - 1,74) en todo el rango glucémico desde prediabetes hasta la DM2 ²².

La DM2 es una enfermedad crónica, no transmisible y multisistémica que ha alcanzado proporciones epidémicas. La exposición crónica a la hiperglucemia afecta la microcirculación sistémica, lo que eventualmente conduce a la nefropatía diabética, la disfunción sexual, la retinopatía y la neuropatía con un alto impacto en la calidad de vida y la esperanza de vida en general ²³. La nefropatía y la RD afectan aproximadamente al 25% de los pacientes con DM2; la neuropatía diabética se encuentra en casi el 50 % de la población con diabetes, mientras que la prevalencia de la disfunción eréctil oscila entre el 35% y el 90 % en los hombres con diabetes ^{24,25}.

Además de la duración de la DM, los factores que aumentan el riesgo de las complicaciones microvasculares y en especial la RD incluyen la hiperglucemia crónica ^{25,26}, la nefropatía ²⁷⁻²⁹, la presión arterial (PA) ³⁰ y los lípidos ³¹. Se ha demostrado en grandes estudios prospectivos aleatorizados que el control intensivo de la DM con el objetivo de alcanzar niveles casi normo glucémicos previene y/o retrasa la aparición y progresión de la RD, reduce la necesidad de futuros procedimientos oculares (fotocoagulación, progresión de la RD, incidencia o progresión del EMD) y mejora potencialmente la función visual informada por el paciente ^{17,25,32-35}.

En la cohorte de Teliti M, et al. ³⁶ la HbA1c media surge como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de retinopatía y neuropatía periférica. Finalmente, demuestra que la ocurrencia de otra complicación microvascular era un factor de riesgo más fuerte para desarrollar otra complicación microvascular que la media o la variabilidad de la HbA1c.

En la revisión sistemática y el meta análisis de 26 estudios transversales, la RD tuvo una asociación de riesgo con la enfermedad renal diabética (ERD), un OR 4,64 (IC 95%; 2,47 - 8,75), $p < 0,01$, mientras que la ERD también se relacionó con la RD, un OR 2,37, (IC 95%; 1,79 - 3,15, $p < 0,01$) ³⁷. Además, la RD se asoció con la neuropatía diabética (ND), un OR 2,22 (IC 95%; 1,70 - 2,90), $p < 0,01$, y la ND se relacionó con RD, un OR 1,73 (IC 95%; 1,19 - 2,51), $p < 0,01$. La detección temprana de complicaciones microvasculares del paciente con DM es de gran importancia para el pronóstico de la enfermedad.

1.3.1. Asociación de la Retinopatía Diabética con la enfermedad cerebrovascular. Tabla 1.

Las complicaciones macrovasculares de la DM, corresponden a las complicaciones cerebrovasculares (ictus, infarto/hemorragia cerebral), las complicaciones cardiovasculares (aterosclerosis, eventos cardiovasculares (EvCV), enfermedad coronaria (EC) y enfermedad arterial periférica (EAP)).

La enfermedad microvascular cerebral conduce a una leucoaraiosis e infartos lacunares y contribuye al riesgo cerebrovascular y el deterioro cognitivo. Dada una fisiopatología compartida, se espera que los signos microvasculares de la retina predigan la progresión de la enfermedad microvascular cerebral. La detección temprana de complicaciones microvasculares asociadas con DM2 es importante, ya que la intervención temprana conduce a mejores resultados.

Los estudios de base poblacional (pacientes con DM2) realizados hasta el momento no proporcionan evidencia concluyente del vínculo entre la RD y el accidente cerebrovascular (ACV) ³⁸. El estudio de casos y controles de Pettiti DB, et al. ³⁹ los sujetos con diabetes con RD parecen ser un grupo con un riesgo particularmente alto de ACV isquémico (RR 2,8, IC 95%; 1,2 - 6,9).

El estudio de Complicaciones de la Diabetes de Japón (JDACS) de Kawasaki R, et al. ⁴⁰ en pacientes con DM2 incluso una etapa leve de RD, ya tienen un mayor riesgo de ACV, (HR 2,69, IC 95%; 1,03 - 4,86) independientemente de los factores de riesgo tradicionales.

El análisis de Hanff TC, et al. ⁴¹ reveló asociaciones de signos retinianos con la progresión de la leucoaraiosis y la enfermedad microvascular (infartos lacunares incidentes) cerebral, estudio por imágenes (Resonancia Magnética).

El estudio de Zhu XR, et al. ⁴² mostró que la RD se asoció significativamente con un mayor riesgo de ictus (RR 1,74, (IC 95%; 1,35 - 2,24)), en comparación con pacientes sin RD.

En el estudio de Wong KH, et al. ⁴³ se relacionó la RD con un mayor riesgo de ictus. La asociación parece no estar mediada por intervenciones en la glucosa sérica, los lípidos y la PA en el análisis secundario del estudio ACCORD EYE.

Tabla 1. Relación de la Retinopatía Diabética con la enfermedad cerebrovascular

Autor	Población	Hazard ratio (HR)	Subgrupos
Pettiti DB, 1995 ³⁹	Estudio de cohortes de 2.124 DM controles, de 1979 a 1985.	RR 2,8 (1,2 - 6,9)	ajustado por edad, sexo, tabaquismo, insulina, PAS promedio y glucosa aleatoria promedio, el RR 4,0 (1,0 - 14,5)
Kawasaki R, 2013 ⁴⁰	Estudio de cohortes, en Japón (JDACS) n 2.033 DM2 sin ECV inicial.	RDNP leve a moderada , 2,69 (1,03-4,86)	Hemorragias o microaneurismas no se asoció con ACV (p = 0,06). Exudados isquémicos HR 2,39 (1,35 - 4,24)
Hanff TC, 2014 ⁴¹	Estudio Atherosclerosis Risk in Communities n 830, ≥ 55 años y sin ACV previo, RNM cerebral Seguimiento 10 años. Progresión de la leucoaraiosis con lagunas subclínicas incidentes.	Cualquier RD, OR 3,18 (1,71- 5,89) o sus componentes: micro A 3,06 (1,33-7,07) hemorragia 3,02 (1,27 -7,20), corte arteriovenoso 1,93 (1,24-3,02) estrechamiento arteriola focal 1,76 (1,19-2,59)	La HTA y la DM se evaluaron como factores de confusión y modificadores del efecto.
Zhu XR, 2017 ⁴²	25 estudios (n 142.625 participantes) 5 estudios de relación RD con ACV	1,74 (1,35-2,24)	
Wong KH, 2020 ⁴³	Análisis secundario <i>ACCORD Eye Study</i> n 2.828, seguimiento 5,4 años (DE 1,8)	1,52 (1,05-2,20) p=0,026	Asociación no afectada en las intervenciones de glucosa (p = 0,300), lípidos (P = 0,660) o PA (p = 0,469).
Hu K, 2021 ⁴⁴	Meta análisis: 19 estudios de cohortes n 81.452 DM	Cualquier grado RD 1,25 (1,12 - 1,39); P < 0.0001 y RR 1,96 (1,60 - 2,39) P < 0,0001.	HR 1,29 (1,10-1,50); p = 0.001 y RR 2,29 (1,77-2,96) p < 0,0001 en DM2. OR 1,6 (1,1-2,3) p < 0,01 y RR 1,40 (0,62-2,18) p = 0,178 en DM1
Modjtahedi BS, 2021 ⁴⁵	Cohorte retrospectiva, edad media 59,8 años n 70.776, estado de RD y el riesgo a 5 años de ACV, IAM, IC y MCC	RDNP leve 1,31 (1,18-1,46) RDNP moderada grave 1,56 (1,29-1,89) RDP 2,53 (1,84-3,48)	RDNP I 1,30 (1,15-1,46), IAM 1,29(1,19-1,40), IC 1,15(1,05-1,25) M RDNP mod/sev 1,92 (1,57-2,34), IAM 1,90 (1,66-2,18), IC 1,55 (1,32-1,82) M. RDP 1,89 (1,26-2,83), IAM 1,96 (1,47-2,59), IC 1,87(1,36-2,56) M.
Wang Z, 2022 ⁴⁶	9 estudios , n 45.495 personas.	1,62 (1,28-2,06) RDNP leve-mod 2,01 (1,45-2,78), RDNP sev 2,27 (1,52-3,39)	OR 1,78 (1,53-2,08) en DM2 OR 1,77 (0,48-6,61) en DM1

El meta análisis de Hu K, et al. ⁴⁴ confirma que la presencia de RD se asocia con un mayor riesgo de ictus en pacientes con DM. Esta correlación es sólida en pacientes con DM2, pero incierta en pacientes con DM1. Para validar aún más el papel de RD en la estratificación del riesgo de ACV, se requiere investigación adicional sobre la asociación entre la etapa de DR y el riesgo de ACV, y se necesitan más estudios que incluyan pacientes con DM1.

En los pacientes con DM2 que se sometieron a cribado de RD, con Fondo de ojo (FO), la RD se asocia significativamente con el riesgo futuro de AVC, infarto de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (IC) y muerte por cualquier causa, y a mayor severidad de la RD parecen conllevar un mayor riesgo para cada resultado ⁴⁵.

El análisis de Wang et al. ⁴⁶ la correlación fue sólida en pacientes con DM2 (OR 1,78, IC 95%; 1,53 - 2,08), pero incierta en DM1 (OR 1,77, IC 95%; 0,48- 6,61). Los autores analizan la necesidad de considerar la RD como un factor para el tamizaje y manejo del riesgo de ictus en nuestros estudios.

1.3.2 Asociación de la Retinopatía Diabética con Aterosclerosis subclínica, enfermedad cardiovascular y mortalidad. Tabla 2.

Las personas con DM tienen de 2 a 3 veces más probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV), y el riesgo de muerte se duplica en comparación con las personas sin diabetes ⁴⁷. La ECV es la principal causa de mortalidad entre los sujetos con DM2, y la RD se ha asociado con un mayor riesgo de ECV.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), definida como la enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular (ACV) o enfermedad arterial periférica (EAP) que se supone que son de origen aterosclerótico, es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con diabetes y genera un gasto estimado de 327 mil millones de dólares (E.E.U.U en 2017), un 72,5% en costos médicos directos y un 27,5% en productividad reducida. Las personas con DM, en promedio, tienen 2,3 veces más altos gastos médicos de lo que serían los gastos en ausencia de diabetes ⁴⁸.

Las condiciones comunes que coexisten con la DM2 (p.ej., hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia) son factores de riesgo claros para la ECVA, y la DM en sí misma confiere un riesgo independiente. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) individuales en la prevención o ralentización de ECVA en personas con DM. Además, se observan grandes beneficios cuando se abordan simultáneamente múltiples FRCV. Bajo el paradigma actual de intervención intensiva de los FRCV en

Tabla 2. Relación de la Retinopatía Diabética con la enfermedad cardiovascular y la mortalidad

Autor	Población	Hazard ratio	Subgrupos
Rema M, 2004 ⁵²	Estudio poblacional (asiáticos-India) n 600 DM2. <i>The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES)</i>	Valores medios de GIMc (p =0,001) y rigidez arterial (RA) (p =0,031) mayores en RD	Ajustados por edad, duración de DM, HbA1c, colesterol, triglicéridos y microalbuminuria. GIMc (p =0,024) y RA (p= 0.050) ajustados a variables.
Cheung N, 2007 ⁵³	Estudio cohortes prospectivo, n 1524, sin EC ni ACV n 214 (14,7%) con RD, seguimiento 7,8 años.	Enfermedad coronaria, 2,07 (1,38-3,11) hombres 1,89 (1,08-3,31) y mujeres 2,16 (1,16-4,02) y enfermedad coronaria mortal 3,35 (1,40-8,01).	Eventos de EC incidentes (IAM, EC mortal o revascularización coronaria). Ajuste por edad, sexo, raza, glucosa en ayunas, A1C, duración de DM, PA, tratamiento antihipertensivo, tabaquismo, IMC y perfil lipídico
Targher G, 2008 ⁵⁴	Estudio de cohorte, n 2.103 DM2 sin ECV previa 7 años de seguimiento	RDNP o RDP con láser (P <0,001) EvCV incidentes RR 1,61 (1,2-2,6) y 3,75 (2,0-7,4) hombres RR 1,67 (1,3-2,8) y 3,81 (2,2-7,3) mujeres,	EvCV incidente (IAM, ACV isquémico no fatal, revascul. coronaria o MCV). Ajustado por edad, IMC, circunferencia de la cintura, tabaquismo, lípidos, HbA1c, duración de DM y uso de medicamentos. Ajuste HTA y la nefropatía avanzada: RDP con láser RR 2,08 (1,02-3,7) hombres y 2,41 (1,05-3,9) mujeres, pero no en RDNP
Gimeno-Orna, 2009 ⁵⁵	n 458 personas, seguimiento de 6,7 años	RDNP 1,71 (1,1 - 2,66, p = 0,017) RDP 2 (1,1 - 3,56, p=0,019)	Tasas de incidencia ECV 30,7 por 1.000 personas-año con FO normal. 56,7 en personas con RDNP y 90,7 en RDP (p <0,0001).
Kramer CK, 2011 ⁵⁶	20 estudios (19.234 DM) 14.895 DM2 y 4.438 DM1	cualquier grado RD, 2,34 (1,96-2,80) riesgo de MCC y/o EvCV en DM1 4,10 (1,50-11,18) y DM2 2,41 (1,87-3,10) y en DM1 3,65 (1,05-12,66) MCC	Se mantuvieron después de ajustar por los FRCV tradicionales.
Kawasaki R, 2013 ⁴²	Estudio de cohortes, Japón (JDACS) n 2.033 DM2 sin ECV inicial.	RDNP leve/moderada 1,69 (1,17-2,97) de E. coronaria	Hemorragias o microaneurismas 1,63 (1,04-2,56) EC, no en ACV (p = 0,06). Exudados isquémicos 2,39 (1,35-4,24) ACV, EC (P = 0,66).
Li LX, 2014 ⁵⁷	Estudio transversal chino n 2.870 DM2 (1.602 hombres de 15 a 90 años y 1.268 mujeres de 17 a 88 años)	Incremento GIMc, hombres (p=0,018), mujeres (p =0,005) Prevalencia de placa carotídea OR: 2,17 (1,54-3,05, p<0,001) para hombres; OR 1,38 (0,91-2,08 , p=0,129) para mujeres	
Saif A, 2015 ⁵⁸	n140 egipcios normo tensos (68 hombres y 72 mujeres) con DM2 y RD FO y angiografía con fluoresceína.	El GIMc fue mayor en pacientes con RDP que en RDNP (1,094 ± 0,142 mm vs. 0,842 ± 0,134 mm; p < 0,001).	El GIMc mostró una correlación positiva con la duración de DM, PAS, PAD, la GB, GPP, HbA1c , colesterol-T, TG p < 0,001 y RD p < 0,0001.
Liu Y, 2015 ⁵⁹	Estudio comunitario transversal, n 1.607, ≥ 40 años. FO-CNM en Shanghái	OR 1,93 (1,03-3,60)	

Alonso N, 2015 ⁶⁰	n 312 (51% hombres, edad 57 años; rango 40-75 años) 49% con RD	RD se asoció GIMc medio ($p = 0,0176$), presencia de placas carotídeas ($p = 0,0366$) y la carga de placa carotídea (≥ 2 placas; $p < 0,0001$).	GIMc y las placas carotídeas (arteria carótida común, la bifurcación y carótida interna).
Guo VY, 2016 ⁶¹	Meta análisis (13) estudios de cohortes n 17.611 sin ECV al inicio. Relación ECV	RR 2,42 (1,77-3,31) en DM. RR 3,59 (1,79-7,20) DM1 y 1,81 (1,47-2,23) DM2	La PAS era un factor clave que conduce a la heterogeneidad significativa en DM1
Zhu XR, 2017 ⁴²	25 estudios (n 142.625 participantes), 19 estudios relación RD con Mortalidad por todas las causas	2,25 (1,91-2,65) DM2 y 2,68 (1,34-5,36) DM1, 2,33 (1,92-2,81) frente DM sin RD RDNP 1,38 (1,11-1,70), RDP 2,32 (1,75 -3,06).	RD con la mortalidad por todas las causas, en DM2 o DM1
Frith E, 2018 ⁶²	n 4.777, screening CNM, CR6-45NM Sin evento CV previo. Mortalidad por todas las causas.	RDNP leve HR 1,81 (1,29-2,55) RDNP moderada-grave HR 4,14 (1,77-9,69)	
Xu XH, 2020 ⁶³	10 estudios cohortes, n 11.239 RD y mortalidad por ECV	RR de RD 1,83 (1,42- 2,36; $p < 0,001$) RDNP leve 1,13 (0,81-1,59; $p = 0,46$) RDNP grave 2,26 (1,31-3,91; $p = 0,003$)	En DM2 , 1,69 (1,27-2,24; $p < 0,001$) cirugía CV , 2,40 (0,63-9,18; $P = 0,200$)
Zhang C, 2020 ⁶⁴	Estudio transversal de base hospitalaria en China n 949 pacientes (700 hombres y 249 mujeres) con DM2 FO y angiografía con fluoresceína	RDNP: OR 2,59 (1,61-4,19) IVCT, 1,99 (0,62-6,34) ITB y 1,75 (1,13-2,71) placa carotídea. RDP: 7,83 (3,52-17,41) IVCT, 10,65 (3,33-34,04) ITB y 11,40 (2,67-48,63) placa carotídea.	Prevalencia total de RD 23,6 % Un 17,6 % con RDNP y un 6 % con RDP.
Gao L, 2021 ⁶⁵	N 425 pacientes con DM2, China 2 fotos CNM 45º	RD, OR 2,32 (1,152-4,678), $P = 0,018$ RDP, OR 8,33 (1.813-38.304), $P = 0,006$. RDNP no	Después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales de ASCVD, RDP, OR 7,46 (1.355-41.137), $P = 0,021$
Orsi E, 2022 ⁶⁶	Estudio de Cohortes, n 15.665 DM2 entre 2006-2008 de Italia	Cualquier grado de RD 1,13 (1,05-1,22) $p < 0,0001$. (RDNP grave, RDP, EMD) 1,21 (1,09-1,34) $p < 0,0001$. RDP 1,38 (1,20-1,58) $p < 0,0001$.	La presencia y el grado de RD predicen la mortalidad por todas las causas Mayor en paciente sin ERD o ECV frente a ERD.
Castelblanco E, 2022 ⁶⁷	N 374 DM2, con RD y aterosclerosis preclínica	RD es un fuerte predictor de EvCV en DM2, incluso después de tener en cuenta la aterosclerosis carotídea preclínica. La mortalidad por todas las causas fue mayor en sujetos con EvCV frente sin eventos (13,6% frente a 3,3%, $p = 0,009$; respectivamente).	La duración DM, el colesterol total y HbA1c al inicio del estudio fueron mayores en los sujetos que desarrollaron EvCV. HbA1c y RD al inicio del estudio predijeron los resultados CV ($p = 0,045$ y $p = 0,023$, respectivamente). Sin embargo, la carga de aterosclerosis subclínica no lo fue ($p = 0,783$ y $p = 0,071$, respectivamente).
Trott M, 2022 ⁶⁸	11 meta análisis observacionales, n 299.655 relación RD y Mortalidad	2,37 (2,02-2,78) Mortalidad por todas las causas 1,83 (1,42-2,36) MCV RDNP leve 1,14(0,81-1,58) RD "grave" (RDP, RDNP severa) 2,26 (1,31-3,91)	La RD se asoció con MCV y Mortalidad por todas las causas, apnea obstructiva del sueño, depresión, trastornos alimentarios y varias formas de deterioro cognitivo.

pacientes de riesgo con DM, hay evidencia de que las medidas de riesgo de EC a 10 años entre los adultos estadounidenses con diabetes han mejorado significativamente durante la última década ⁴⁹ y los efectos beneficiosos sostenidos con la morbilidad y en las tasas de muerte por cualquier causa y por causas cardiovasculares ^{50,51}.

El estudio Steno-2, la terapia intensiva se asoció con un menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares (MCV), un HR 0,43 (IC 95%; 0,19 - 0,94; p=0,04) y de EvCV (HR 0,41, IC 95%; 0,25 - 0,67; p <0,001) ⁵¹. Para la prevención y el tratamiento de la ECVA, los FRCV deben evaluarse sistemáticamente al menos una vez al año en todos los pacientes con DM. Estos factores de riesgo incluyen duración de la DM, la obesidad/sobrepeso, HTA, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes familiares de EC prematura, enfermedad renal crónica (ERC) y presencia de albuminuria.

Recientemente, la RD se ha relacionado con la presencia y número de placas y el grosor de la íntima-media carotídea (GIMc), considerándose un marcador de aterosclerosis subclínica y con comorbilidades macrovasculares como la enfermedad coronaria y predictor de ACV ³⁹⁻⁴⁶ y de otros factores de riesgo a la vez en DM2 como DM1. Algunos estudios han informado de la asociación de la RD con el deterioro cognitivo y la incidencia de demencia.

La presencia y la gravedad de la RD pueden ser un medio para identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, que permite una detección, e intervención más temprana con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con diabetes.

El estudio de base poblacional de Rema M, et al. ⁵² al mismo tiempo, el aumento de GIMc (p =0,024) y la rigidez arterial (p =0,050), como marcadores de aterosclerosis subclínica, mostraron una asociación significativa ajustada a las variables, lo que sugiere que los mecanismos patogénicos comunes podrían predisponer a la micro y macroangiopatía diabética.

En el estudio de cohortes prospectivo de Cheung N, et al. ⁵³ los individuos con DM2, la presencia de RD significa un mayor riesgo de enfermedad coronaria fatal y no fatal, independientemente de los factores de riesgo conocidos. Los marcadores inflamatorios o el GIMc tuvieron un impacto mínimo en la asociación.

En el estudio de Targher G, et al. ⁵⁴, la RD (especialmente en sus estadios más avanzados, RDNP o RDP con láser) se asocia con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular independientemente de otros FRCV conocidos. También se describe la asociación entre la RD y los EvCV incidentes fatales y no fatales (angina inestable que incluye revascularización, IAM fatal o no fatal,

ataque isquémico transitorio, ACV no fatal o fatal, amputación de la parte inferior de la pierna, IC terminal, muerte súbita) y la ECV en pacientes con DM2.

En el análisis multivariado de Gimeno-Orna JA, et al. ⁵⁵, la RD se asoció significativamente con incidentes de ECV: la RDNP un OR 1,71 (IC 95%; 1,1 - 2,66, p = 0,017) y la RDP un OR 2 (IC 95%; 1,1 - 3,56, p = 0,019). Una tasa de incidencia de ECV de 30,7 por 1.000 personas-año con FO normal, 56,7 en RDNP y 90,7 en RDP (p <0,0001).

El estudio de Kramer CK, et al. ⁵⁶, investiga la asociación de RD con la mortalidad por todas las causas y EvCV fatales y no fatales en pacientes con DM mediante una revisión sistemática y meta análisis. La presencia de RD se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y EvCV a la vez en pacientes con DM2 (HR 2,41) como DM1 (HR 4,10).

El estudio de Complicaciones de la Diabetes de Japón (JDACS) de Kawasaki R, et al. ⁴⁰, en pacientes con DM2, incluso en una etapa inicial de RD, ya tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria y ACV, independientemente de los factores de riesgo tradicionales.

El estudio transversal en población China de Li LX, et al. ⁵⁷ las alteraciones de la microcirculación de la retina se asocian con las lesiones ateroscleróticas carotideas, incluido el GIMc, la placa aterosclerótica carotidea y la estenosis.

El estudio de Saif A, et al. ⁵⁸ demuestra que tanto la RDNP como la RDP son fuertes determinantes del GIMc y la aterosclerosis (p <0,001) en pacientes con DM2.

El estudio comunitario transversal de Liu Yu, et al. ⁵⁹ la presencia de RD se asoció significativamente con aterosclerosis subclínica en pacientes de mediana edad y ancianos con DM2 en Shanghai.

El estudio transversal de Alonso N, et al. ⁶⁰ muestra que la RD en pacientes con DM2 sin ECV y con función renal normal se asocia con una mayor carga aterosclerótica (GIMc, p=0,0176), presencia (p=0,0366) y número de placas (p <0,0001) en las arterias carótidas.

En la revisión sistemática y un meta análisis de 13 estudios de cohortes disponibles, Guo VY, et al. ⁶¹, concluyen que la RD se asocia significativamente con la incidencia de enfermedades CV y la mortalidad relacionada con enfermedades CV (RR 2,42, IC 95%; 1,77 - 3,31) en DM2 (RR 1,81) y DM1 (RR 3,59). Los pacientes con RD pueden necesitar un manejo más intensivo para controlar futuros EvCV.

El análisis de Zhu XR, et al. ⁴² mostró la relación de la RD con la mortalidad por todas las causas, en pacientes con DM2 (RR 2,25, IC 95%; 1,91 - 2,65) y DM1 (RR 2,68, IC 95%; 1,34 - 5,36), y un RR 2,33 (IC 95%; 1,92 - 2,81) en comparación con los pacientes sin RD. El riesgo varió en función del grado de RD; la RDNP fue un RR 1,38 (1,11 - 1,70), mientras que el riesgo en RDP fue de RR 2,32 (1,75 - 3.06).

El análisis de datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición en E.E.U.U de 2005-2008 por Frith E, et al. ⁶² aquellos con RDNP leve (HR 1,81) o moderada/grave (HR 4,14) tenían un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.

En la revisión de XU Xh, et al. ⁶³ la RD es un marcador de riesgo de muerte cardiovascular, y el RD grave predice una mortalidad doble por ECV en la DM. Estos hallazgos indican la importancia de la identificación y el manejo temprano de los pacientes diabéticos con RD para reducir el riesgo de muerte.

El estudio transversal de Zang C, et al. ⁶⁴ analiza la relación de la RD con la ECVA en población de base hospitalaria en China. Tanto la RDNP como la RDP (FO y angiografías) se asociaron de forma independiente con un aumento del índice vascular cardio-tobillo (IVCT), el índice tobillo-brazo (ITB) y la presencia de placa carotídea en pacientes con DM2.

En los últimos años, la relación entre la RD y ECVA sigue siendo controvertida si todos los grados de RD aumentan el riesgo de ECVA después del ajuste por los FRCV tradicionales. En el estudio de Gao L, et al. ⁶⁵ la RD se asocia fuertemente con ECVA ($p= 0,018$) en la población china con DM2. Con el aumento de la gravedad de la RD, también aumenta el riesgo de ECVA.

El estudio de cohortes prospectivo italiano de Orsi E, et al. ⁶⁶ muestra que los pacientes con DM2 (2006 - 2008), la presencia y el grado de RD predicen la mortalidad por todas las causas independientemente de los factores de riesgo de ECV y otras complicaciones. Cualquier grado de RD presenta un HR 1,13 (IC 95%; 1,05 - 1,22, $p < 0,0001$), la RD avanzada (RDNP grave y RDP y EMD) un HR 1,21 (IC 95%; 1,09 - 1,34, $p < 0,0001$), y especialmente la RDP, un HR 1,38 (IC 95%; 1,20 - 1,58, $p < 0,0001$) sin enfermedad renal diabética o ECV frente a personas con ERC.

El estudio de cohortes prospectivo de Castelblanco E, et al. ⁶⁸ valora el papel predictivo de la RD y la aterosclerosis preclínica (ecografía de carótidas) de forma conjunta sobre los EvCV en sujetos con DM2. Se observó que la RD es un fuerte predictor de EvCV (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, procedimientos de revascularización y mortalidad cardiovascular) en personas con DM2 en la prevención primaria, incluso después

de tener en cuenta la presencia de aterosclerosis carotídea preclínica. Los análisis multivariantes mostraron que la HbA1c y la presencia de RD al inicio del estudio predijeron los resultados cardiovasculares ($p = 0,045$ y $p = 0,023$, respectivamente). Sin embargo, la carga de aterosclerosis subclínica no lo fue ($p = 0,783$ y $p = 0,071$, respectivamente).

La revisión sistemática de meta análisis observacionales (299.655 participantes) de Trott M, et al. ⁶⁸ evidenció que la RD se asoció con un incremento de mortalidad por todas las causas, un RR 2,37 (IC 95%; 2,02 - 2,78), a la mortalidad cardiovascular, un RR 1,83 (IC 95 %; 1,42 - 2,36), y se asoció significativamente a RD grave (RDP, RDNP severa) un RR 2,26 (IC 95%; 1,31 - 3,91) mientras que en la RDNP leve un RR 1,14 (IC 95%; 0,81 - 1,58).

En nuestro estudio de la base poblacional, durante el período de seguimiento entre los sujetos con RD, observamos el mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR ajustado 1,34 (IC 95%; 1,28 - 1,41) frente a pacientes sin RD. En segundo lugar, se ubicaron los eventos macrovasculares (enfermedad coronaria) entre los sujetos con RD ⁶⁹.

Estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de futuros EvCV; por lo tanto, se debe considerar un examen de ECO-doppler de las arterias carótidas en pacientes con RD para una evaluación y seguimiento CV más cuidadosos e individualizados. Los profesionales de la salud pública deben tener en cuenta estos hallazgos al desarrollar y/o revisar las políticas de salud pública.

1.4. La Retinopatía Diabética y la Enfermedad de Parkinson. ¿Podría la Retinopatía Diabética ser la enfermedad de Parkinson en el ojo?

Las características clínicas de RD incluyen aumento de la permeabilidad vascular, microaneurismas y nueva formación de vasos en la retina, lo que lleva a edema, hemorragia ocular, exudados duros, eventual cierre de los vasos retinianos, isquemia y ruptura de la barrera hematorretiniana. Actualmente, el control combinado de la glucemia, presión arterial, y los niveles de lípidos siguen siendo una estrategia primordial para prevenir la aparición y progresión de la RD. De hecho, ahora hay una amplia evidencia de que el desarrollo de la RD es un proceso multifactorial donde los factores genéticos, metabólicos juegan un papel importante ⁷⁰.

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo. Una enfermedad que afecta a 1-2 personas por 1.000 de la población. La prevalencia de la EP está aumentando con la edad y afecta al 1% de la población mayor de 60 años ⁷¹. A medida que las poblaciones crecen y envejecen, la prevalencia de los principales trastornos neurológicos incapacitantes aumenta abruptamente con la edad. Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población mundial, se prevé que su prevalencia sea más del doble entre 2015 y 2040. Los trastornos neurológicos se reconocen cada vez más como las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo ⁷²⁻⁷³.

En los últimos años, un conjunto de pruebas emergentes ha forjado vínculos entre la diabetes y la EP. Las evidencias sugieren que los pacientes con diabetes tienden a mostrar una mayor incidencia de EP, abogando a vías desreguladas similares que sugieren mecanismos patológicos subyacentes comunes, pero aún se desconocen los mecanismos moleculares que subyacen a la interacción entre la DM y la EP ⁷⁴.

La RD ha sido considerada una enfermedad microvascular, pero se ha hecho evidente que la neurodegeneración también juega un papel clave en esta compleja patología. De hecho, esta complejidad se refleja en su progresión, que se produce a diferentes ritmos en diferentes individuos con diabetes. Se puede afirmar que las primeras alteraciones que pueden detectarse clínicamente en la retina en la persona con DM son alteraciones en la función neurosensorial, ruptura de la barrera hematorretiniana y cierre capilar. Estas alteraciones pueden detectarse antes de que los signos oftalmoscópicos de la RD sean visibles en la retinopatía preclínica ⁷⁵.

Se han identificado tres fenotipos principales de la progresión de la RD, que podrían reflejar las diferencias interindividuales: el fenotipo neurodegenerativo, caracterizado por un bajo recambio de microaneurismas, el fenotipo permeable, bajo recambio de microaneurismas y aumento del grosor central de la retina y el fenotipo isquémico, con recambio de microaneurismas elevado. La presencia de

neurodegeneración en todos los fenotipos sugiere que es la respuesta vascular de la retina a los cambios neurodegenerativos tempranos lo que determina el curso de la retinopatía en cada individuo ^{75,76}.

La RD corresponde a una complicación vasculo-neurodegenerativa como lo demuestran los cambios tempranos a nivel celular y niveles moleculares en el componente neuronal de la retina de la persona con diabetes, que se ve respaldado por diversas funciones de la retina que indican déficits funcionales en la retina poco después de la progresión de la diabetes ⁷⁷. La DM altera el nivel de una serie de metabolitos neurodegenerativos, lo que aumenta la entrada a través de varias vías metabólicas que a su vez inducen un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los factores neurotróficos, dañando así las neuronas de la retina y afectando la patología vascular ^{77,78}.

La evidencia creciente sugiere que ocurren muchos cambios patológicos antes de las presentaciones clínicas de RD en la hiperinsulinemia euglucémica, la prediabetes y la diabetes. La retina es un complejo neurovascular y la hiperglucemia afecta a todas las estructuras de la retina neural, la glía y la microcirculación ⁷⁷⁻⁷⁹. Los estudios muestran que la neurodegeneración precede a la microangiopatía (mediante angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica (OCT)). El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peri papilar es menor en sujetos con prediabetes en comparación con sujetos sanos. Mientras tanto, el grosor de la fovea macular disminuye en la zona nasal, temporal y superior. Estos estudios indican que es posible que los agentes neuroprotectores deban iniciarse temprano, en la etapa de prediabetes.

La retina neural está comprometida en la diabetes alterando así la homeostasis y la interacción entre estas células. Varios estudios informan de daño de las neuronas debido a la apoptosis neuronal y activación glial en la retina de la persona con diabetes ^{80,81}.

Se sabe que la hiperglucemia es el principal factor que activa varias vías metabólicas incluyendo aumentos en el flujo a través de polirol, hexosamina, vías de la proteína quinasa C (PKC) y la glicación avanzada productos finales (AGE). Estas vías activadas median un aumento en el estrés oxidativo al disminuir el nivel de glutatión antioxidante, lo que lleva al daño tisular. Se ha informado un aumento en el nivel de glutamato en la retina y también en el vítreo de personas con diabetes, lo que sugiere un papel neurotóxico del glutamato que puede dañar las neuronas de la retina y especialmente las células ganglionares de la retina ⁸⁰. Figura 1.

La dopamina es un neurotransmisor clave tanto en el cerebro como en la retina que apoya la función motora, cognitiva y visual. En la retina se garantiza la precisión de la transmisión de señales en la visión y la dopamina juega un importante papel modulador en este complicado proceso. La presencia de las células amacrinas dopaminérgicas también se han demostrado durante la etapa temprana de la diabetes. La diabetes induce una deficiencia y disfunción de la dopamina en el sistema nervioso. En la etapa tardía de la DM la pérdida de las

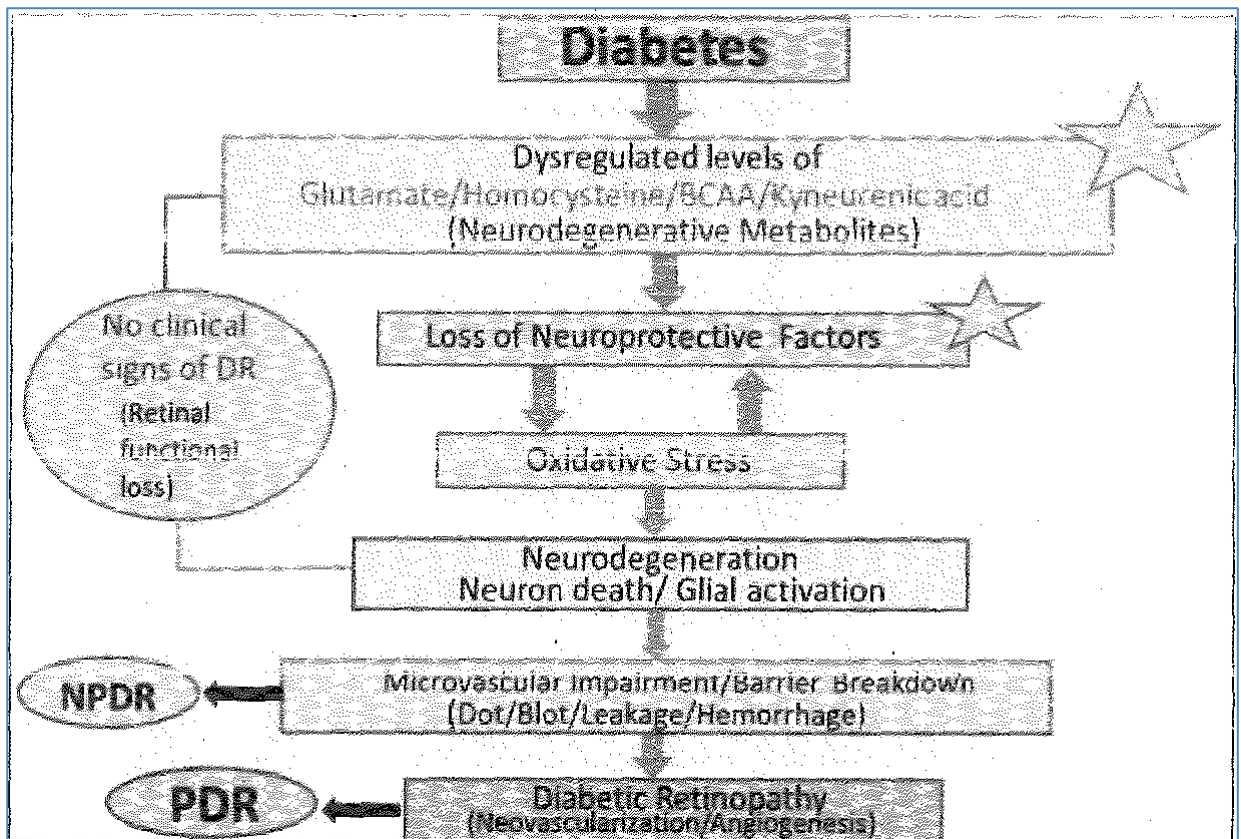


Figura 1. Neurodegeneración en la retina ⁸².

células amacrinas dopaminérgicas, en la neurona retiniana el daño probablemente sería irreversible ^{81,83}. Curiosamente, la alteración del sistema dopaminérgico también ha sido observada en la RD. Se informa que los niveles de proteína retiniana dopamina y la tirosina hidroxilasa están regulados a la baja, y las células amacrinas dopaminérgicas parecen estar degenerando en los modelos animales con RD. En conclusión, estos hallazgos establecen un papel importante en la deficiencia de dopamina como un factor contribuyente en RD y la EP.

La EP es un trastorno del movimiento con tres signos cardinales: temblor, rigidez y bradicinesia ⁷¹. Corresponde a una enfermedad neurodegenerativa progresiva crónica caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del mesencéfalo y su reactividad hacia la proteína α -sinucleína (aS) se ha asociado en la patogénesis de la EP ⁸³.

La sensibilidad de la retina a la dopamina disminuye en la diabetes. La señalización de la vía dopaminérgica está alterada en la RD preclínica, y esta disminución se produce mientras el número de receptores de dopamina-4 no disminuye. Las células dopaminérgicas de la retina mueren en la RD, la sensibilidad a los receptores de dopamina disminuye y la pérdida de este neurotransmisor se asocia tanto con la vasculopatía como con la neurodegeneración en la RD ^{80,81}.

En condiciones normales, la retina neural, la glía y la circulación de la retina actúan juntos de manera coordinada. La unidad neurovascular (UNV) en la retina se refiere al acoplamiento funcional y la interdependencia de las neuronas, la glía y la vasculatura altamente especializada ⁸⁴. Los componentes incluyen diversos tipos de células neurales (células ganglionares, bipolares, amacrinas y bipolares horizontales), de la glía (células de Müller, astrocitos y microglía) y células vasculares (células endoteliales y pericitos). Todos estos componentes están en comunicación íntima y mantienen la integridad de la barrera hematorretiniana interna mientras regulan dinámicamente el flujo sanguíneo en respuesta a las demandas metabólicas. Por lo tanto, esto describe un proceso en el que el tejido neural regula su flujo sanguíneo en respuesta a la actividad neuronal ^{73,79}.

Se describen posibles mecanismos por los cuales las células neurogliales se comunican con las células vasculares: algunas de estas moléculas de señalización actúan rápidamente (como H⁺, K⁺, neurotransmisores, adenosina, metabolitos del ácido araquidónico y óxido nítrico), mientras que otros parecen tener un efecto más prolongado (como factores de crecimiento). El control de la microcirculación por la neuroglia es un proceso complejo que probablemente involucra varias moléculas diferentes. El óxido nítrico, es una importante molécula de señalización que regula los neurotransmisores, libera y modula la conductividad de la unión gap en la retina. Sin embargo, la evidencia disponible indica que el acoplamiento neurovascular en la retina está alterado en la diabetes. Algunas células ganglionares de la retina comienzan a degenerar al principio de la diabetes, y de hecho algunas neuronas de la retina aparentemente comienzan a degenerar antes que las células vasculares ⁷⁷.

Por lo tanto, la neurodegeneración (pérdida progresiva de neuronas retinianas como células ganglionares, amacrinas y foto receptores) y la activación glial son eventos primarios en la patogénesis de la RD, y se ha observado que ocurren antes de la microangiopatía manifiesta en modelos experimentales de RD y en la retina de donantes de pacientes con diabetes lo que explica los primeros déficits electrofisiológicos que ocurren en la historia natural de la RD, así como el deterioro de la visión de los colores y disminución de la sensibilidad al contraste. Sin embargo, la neurodegeneración no siempre es el evento primario aparente en la historia natural de la RD. La neurodegeneración podría ser el heraldo de la RD solo en un subconjunto de sujetos con diabetes ⁷⁷⁻⁷⁸.

Existen alteraciones neuroquímicas, que pueden estar asociadas con el desarrollo de disfunción retiniana en la diabetes. Las células están constantemente bañadas en moderadores químicos, hormonas, iones y proteínas de las células y tejidos circundantes, y estas señales coordinan una interrelación local entre el metabolismo, la densidad capilar y el flujo sanguíneo. En particular, los cambios en la actividad neuronal inducen cambios en el flujo y la densidad de la sangre vascular ⁸⁴. Una deficiencia de dopamina a la retina puede explicar las disfunciones retinianas tempranas que se sabe que ocurren en sujetos con diabetes ⁸⁵.

La resistencia a la insulina sistémica ha sido durante mucho tiempo una característica clave establecida de la DM2. Recientemente, existe una creciente evidencia que la resistencia a la insulina está presente en el cerebro en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias y la EP, incluso en aquellos que no tienen diabetes.

Se ha informado que entre el 50% y el 80% de los pacientes con EP tienen una tolerancia anormal a la glucosa que puede exacerbarse aún más con el tratamiento con levodopa. En la EP, la diabetes puede exacerbar la gravedad de la discapacidad motora y atenuar la eficacia terapéutica de la levodopa u otros agentes dopaminérgicos, así como aumentar el riesgo de discinesias motoras inducidas por levodopa. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con Parkinson sean examinados de forma rutinaria en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa y que, si se encuentra, el tratamiento agresivo de la hiperglucemia puede mejorar la respuesta a la levodopa y potencialmente disminuir el riesgo de discinesias motoras inducidas por levodopa ⁷⁴.

En la actualidad, no hay dudas sobre la presencia de insulina a nivel cerebral y su acción como neuromodulador y la desregulación de estas funciones puede contribuir a la expresión de enfermedades neurodegenerativas y parece contribuir en la vía de neurodegeneración de la EP ^{86,87}. El control de la glucosa en respuesta a la ingesta oral de glucosa (TTOG) está alterado en pacientes con EP sin DM, debido a la alteración de la respuesta adaptativa de la insulina, que puede ser una nueva consecuencia no motora de la disautonomía asociada a la EP. La insulina reduce el daño oxidativo inducido por el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en células neuronales y gliales ⁸⁸. Algunos autores observan la acción neuroprotectora de insulina ⁸⁸⁻⁹⁰.

En estudios observacionales, las personas con DM2 parecen tener un mayor riesgo de desarrollar EP, además de experimentar una progresión más rápida y un fenotipo más grave de EP, con efectos potencialmente mediados por varias vías celulares comunes. Como la desregulación de la insulina, la agregación de amiloides, la activación microglial, la neuroinflamación crónica, la disfunción lisosomal y mitocondrial y la plasticidad sináptica alterada ⁹⁰. Los receptores de insulina se expresan en los ganglios basales y en la sustancia negra, que son las áreas del cerebro más afectadas en pacientes con EP. La resistencia a la insulina y el agotamiento de la dopamina afecta la plasticidad sináptica en la EP ⁹¹.

Un meta análisis de 27 estudios observacionales (1.398.041 individuos con DM) evaluaron la asociación entre la RD y enfermedades neurodegenerativas sistémicas (deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson). La presencia de cualquier grado de RD se asoció con la presencia (OR 1,57 (IC 95%; 1,02 - 2,43, p=0,043) e incidencia (OR 2,36 (IC 95%; 1,50 -

3,71, $p=0,00021$) de enfermedad neurodegenerativa sistémica, pero la gravedad de la RD no se asoció con la neurodegeneración sistémica ⁹².

La diabetes puede predisponer a una patología similar a la de enfermedad de Parkinson y, cuando se presenta en pacientes con EP, parece ser un factor de riesgo para síntomas motores más severos de la EP ⁹³⁻⁹⁵. En un estudio de casos y controles en sujetos con EP con DM (edad media de 66,4 años, y duración de la enfermedad de 6,9 años) y sujetos con EP sin DM emparejados por edad, sexo y duración de la enfermedad, los sujetos con EP con DM mostraron una mayor inestabilidad postural y dificultad para caminar. No hubo diferencias en las subpuntuaciones de bradicinesia, rigidez o temblor entre los casos y los controles ⁹⁶.

La DM contribuye al deterioro cognitivo en los ancianos, pero su efecto en la EP no está bien estudiado. Los pacientes con diabetes y EP presentan puntuaciones cognitivas globales medias significativamente más bajas en comparación con los sin diabetes al controlar las covariables de la educación, denervación dopaminérgica del cuerpo estriado y denervación colinérgica cortical. La DM se asocia de forma independiente con un mayor deterioro cognitivo en el curso de la EP, frente a sin DM ^{96,97} y formas más graves en la EP ⁹⁸.

Hay numerosos artículos de revisión que discuten la asociación entre la DM2 y la EP o los enfoques terapéuticos comunes para la DM2 y la EP.

1.4.1 Relación de Enfermedad de Parkinson con la Diabetes. Tabla 3

Se ha informado que entre el 50% y el 8% de los pacientes con EP tienen una tolerancia anormal a la glucosa que puede exacerbarse aún más con el tratamiento con levodopa. El estudio de Sandyk R, et al.⁷⁴ parece ser el primero que propone que en la EP, la diabetes puede exacerbar la gravedad de la discapacidad motora y atenuar la eficacia terapéutica de la levodopa u otros agentes dopaminérgicos, así como aumentar el riesgo de discinesias motoras inducidas por levodopa.

El estudio de Rhee SY, et al.⁹⁹ analizan el riesgo de EP en función del estado de tolerancia a la glucosa inicial en una cohorte en población coreana. Una cohorte de 15.168.021 adultos mayores a 40 años que se sometieron a controles de salud del Servicio Nacional de Seguro de Salud.

Los sujetos fueron clasificados en los siguientes grupos: sin diabetes, ITG, duración de la diabetes inferior a 5 años y cinco o más años de duración de la diabetes. Analizaron el cociente de riesgo ajustado de la EP para cada grupo. En el ITOG, un HR 1,03 (IC 95%; 1,009 - 1,067), en la DM de menos de 5 años, un HR 1,185 (IC 95 %; 1,143 - 1,229) y un HR 1,618 (IC 95 %, 1,566 – 1,672) en el de más de 5 años. Estos resultados fueron consistentes con los del análisis por subgrupos, y la presencia de diabetes aumentó aún más el riesgo de EP, independientemente de las comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales crónicas.

En el estudio prospectivo finlandés de Hu G, et al.¹⁰⁰ con 51.552 sujetos de 25 a 74 años de edad sin antecedentes de EP al inicio del estudio, con un seguimiento medio de 18 años. El riesgo ajustado por edad y año de la EP incidente en personas con DM2, en comparación con los no DM, un HR 1,60 (IC 95 %; 1,03 - 3,15) en hombres, HR 1,93 (1,05 - 3,53) en mujeres y HR 1,85 (IC 95 %; 1,23 - 2,80) en ambos (ajustado también por sexo). La asociación ajustada multivariante también se confirmó en el análisis estratificado de subgrupos.

El estudio prospectivo de Driver JA, et al.¹⁰¹ en 21.841 médicos varones en el Physicians' Health Study en E.E.U.U. Los sujetos con diabetes tenían un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson (RR ajustado multivariable 1,34 (IC 95%; 1,01 - 1,77). La asociación siguió siendo significativa después de la exclusión de aquellos con enfermedad vascular conocida.

Un estudio de D'Amelio M, et al.¹⁰² de casos y controles emparejados mediante un cuestionario estructurado evaluó la aparición de DM antes del inicio de la EP. Los pacientes con EP tenían una edad media de 66,7 años y la duración media de la EP de 5,9 años. Encontraron una asociación inversa entre la EP y la DM previa al inicio de la EP en todos los grupos estratificados por sexo, edad de inicio de la EP, IMC, hábito de fumar, consumo de alcohol y café. El análisis

multivariado arrojó los mismos resultados después de controlar las variables (OR ajustado 0,4: IC 95 %, 0,2-0,8).

Un estudio de Miyake Y, et al. ¹⁰³ de casos (n 249) y controles (n 368) en Japón, investigó la asociación de antecedentes de DM con el riesgo de EP dentro de los 6 años del inicio de la EP. Los pacientes con DM se asociaron significativamente con una disminución del riesgo de EP: los OR ajustados fueron 0,38 (IC del 95 %: 0,17-0,79).

Un estudio prospectivo de Palacios N, et al. ¹⁰⁴ a 14.096 participantes en la Cohorte The Cancer Prevention Study II Nutrition desde 1992 al 2005, determinó que los antecedentes de DM no se asociaron significativamente con el riesgo de EP (RR 0,88 (IC 95%; 0,62 - 1,25; heterogeneidad P = 0,96).

El estudio prospectivo de Xu Q, et al. ¹⁰⁵ demostró que la diabetes se asocia a una OR 1,41 (IC 95%: 1,20-1,66) con un incremento de 1,75 en pacientes con DM de larga evolución (mayor a 10 años) con un mayor riesgo futuro de EP.

En los meta-análisis de Cereda E, et al. ¹⁰⁶ aunque los datos de los estudios de cohortes (RR 1.37 (IC 95%: 1,21-1,55)) sugieren que la diabetes es un factor de riesgo para la EP, no hay evidencia concluyente sobre esta asociación. No se encontró asociación en los estudios de casos y controles una OR 0,75 (IC 95%: 0,50-1,11), y ajustado a IMC. Según los autores existe una amplia gama de factores de confusión para aclarar esta relación.

En el estudio danés de Schernhammer E, et al. ¹⁰⁷ a partir de registros hospitalarios, presentó una OR de los pacientes con DM2 de 1,36 (IC 95 %: 1,08-1,71). De manera similar, la diabetes definida por el uso de cualquier medicamento antidiabético una OR 1,35 (IC 95 %: 1,10-1,65) y el efecto fueron más sólidas en las mujeres, con 2,92 ((IC 95 %: 1,34-6,36), y EP diagnosticada antes de los 60 años, 3,07 (IC 95%; 1,65-5,70).

El estudio retrospectivo de Sun Y, et al. ¹⁰⁸ en población de Taiwán, la incidencia de EP fue de 3,59 y 2,15 por 10.000 personas/año para el grupo DM y el control, respectivamente. Un HR 1,61 (IC 95%; 1,56 - 1,66), que se redujo a 1,37 (1,32 - 1,41) después de ajustar por visitas médicas. La DM se asoció con un riesgo significativamente elevado de EP en todas las estratificaciones por sexo y edad, excepto en mujeres jóvenes. El HR más alto observado en hombres de 21 a 40 años, un HR 2,10 (1,01 - 4,42), seguido de mujeres de 41 a 60 años, HR 2,05 (1,82 - 2,30) y mayores de 60 años, un HR 1,65 (1,58 - 1,73).

Un meta-análisis de Lu L, et al. ¹⁰⁹ de estudios de casos y controles encontró una asociación negativa entre la DM2 y la EP, pero estos resultados se opusieron con un meta-análisis que distinguía entre estudios de casos y controles y estudios prospectivos.

Tabla 3. Relación de la Diabetes y la enfermedad de Parkinson

Autor	Población	Hazard ratio	Ajustado
Hu G, 2007 ¹⁰⁰	Estudio de Cohortes prospectiva de Finlandia, n 51.552 (25 a 75 años). Seguimiento 18 años.	Hombres 1,60 (1,03 - 3,15), M 1,93 (1,05 - 3,53) 1.85 (1,23 - 2,80) ambos	Multivariante 1,85 (1,22 - 2,79)
Driver JA, 2008 ¹⁰¹	Cohorte de 21.841 médicos varones. EE. UU <i>Physicians' Health Study</i> . Cuestionario auto informado		Multivariante 1,34 (1,01 - 1,77)
D'Amelio M, 2009 ¹⁰²	Casos (n 318) y Controles (n 318) emparejados con un cuestionario estructurado	Relación inversa	OR ajustado OR 0,4 (0,2 - 0,8).
Miyake Y, 2010 ¹⁰³	Casos (n 249) y control (n 368) en Japón	OR 0,38 (0,17 - 0,79)	
Palacios N, 2011 ¹⁰⁴	Estudio prospectivo, cohorte 14.096 <i>The Cancer Prevention II Nutrition</i> (1992-2005)	RR 0,88 (0,62 - 1,25) heterogeneidad p= 0,96	
Xu Q, 2011 ¹⁰⁵	N 288,662, n 1,565 EP The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. E.E.U.U.	OR 1,41 (1,20 - ,66)	DM > 10 años, 1,75 (1,36-2,25) Resultados similares, con exclusión: AVC, enfermedad cardiaca, cáncer.
Cereda E, 2011 ¹⁰⁶	Meta análisis: 5 Casos-control /4 cohortes. Retrospectivo. DM previa a EP	Cohortes RR 1,37 (1,21 - 1,55) Casos-control , DR 0,75 (0,50 - 1,11)	Exclusión enfermedad vascular RR 1,34 (1,14 - 1,58) Ajustado por IMC OR 0,56 (0,28 - 1,15)
Schernhammer E, 2011 ¹⁰⁷	Registro hospitalario danés. Casos-control 1.931 pacientes EP, 19.651 control	OR 1,36 (1,08 - 1,71)	EP diagnosticada < 60 años 3,07 (1,65 - 5,70). Toma de cualquier hipoglucemiante 1,35 (1,10 - 1,65) y Mujeres 2,92 (1 ,34 - 6,36)
Sun Y, 2012 ¹⁰⁸	Retrospectivo, población de Taiwán. Cohorte (603.416 DM) y Control (472.188 sin DM)	HR 1,61 (1,56 - 1,66)	1,37 (1,32-1,41) ajustado por visitas médicas. Hombres 21-40 años, 2,10 (1,01 - 4,41) Mujeres 41- 60 años, 2,05 (1,82 - 2,30)] Mujeres > 60 años, 1,65 (1,58 - 1,73).

Lu L, 2014 ¹⁰⁹	Meta análisis Casos controles	OR 0,75 (0,58-0,98) heterogeneidad significativa Antidiabéticos orales 2,92 (1,34-6,36) mujeres	Sin asociación significativa
Yue X, 2016 ¹¹⁰	Estudio de Cohortes. Meta análisis n 1.761.632	RR 1,38 (1,18-1,62) Hombre 1,40 (1,17-1,67) ,Mujer 1,50 (1,07-2,11)	1,31 (1,09 - 1,57)
Yang YW, 2017 ¹¹¹	Estudio poblacional Taiwán, retrospectivo. Caso-control 36.294 DM2 / 108.882 sin DM Seguimiento 7,3 años.	Incidencia DM (1,53 vs 2,08 x1.000 persona /año HR ajustado 1,19 (1,08-1,32)	1,29 (1,12 - 1,49) en mujeres 1,20 (1,06 – 1,35) edad ≥ 65 años
De Pablo-Fernández E, 2017 ¹¹²	n 4.998 (79 EP y 4919 controles) Estudio transversal. Caso-control. Estudio NEDICES), edad ≥ 65 años. España	OR 1,89 (0,90 - 3,98, p = 0,09),	Análisis de subgrupos, DM de larga duración, OR 3,27 (1,21 - 8,85, p = 0,02).
De Pablo-Fernández E, 2018 ¹¹³	Retrospectivo hospitalario en RU (1999-2011) 2.017.115 DM2 y 6.173.208 control	HR 1,32 (1,29 - 1,35)	DM2 complicada 1,49 (1,42 - 1,56) edad 25-44 años 3,81 (2,84 - 5,11)
Sánchez-Gómez A, 2021 ¹¹⁴	Estudio de Cohortes retrospectiva en AP España (2006-2018) n 40.379 Prediabetes, n 281.153 DM2 y 2.556.928 control	Prediabetes 1,07 (1,00 - 1,14) DM2 1,19 (1,13 - 1,25)	preDM: mujer 1,12 (1,03-1,22) vs. H 1,01 (0,99-1,10) preDM y DM2: M 2,36 (1,96-2,84) y H 2,10 (1,70-2,59) preDM y DM2 < 65 años: M 1,74 (1,52- 2,0) y H 1,90 (1,57-2,30)
Liu W, 2021 ¹¹⁵	Meta análisis: 7 caso-control / 9 cohortes 26.654 EP, 13.819.006 DM	DM 1,15 (1,03 - 1,28, I2 = 92,4 %)	Casos-controles, OR 0,74 (0,51 - 1,09 : I2 = 82,3%) Estudio de Cohortes RR 1,29 (1,15 - 1,45 : I2 = 93,9%)

El estudio de cohortes y meta análisis de Yue X, et al. ¹¹⁰ representa 1.761. 632 personas. El riesgo relativo ajustado combinado de EP asociado con DM fue 1,38 (IC 95%; 1,18 - 1,62, $p < 0,001$). El efecto fue consistente en mujeres (RR 1,50, IC 95%; 1,07 - 2,11, $p = 0,019$) y hombres (RR 1,40, IC 95%; 1,17 - 1,67). La asociación fue similar cuando se estratificó por calidad del estudio, región de investigación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, año de publicación, duración de la diabetes y edad inicial.

En el estudio poblacional retrospectivo en Taiwán de Yang YW, et al. ¹¹¹ en un análisis multivariado encontraron un riesgo de EP con un HR 1,19 (IC 95%; 1,08 - 1,32) en la cohorte de DM2 con un seguimiento medio de 7,3 años. En mujeres y personas con edad mayor o igual a 65 años, el riesgo, un HR 1,29 (IC 95%; 1,12 - 1,49) y 1,20 (IC 95%; 1,06 - 1,35) respectivamente.

Un análisis transversal de De Pablo-Fernández E, et al.¹¹² basado en el estudio NEDICES (población española de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)), evaluó la asociación entre EP y DM, y el impacto de la duración de la diabetes (mayor o menor a 10 años). El análisis univariado no mostró ninguna asociación entre la prevalencia de la EP y la diabetes (OR 1,89, IC 95%; 0,90 - 3,98, $p = 0,09$), aunque el análisis de subgrupos mostró una asociación positiva en aquellos con diabetes de larga duración (3,27, IC 95%; 1,21 - 8,85, $p = 0,02$). La duración de la diabetes representa un factor importante en la asociación entre la EP y la diabetes, y el riesgo podría limitarse a aquellos con una enfermedad de mayor duración.

El estudio retrospectivo de una cohorte hospitalaria en el Reino Unido de De Pablo-Fernández E, et al. ¹¹³, observó un incremento de riesgo en los pacientes con DM2, un HR 1,32 (IC 95%; 1,29 - 1,35; $p < 0,001$). El aumento relativo fue mayor en aquellos con una DM2 complicada (HR 1,49, IC 95%; 1,42 - 1,56) y al comparar individuos más jóvenes, HR 3,81 (IC 95%; 2,84 - 5,11) en el grupo de edad entre 25 y 44 años.

El estudio retrospectivo de la población atendida en los centros de AP en Cataluña de Sánchez-Gómez A, et al. ¹¹⁴ analiza una cohorte compuestas por 281.153 pacientes con DM2 y 40.379 con prediabetes (HbA1c 5,7-6,4% sin antidiabéticos ni diagnóstico previo de DM2) y una cohorte de referencia de 2.556.928 sujetos. En el diagnóstico de EP se excluyó la EP antes o durante el primer año de seguimiento. La DM2 y la prediabetes se asociaron con un mayor riesgo de EP (HR ajustado 1,19 (IC 95 %; 1,13 - 1,25) y 1,07 (IC 95%; 1,00 - 1,14) respectivamente. En análisis estratificados por sexo, la prediabetes solo se asoció con riesgo de EP en mujeres HR 1,12 (IC 95%; 1,03-1,22) frente a un HR 1,01 en hombres. Cuando se estratificó el análisis por edad, la diabetes y la prediabetes se asociaron con un mayor riesgo de EP tanto en mujeres 2,36 (IC 95%; 1,96 - 2,84) y 2,10 (IC 95%; 1,70 - 2,59), como en hombres, 1,74 (IC 95%; 1,52 - 2,00) y 1,90 (IC 95%; 1,57 - 2,30) respectivamente, menores de 65 años. Se informó por primera vez que la prediabetes aumenta las probabilidades de

EP y replica la asociación con DM2 establecida. Ambas asociaciones predominan en mujeres y personas jóvenes.

El estudio de casos y controles y meta análisis de Liu W, et al. ¹¹⁵ incluyó 26.654 personas con EP y 3.819.006 s con DM. Los resultados indicaron que la DM tiene un riesgo elevado de EP (RR 1,15, IC 95 %; 1,03 - 1,28, p <0,001). El estudio de subgrupos mostró que la DM se asoció con un mayor riesgo de EP en los estudios de cohortes (RR 1,29, IC 95%; 1,15 - 1,45, p <0,001), mientras que no se indicó una asociación significativa entre la DM y el riesgo de EP en estudios de casos y controles (OR 0,74, IC 95%; 0,51 - 1,09, p <0,001). Se deben realizar cada vez más estudios prospectivos a gran escala para evaluar la relación entre la DM y la EP.

Los resultados de los estudios analizados han llevado a la Sociedad de Trastornos del Movimiento a considerar a la DM2 como un marcador de riesgo de EP, destacando así su importancia potencial en la fase prodrómica de EP.

2. Hipótesis

Actualmente es conocido que la retinopatía diabética tiene una base fisiopatológica dual, según la cual se ven implicados mecanismos no sólo vasculares sino también neurodegenerativos.

La hipótesis del estudio es que la retinopatía diabética está asociada a la enfermedad cardiovascular y a la mortalidad global, así como a la enfermedad neurodegenerativa de Parkinson.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

1. Evaluar la relación entre la retinopatía diabética y la enfermedad cardiovascular, la mortalidad global, y la enfermedad neurodegenerativa de Parkinson.

3.2. Objetivos secundarios

1. Cuantificar el riesgo y los factores de riesgo de aparición de la enfermedad de Parkinson en las personas con DM2 y retinopatía diabética.
2. Analizar la relación entre la severidad de la retinopatía diabética y la enfermedad de Parkinson en las personas con DM2.
3. Cuantificar el riesgo de aparición de la enfermedad cardiovascular en las personas con DM2 y la retinopatía diabética según la severidad de la misma.
4. Cuantificar el riesgo de mortalidad global en las personas con DM2 y la retinopatía diabética según la severidad de la misma.

4. Compendio de las publicaciones

4.1. Artículo 1

Asociación entre la Retinopatía Diabética y la enfermedad de Parkinson: estudio de una cohorte de Atención Primaria en Cataluña.

Mauricio D, Vlachó B, Barrot de la Puente J, Mundet-Tudurí X, Real J, Kulisevsky J, Ortega E, Castelblanco E, Julve J, Franch-Nadal J. Associations Between Diabetic Retinopathy and Parkinson's Disease: Results From the Catalanian Primary Care Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 18; 8: 800973. doi: 10.3389/fmed.2021.800973. PMID: 35118094; PMCID: PMC8804230.

Front. Med., 18 January 2022

Sec. Ophthalmology

<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.800973>

Factor impact 5,058

4.2. Artículo 2

La Retinopatía Diabética cómo predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con Diabetes tipo 2.

Barrot J, Real J, Vlachó B, Romero-Aroca P, Simó R, Mauricio D, Mata-Cases M, Castelblanco E, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J. Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 16; 9: 945245. doi: 10.3389/fmed.2022.945245. PMID: 36052329; PMCID: PMC9424917

Front. Med., 16 August 2022

Sec. Ophthalmology

<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.945245>

Factor impact 5,058



Associations Between Diabetic Retinopathy and Parkinson's Disease: Results From the Catalanian Primary Care Cohort Study

Didac Mauricio^{1,2,3,4**}, Bogdan Vlachó^{1†}, Joan Barrot de la Puente^{1,5}, Xavier Mundet-Tuduri^{1,6}, Jordi Real^{1,4}, Jaime Kulisevsky⁷, Emilio Ortega^{1,8,9}, Esmeralda Castelblanco^{1,10}, Josep Julve^{11*} and Josep Franch-Nadal^{1,4,12}

OPEN ACCESS

Edited by:

Anna Maria Roszkowska,
University of Messina, Italy

Reviewed by:

Weiping Jia,
Shanghai Sixth People's
Hospital, China
Antonio Ferrante,
South Australia Pathology, Australia

*Correspondence:

Didac Mauricio
didacmauricio@gmail.com
Josep Julve
JJulve@santpau.cat

†These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Ophthalmology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 24 October 2021

Accepted: 22 December 2021

Published: 18 January 2022

Citation:

Mauricio D, Vlachó B, Barrot de la Puente J, Mundet-Tuduri X, Real J, Kulisevsky J, Ortega E, Castelblanco E, Julve J and Franch-Nadal J (2022) Associations Between Diabetic Retinopathy and Parkinson's Disease: Results From the Catalanian Primary Care Cohort Study. *Front. Med.* 8:800973. doi: 10.3389/fmed.2021.800973

¹ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina, Barcelona, Spain, ² Departament of Medicine, University of Vic-Central University of Catalonia, Catalonia, Spain, ³ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁴ CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁵ Primary Health Care Center Dr. Jordi Nadal i Fàbregas (Salt), Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Girona, Spain, ⁶ Faculty of Medicine, Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁷ Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁸ Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer, Hospital Clinic, Barcelona, Spain, ⁹ CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ¹⁰ Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, MO, United States, ¹¹ Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ¹² Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

The purpose of this study was to assess the risk of occurrence of Parkinson's disease (PD) among subjects with type 2 diabetes and diabetic retinopathy (DR) in our large primary health care database from Catalonia (Spain). A retrospective cohort study with pseudo-anonymized routinely collected health data from SIDIAP was conducted from 2008 to 2016. We calculated the number of events, time to event, cumulative incidence, and incidence rates of PD for subjects with and without DR and for different stages of DR. The proportional hazards regression analysis was done to assess the probability of occurrence between DR and PD. In total, 26,453 type 2 diabetic subjects with DR were identified in the database, and 216,250 subjects without DR at inclusion. During the follow-up period, 1,748 PD events occurred. PD incidence rate and cumulative incidence were higher among subjects with DR (16.95 per 10,000 person-years and 0.83%, respectively). In the unadjusted analysis, subjects with DR were at 1.25 times higher risk (hazard ratio: 1.22, 95% confidence interval: 1.06; 1.41) of developing PD during the study period. However, we did not find any statistically significant HR for DR in any models after adjusting for different risk factors (age, sex, duration of diabetes, smoking, body mass index, glycosylated hemoglobin, comorbidities). In conclusion, in our primary health care population database, DR was not associated with an increased risk of PD after adjusting for different risk factors. In our retrospective cohort study, age, male sex, and diabetes duration were independent risk factors for developing PD.

Keywords: age, diabetic retinopathy, diabetes type 2, Parkinson's disease, primary care, real world data (RWD)

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that may result in an unfavorable impact in different organs and leading to numerous complications (1). The complications of diabetes are generally classified as macrovascular and microvascular. Large blood vessels are affected by macrovascular complications, and depending on the location, three types of complications exist: coronary artery disease, peripheral artery disease, and cerebrovascular disease. On the other hand, microvascular complications affect blood microvessels, leading to complications such as diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, and diabetic retinopathy (DR). However, unlike classical vascular complications, DM may affect almost every organ system and damage other tissues or cell types (1). In addition to vascular tissue, damage to non-vascular tissue also happens in DR, one of the most common complications among subjects with DM. Due to the retina's particular neurovascular structure, neuro-dysfunction and neurodegeneration caused by DM is an important component of this complication. For example, it was previously reported that different neuronal damage and functional changes could occur in the retina due to poor DM control. These changes include loss of dendrites and synaptic activity, neural apoptosis, thinning of the inner retina, ganglion cell loss, reactive microglial activation, and deficits in the retina's electrophysiological activity, dark adaptation, contrast sensitivity, or color vision (2, 3). Overall, the complications of diabetes are far from vascular only, and there are a lot of other non-classical chronic complications of diabetes, including neurodegenerative complications (1).

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Generally, this chronic disease is more prevalent among older adults and Hispanic people (4). So far, many risk factors have been reported to be related to PD, such as pesticides, dietary factors, melanoma, traumatic brain injury, and diabetes (4–7). The role of DM as a risk factor for neurodegenerative diseases involves different pathways of cellular metabolic injury such as impaired insulin signaling and inflammatory and oxidative stress, which can lead to mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, synaptic plasticity and other neuronal dysfunction and degeneration (8). So far, different studies have been conducted to evaluate the risk of DM on PD. In cohort studies from Finland, Denmark, UK, Taiwan, and South Korea (9–14), type 2 diabetes mellitus (T2DM) was a risk factor for PD. However, no such associations were found in cohort studies in the US (15, 16).

The results related to the association between DM and PD reported in meta-analyses have also been heterogeneous. In one meta-analysis with 11 observational studies (four cohort and seven case-control studies) on the association of diabetes as a risk factor for PD, the authors concluded that diabetes appears to be a risk factor for PD (6). Another meta-analysis with observational studies indicated that T2DM increases the risk of future PD; however, no associations were found when the authors changed the exposure definition to any type of diabetes (7). Moreover, the authors pointed out that the association between DM and PD tended to change depending on the study design since a

possible effect of survivor bias among the patients with diabetes may interfere with the results (7).

Evidence suggests that DR and PD share similar pathophysiological characteristics and mechanisms (dopamine reduction, increased α -Synuclein expression, and abnormal neurotrophic factors expression) related to disrupted dopamine activity since both brain and retina express D1-like and D2-like dopamine receptors (17). The phosphorylation of α -Synuclein as a result of the dopamine in abnormal regulation in the retinal layers may be a reason for neurodegeneration in the retina and brain (18). Therefore, a close association between pathophysiological mechanisms of DR and PD may be expected.

To our knowledge, there is only one large population database study from South Korea aimed to investigate this association. The authors found that the incidence of PD was higher among DM subjects and even higher among subjects with DM and DR; however, they acknowledged that important variables related to the DM were not available for the analysis, such as duration of diabetes, and glycated hemoglobin (19). On this background, we undertook the current study to assess the risk of occurrence of PD among subjects with DR in our large primary health care database from Catalonia (Spain).

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Data Source

We used a retrospective cohort of subjects with T2DM attended in primary health care centers from the Catalan Health Institute–ICS, using the pseudo-anonymized routinely collected health data from the SIDIAP (Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària) database. This database is a well-validated data source for the study of diabetes in Spain (20, 21), collecting different data related to health problems, clinical and diagnostic procedures, laboratory parameters, and information on medication prescribed and dispensed. The data were collected for the period between January 1, 2008, and December 31, 2016.

Definition of Eligibility Criteria

We included all subjects aged 30 years or above, with a register of T2DM defined as the presence of relevant ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) diagnostic codes and sub-codes (E11 and E14). Subjects with diagnostic codes for other types of diabetes (type 1, gestational or other) or without T2DM codes were excluded from the analysis. Those subjects with preexisting primary and secondary Parkinson's disease (ICD-10: G20 and G21) were also excluded from the study population.

Definition of Variables

At inclusion, variables related to DR and clinical characteristics of the subjects were collected. DR was defined as the presence of diagnostic codes and sub-codes (ICD-10: E11.3, E14.3, and H36) and/or abnormal (pathologic) results for fundus photography. In those with available fundus photography data, DR was stratified in different stages using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) classification: no apparent retinopathy (NDR), mild non-proliferative retinopathy (NPDR),

TABLE 1 | Code list.

Variable	Definition
Codes used for definition of the study variables	
Type 2 diabetes mellitus	ICD-10-CM Codes: E11.xx; E14.xx
Cardiovascular diseases	ICD-10-CM Codes: I21.xx; I22.xx; I23.xx; I25.xx; G45.xx; G46.xx; I60.xx; I61.xx; I62.xx; I63.xx; I64.xx
Diabetic retinopathy	ICD-10-CM Codes: E11.3; E14.3; H36; H36.0; H36.8 and/or fundus photography: mild non-proliferative retinopathy (NPDR), moderate NPDR, severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy (PRD), and diabetic macular edema (DME)
Dyslipidemia	ICD-10-CM Codes: E78; E78.9 and/or Lipid-lowering drugs
Hypertension	ICD-10-CM Codes: 10 and/or Antihypertensive agents
Parkinson's disease as event	ICD-10-CM Codes: G20
Parkinson's disease as exclusion criteria	ICD-10-CM Codes: G20; G21.xx
Chronic kidney disease	CKD-EPI glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m ² and/or albumin/creatinine ratio >30 mg/g
Antithrombotic agents	ATC/DDD codes: B01A
Antihypertensive agents	ATC/DDD codes: C02; C03; C07; C08; C09
Antidiabetics agents	ATC/DDD codes: A10
Lipid-Lowering agents	ATC/DDD codes: C10

xx, sub codes.

moderate NPDR, severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy (PRD), and diabetic macular edema (DME) (22). We also collected variables related to sociodemographic characteristics (age, sex) and toxic habits (tobacco use). Duration of T2DM was calculated. Due to the under-reporting in our database, dyslipidemia and hypertension were identified as a combination of diagnostic code and/or treatment for these diseases. In addition, chronic kidney disease (CKD) was defined as a combination of CKD-EPI glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m² and/or an albumin/creatinine ratio >30 mg/g. To identify cardiovascular disease, we used diagnostic codes alone. Moreover, concomitant medication (antihypertensive, antiplatelet, lipid-lowering, antidiabetic drugs), laboratory parameters [lipid profile, renal profile, glycated hemoglobin (HbA1c)], and clinical variables [systolic and diastolic blood pressure, body mass index (BMI)] were collected. The detailed information on the different codes used in defining the study variables is included as **Table 1** code list.

During follow-up, we collected data related to PD as a primary study event. PD was defined as the presence of a diagnostic code for Parkinson's disease (ICD-10: G20). The follow-up period was defined as the time between the inclusion in the study and the primary study event.

Statistical Analysis

For the variables collected at inclusion, we used descriptive statistics. The number and frequencies for the qualitative variables were calculated, while we estimated the means and standard deviation for the quantitative variables.

At follow-up, for the primary study event (PD), we calculated the number of subjects and events for each group (presence/absence of DR and each stage of DR), time to event (time to a diagnosis of PD after a diagnosis of DR), cumulative incidence and incidence rates (person/year). To assess the probability of occurrence between DR and PD, we used proportional hazards regression analysis. The hazard ratios (HR) for the primary outcome event were calculated with corresponding 95% confidence intervals (CI), and statistical significance was established as a $p < 0.05$. Additionally, adjusted HRs were calculated using different clinically important variables as risk factors. Gradually we added different risk factors to the model, starting with age and sex in the first model, adding T2DM duration, smoking status, hypertension, dyslipidemia, and BMI in the second model, and adding CKD, CVD, and HbA1c in the third model. Moreover, to assess the effect of diabetes duration and HbA1c on the association of DR with risk of incident PD, we performed additional models with different combinations of these two variables with the other relevant variables from the first model. We also performed a sensitivity analysis with the estimates from different models and, also, stratification for diabetes duration and HbA1c. Data management and all analyses were performed using R statistical software, version 3.6.1.

Institutional Review Board Statement

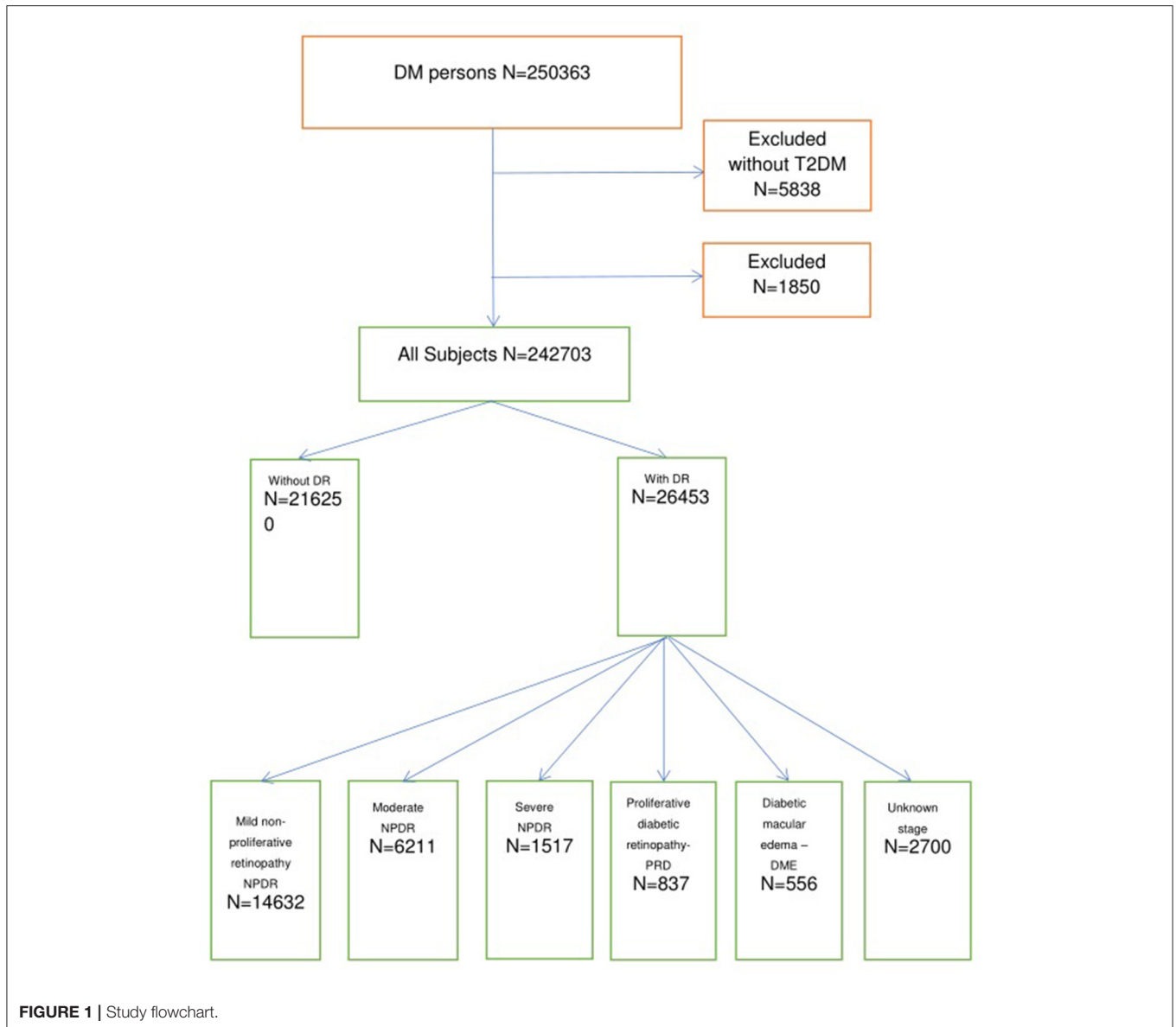
The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of IDIAP Jordi Gol i Gurina Foundation (protocol code P13/028 and date of approval 03/04/2013).

RESULTS

Subjects Characteristics

From 2008 until 2016, 250,363 subjects with T2DM were identified in the SIDIAP database. We excluded 1,850 individuals who had a previous diagnostic category of PD and 5,838 individuals without T2DM diagnostic codes. In total, 216,250 subjects did not have DR at baseline, while 26,453 had DR by diagnostic code and/or diagnosis by fundus photography. The study flowchart is presented in **Figure 1**.

The clinical characteristics of the cohort and different groups at inclusion are presented in **Table 2**. The mean age of the study subjects was 65.3 years. There were more males (57.5%), and the average duration of T2DM was 5.35 years. There were differences between the study groups regarding age, comorbidities, laboratory parameters, and concomitant drug use. Subjects with DR were, on average, 2.7 years older and with more comorbidity, especially cardiovascular diseases and CKD, compared with those without DR. We also observed higher mean values for HbA1c, lower glomerular filtration ratios, and slightly lower BMI among subjects with DR. Regarding concomitant



drug use, higher percentages were also observed for all drug classes of interest in the DR group.

Parkinson's Disease Incidence Among the Groups

Information on the time of follow-up, events, and cumulative incidence are presented in **Table 3**. The average time to the event among study subjects was 4.8 years. In total, 1,748 PD events occurred, with an incidence rate of 14.25 per 10,000 person-years and a cumulative incidence of 0.72%. PD incidence and cumulative incidence were higher among subjects with DR (16.95 per 10,000 person-years and 0.82%, respectively). When the different stages of DR were compared, the highest incidence rate and cumulative incidence of PD was observed among those with moderate non-proliferative retinopathy (20.73 per 10,000

person-years and 0.99%, respectively). High incidence rate and cumulative incidence were observed among individuals with DR identified by diagnostic code but without grading of DR according to fundus photography (27.77 per 10,000 person-years and 1.33%, respectively).

Factors Predicting Parkinson's Disease

We observed statistically significant un-adjusted HR (Unadj-HR) for the primary study event between the groups (**Table 3**). The subjects with DR had a 1.22 times higher risk of developing PD during the study period. Additionally, we also calculated the Unadj-HR considering the stage of DR. The highest Unadj-HR was observed among the subjects with moderate NPDR. These subjects were at a 1.50 times higher risk of developing PD compared with those without DR. Further, a higher risk (Unadj-HR: 2.02) of developing PD was observed for the group with

TABLE 2 | Clinical characteristics of the subjects at study inclusion.

	All subjects N = 242,703	Group without DR N = 216,250	Group with DR N = 26,453	p-value
Age, mean (SD), years	65.3 (11.5)	65.0 (11.5)	67.7 (11.5)	<0.001
Sex (male), n (%)	142,749 (57.4)	127,534 (57.5)	15,215 (56.7)	
Smoking habit, n (%)				<0.001
No smoker	140,585 (57.9)	124,530 (57.6)	16,055 (60.7)	
Ex-smoker	32,843 (13.5)	29,782 (13.8)	3,061 (11.6)	
Current smoker	69,275 (28.5)	61,938 (28.6)	7,337 (27.7)	
Comorbidities, n (%)				
Dyslipidemia	125,617 (51.8)	111,117 (51.4)	14,500 (54.8)	<0.001
Hypertension	155,115 (63.9)	136,395 (63.1)	18,720 (70.8)	<0.001
Cardiovascular diseases	30,014 (12.4)	25,424 (11.8)	4,590 (17.4)	<0.001
Chronic kidney disease	37,804 (15.6)	31,529 (14.6)	6,275 (23.7)	0.000
Clinical variables, mean, (SD)				
Diabetes duration, (years)	5.35 (5.39)	4.98 (5.04)	8.41 (6.92)	0.000
BMI (kg/m ²)	30.6 (5.16)	30.6 (5.15)	30.2 (5.24)	<0.001
SBP (mmHg)	134 (14.9)	134 (14.7)	137 (16.3)	<0.001
DBP (mmHg)	76.7 (9.72)	76.9 (9.62)	75.4 (10.4)	<0.001
Laboratory parameters, mean, (SD)				
HbA1c (%)	7.18 (1.52)	7.12 (1.48)	7.74 (1.72)	0.000
HbA1c (mmol/mol)	55.0 (16.6)	54.3 (16.2)	61.1 (18.8)	
Total cholesterol (mg/dl)	195 (41.1)	195 (40.9)	188 (42.5)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	48.6 (12.8)	48.6 (12.8)	48.8 (13.2)	0.005
LDL cholesterol (mg/dl)	114 (34.3)	115 (34.2)	109 (34.9)	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	167 (121)	168 (123)	159 (109)	<0.001
Creatinine (mg/dl)	0.91 (0.30)	0.90 (0.28)	0.96 (0.43)	<0.001
Albumin / Creatinine ratio (mg/g)	35.9 (142)	31.2 (123)	74.0 (239)	<0.001
Glomerular filtration (ml/min/1.73 m ²)	76.7 (20.5)	77.5 (20.1)	69.4 (22.8)	<0.001
Concomitant medications, n (%)				
Antithrombotic	76,507 (31.5)	64,823 (30.0)	11,684 (44.2)	0.000
Antihypertensive	154,166 (63.5)	135,576 (62.7)	18,590 (70.3)	<0.001
Antidiabetics	181,237 (74.7)	158,665 (73.4)	22,572 (85.3)	0.000
Lipid-lowering	123,969 (51.1)	109,697 (50.7)	14,272 (54.0)	<0.001

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycosylated hemoglobin; SD, standard deviation.

DR identified by diagnostic code, but without grading of DR compared with the group without DR.

Figure 2 and **Table 4** show the results of the different multivariable proportional hazards analysis models. In the proportional hazards analysis adjusting the models for different risk factors, we did not find any statistically significant HRs for DR in any models. Age and male sex were independent risk factors in all of the models. T2DM duration was a risk factor in the second and third models, especially for subjects with T2DM duration of more than 20 years. In contrast, having a BMI over 39 kg/m² and being an ex-smoker decreased the risk of PD. In the additional models, adjusting only for age, sex, and diabetes duration and/or HbA1c, we did not find a significant association of DR with PD. The age, sex and diabetes duration remained risk

factors for PD in these models. **Table 5** shows the results of these additional models.

Sensitivity Analysis

In the sensitivity analysis, stratifying by diabetes duration or HbA1c, similar tendencies were observed for the HRs for DR observed in the previously described models. However, having an HbA1c between 9.1 and 10% and DR was negatively associated with PD when including additional relevant variables in this additional model (age, sex, T2DM duration) or variables in model 3 (age, sex, smoking, T2DM duration, dyslipidemia, CVD, HTA, CKD, IMC). The results of this sensitivity analysis are shown in **Table 6** and **Figure 3**.

TABLE 3 | Parkinson's disease events among the study groups, stage of diabetic retinopathy and un-adjusted hazards ratios.

Variable	N subjects	Person-years	Time free from the event (years)	Parkinson's disease events	Incidence rate per 10000-Year	Cumulative incidence	Un-adjusted HR 95% CI [LI; UI]
All subjects	242,703	1226699.67	4.82	1,748	14.25	0.72	–
Group without DR	216,250	1097519.23	4.86	1,529	13.93	0.71	Ref
Group with DR	26,453	129180.43	4.56	219	16.95	0.83	1.22 [1.06; 1.41]
Stage of DR							
No apparent diabetic retinopathy (NDR)	216,250	1097519.23	4.86	1,529	13.93	0.71	Ref
Mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR)	14,632	72673.13	4.63	109	14.99	0.75	1.08 [0.89; 1.31]
Moderate (NPDR)	6,211	29900.12	4.48	62	20.74	0.99	1.50 [1.16; 1.93]
Severe (NPDR)	1,517	7669.25	4.91	3	3.91	0.20	0.28 [0.09; 0.87]
Proliferative diabetic retinopathy (PRD)	837	3736.21	4.11	5	13.38	0.60	0.98 [0.41; 2.35]
Diabetic macular edema (DME)	556	2238.91	3.56	4	17.87	0.72	1.33 [0.50; 3.54]
Unknown stage*	2,700	12962.82	4.65	36	27.77	1.33	2.02 [1.45; 2.81]

DR, diabetic retinopathy; NDR, no apparent diabetic retinopathy; NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; PRD, proliferative diabetic retinopathy; DME, diabetic macular edema; ref, reference group; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; LI, lower limit; UI, upper limit.

*Subjects having diabetic retinopathy by diagnostic code but without fundus photography/stage of DR.

DISCUSSION

The results from our retrospective cohort study from a primary care database from 2008 until 2016 showed no increased risk for developing PD among subjects with previous diabetic retinopathy in fully adjusted models. Instead, age, male gender, and longer T2DM duration conferred an increased risk of PD over time independently among T2DM subjects.

To date only one similar observational study with routinely collected health data from South Korea investigated the relationship between T2DM retinopathy and PD (16). Comparing the clinical characteristics of the DR subjects in both studies, subjects from our study were on average 6.7 years older, with a higher proportion of males (8.5%), 14.3% more smokers, and were also more obese (average difference 5.7 kg/m²). The differences found between subjects with DR from the two studies are not surprising. It is well reported that the characteristics of eastern Asian people with T2DM are different from European T2DM subjects (23). In Asian countries, T2DM subjects are younger and have a lower BMI than those from the US or European countries. Compared to Caucasians, Asians have more lipotoxicity and insulin resistance due to the greater visceral adiposity, which is more metabolically adverse (23). People with T2DM from Asia also tend to have a higher incidence of renal complications and ischemic strokes but lower coronary heart disease or peripheral arterial disease (24). Our study observed a higher percentage of subjects with CKD in the DR group (23.7%). However, these data cannot be compared to the South Korea study due differences in the definition of these variables. For instance, in the South Korean study, end-stage renal disease was defined by diagnostic code, while in our study, we defined CKD by values of CKD-EPI glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m² and/or an albumin/creatinine ratio >30 mg/g. Regarding the differences in the events of PD between

the two studies, the incidence rate was slightly higher among subjects with DR in our study (16.95 vs. 15.51 per 10,000 person-years, respectively). Comparing groups without DR between the two studies, we observed a higher incidence rate than in the South Korea study (13.93 vs. 8.39 per 10,000 person-years, respectively). An explanation for this difference could be that our non-DR population was older than the South Korean population, and it is well known that PD increases rapidly with age (4). In general, our T2DM population was relatively older, and we had smaller differences between the groups in age (with or without DR). In particular, this could also explain the differences in the unadjusted HR observed in our study (Unadj-HR: 1.22 95% CI: 1.06; 1.41) compared with the South Korean study, where more pronounced differences in un-adjusted HR were observed (Unadj-HR: 5.72, 95% CI: 5.41; 6.05) (19). For our definition of DR, we intentionally included fundus photography, which is a gold standard screening method with a high sensitivity to detect DR, which could prevent possible misclassification of this condition (25). Possible overestimation of DR due to the utilization of only one diagnostic code related to DR (ICD-10: H36) in the South Korean study could be one of the reasons for significant associations found between DR and PD in the multivariable proportional hazards regression analysis models.

In our multivariable model, besides basic clinical factors such as age and sex, we evaluated the effect of duration of T2DM, BMI, smoking status and HbA1c. Longer diabetes duration has been previously established as a strong risk factor for microvascular complications, especially DR (26, 27). Indeed, we also observed that T2DM duration was an independent risk factor for the development of PD in our multivariable model analysis. Other similar studies have also reported that diabetes is an independent risk factor for PD. For example, a recently published observational study with the same database as ours reported an increased risk of PD among T2DM subjects (adj-HR

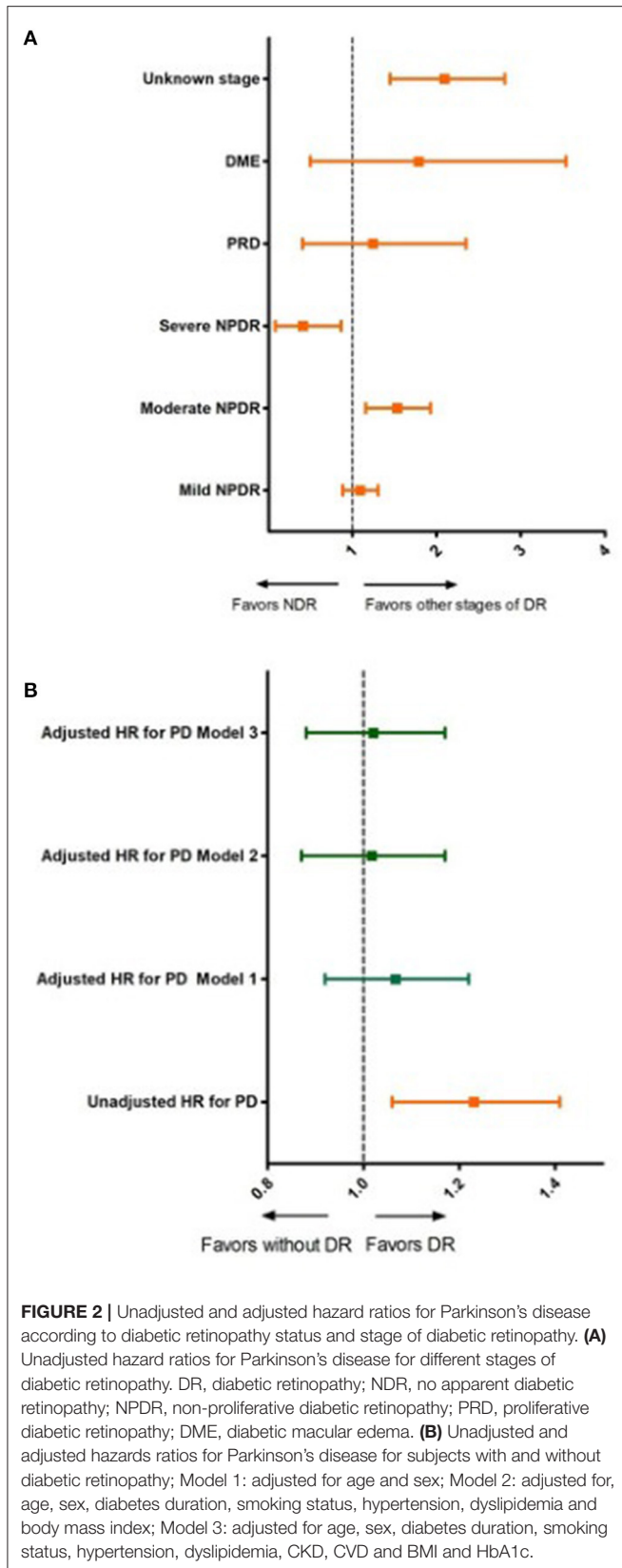


TABLE 4 | Adjusted hazard ratios for different variables.

	Model 1	Model 2	Model 3
Predictor	HR 95% CI [LI; UI]	HR 95% CI [LI; UI]	HR 95% CI [LI; UI]
Group with DR, ref: Group without DR	1.06 0.92; 1.22	1.01 0.87; 1.17	1.01 0.88; 1.17
Sex (male)	1.35 1.22; 1.48	1.07 1.07; 1.08	1.38 1.24; 1.54
Age (years)	1.08 1.07; 1.08	1.39 1.25; 1.55	1.07 1.07; 1.08
T2DM duration		1.23	1.22
6–10 years		1.10; 1.37	1.10; 1.36
T2DM duration		1.24	1.23
11–15 years		1.07; 1.43	1.06; 1.43
T2DM duration		1.34	1.33
16–20 years		1.07; 1.68	1.06; 1.68
T2DM duration		1.57	1.56
more than 20 years		1.20; 2.05	1.19; 2.04
Ex-smoker		0.69 0.56; 0.84	0.69 0.56; 0.84
Current smoker		0.93 0.82; 1.05	0.92 0.82; 1.04
Dyslipidemia		1.07 0.97; 1.18	1.06 0.96; 1.17
Hypertension		0.94 0.85; 1.05	0.93 0.84; 1.04
BMI 24.9–29.9 kg/m ²		1.02 0.86; 1.22	1.02 0.86; 1.22
BMI 30.0–34.9 kg/m ²		0.94 0.78; 1.13	0.93 0.77; 1.12
BMI 35.0–39.9 kg/m ²		0.90 0.70; 1.14	0.89 0.70; 1.14
BMI more than 39.9 kg/m ²		0.63 0.41; 0.95	0.63 0.41; 0.94
BMI (missing)		0.93 0.77; 1.11	0.93 0.78; 1.12
HbA1c 6.5–7%		0.98 0.85; 1.14	0.98 0.85; 1.14
HbA1c 7.1–8%		1.00 0.87; 1.14	1.00 0.87; 1.14
HbA1c 8.1–9%		1.08 0.90; 1.30	1.08 0.90; 1.30
HbA1c 9.1–10%		0.96 0.73; 1.26	0.96 0.73; 1.26
HbA1c more than 10%		0.73 0.53; 1.00	0.73 0.53; 1.00
HbA1c (missing)		0.93 0.81; 1.08	0.93 0.81; 1.08
CKD		1.03 0.91; 1.17	1.03 0.91; 1.17
CVD		1.08 0.95; 1.24	1.08 0.95; 1.24
Observations	242,703	242,703	242,703
R2 Nagelkerke	0.026	0.027	0.027

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, Cardiovascular disease; DR, diabetic retinopathy; HbA1c, glycosylate hemoglobin; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; LI, lower limit; UI, upper limit; T2DM, type 2 diabetes mellitus. Bold values means statistically significant Hazard ratios.

TABLE 5 | Additional models for adjusted hazard ratios for different variables.

Predictor	Model 1.1	Model 1.2	Model 1.3
	HR 95% CI [LI; UI]	HR 95% CI [LI; UI]	HR 95% CI [LI; UI]
Group with DR, ref: Group without DR	1.01 0.88; 1.17	1.01 0.87; 1.16	1.06 0.92; 1.23
Sex (male)	1.35 1.23; 1.49	1.35 1.23; 1.49	1.35 1.23; 1.49
Age (years)	1.07 1.07; 1.08	1.07 1.07; 1.08	1.08 1.07; 1.08
T2DM duration 6–10 years	1.23 1.10; 1.38	1.23 1.11; 1.38	
T2DM duration 11–15 years	1.25 1.08; 1.44	1.36 1.08; 1.70	
T2DM duration 16–20 years	1.36 1.08; 1.70	1.25 1.08; 1.44	
T2DM duration more than 20 years	1.59 1.22; 2.08	1.59 1.22; 2.08	
HbA1c 6.5–7%	0.98 0.85; 1.13		1.00 0.87; 1.15
HbA1c 7.1–8%	0.99 0.87; 1.14		1.04 0.91; 1.19
HbA1c 8.1–9%	1.07 0.89; 1.29		1.14 0.95; 1.37
HbA1c 9.1–10%	0.95 0.72; 1.25		1.00 0.76; 1.32
HbA1c more than 10%	0.72 0.52; 0.99		0.75 0.54; 1.03
HbA1c (missing)	0.92 0.80; 1.06		0.94 0.82; 1.08
Observations	242,703	242,703	242,703
R2 Nagelkerke	0.026	0.026	0.026

HbA1c, glycosylate hemoglobin; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; LI, lower limit; UI, upper limit; T2DM, type 2 diabetes mellitus.
Bold values means statistically significant Hazard ratios.

of 1.19, 95% CI: 1.13; 1.25) and subjects with prediabetes (adj-HR of 1.07, 95% CI: 1.00; 1.14) compared to those subjects without these conditions (28). Despite the different periods of observation and definition of the study outcome, as well as the variable of exposure (prediabetes state and T2DM), a similar number of events for PD were observed in this study (PD among T2DM, 1,789 events) compared with our study (PD with and without DR, 1,748 events) (28). Knowing the fact that subjects with prediabetes are at an increased risk of developing T2DM (29), that the diagnosis of T2DM is usually delayed by between 4 and 7 years (30), and that both prediabetes and T2DM increase with age (31), could explain findings in our model that subjects with longer T2DM duration had a higher risk for PD. Similar results were also reported in a recently published case-control study from Denmark, in which the authors did not find an association between DR and PD; further, it should be pointed out that in this study subjects with Parkinson's disease had a longer duration of diabetes (32). In our sensitivity analysis, when we stratified

for diabetes duration, the HRs remained in the same direction; however, there was no association of DR with the development of PD. Stratification for HbA1c revealed that a value between 9.1 and 10% in the presence of DR was negatively associated with PD. This finding has to be taken cautiously as it was only found for this HbA1c interval; additionally, there is no clear clinical explanation for this based on current knowledge.

The results from studies examining an association between BMI/obesity and PD have so far been inconsistent. For most of the longitudinal studies, according to a recent review on the epidemiology of PD, no associations between BMI and PD were observed (4). However, in a Spanish retrospective study, overweight and obese individuals were associated with higher PD risk (adj-HR: 1.21; 95% CI 1.15–1.27), compared with normal weight (28). This could be explained due to the different population characteristics or different variables considered in the HR analysis. Another prospective study from Finland reported that overweight or obese subjects were more at risk of developing PD than those with a BMI <23 kg/m² (33). We observed surprising results in our multivariable models, where those subjects with a BMI >39.9 kg/m² had a 41% decreased risk of developing PD compared with subjects with a BMI <24.9 kg/m². We do not have an explanation for this association which was otherwise only restricted to the highest stratum of body weight. Therefore, further studies are warranted to address this question.

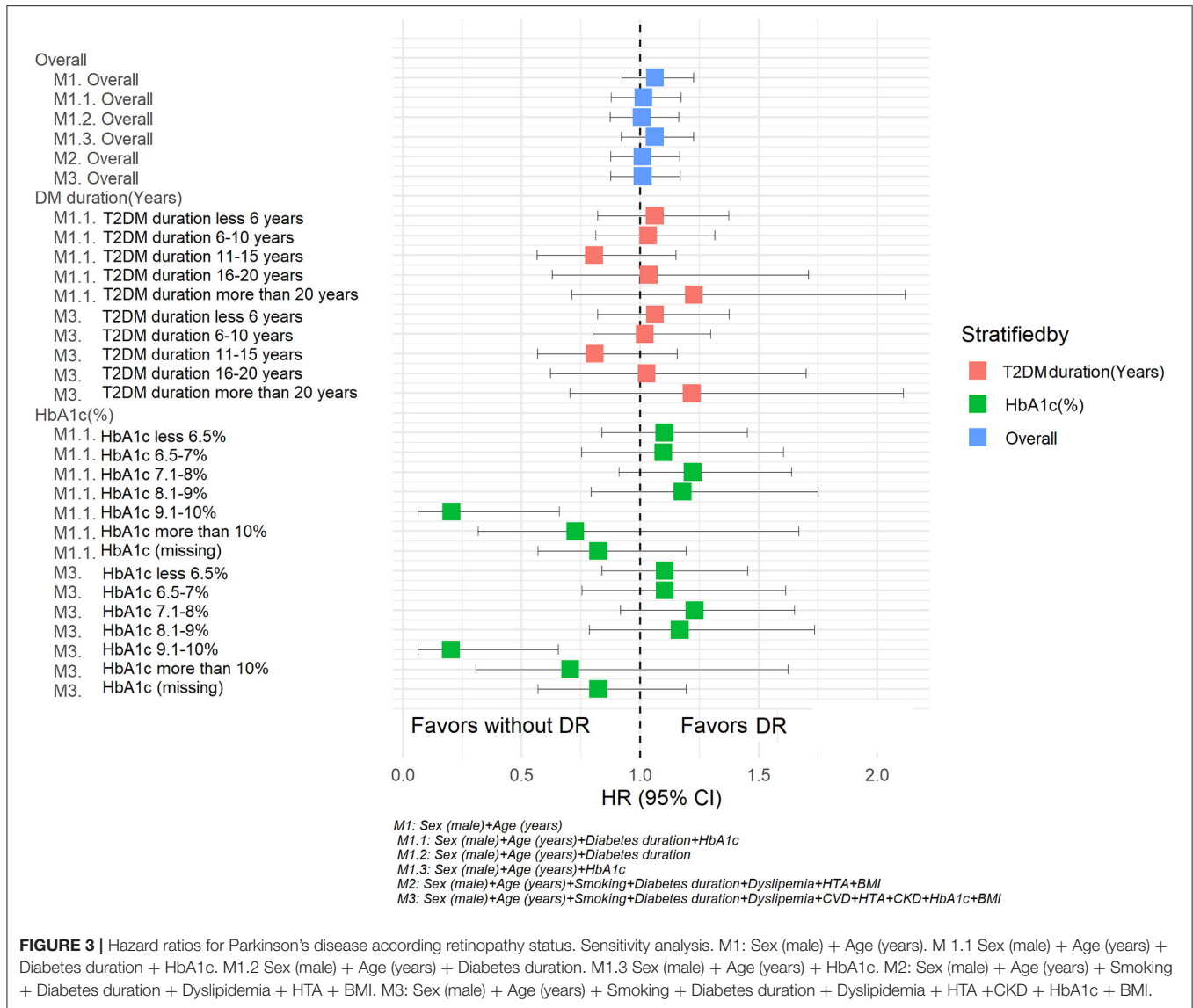
So far one recent systemic review and meta-analysis, including 27 observational studies, addressed the relationship between DR and systemic neurodegeneration (34). The authors reported that systemic neurodegeneration was statistically associated with DR. However, in a smaller subgroup meta-analysis related to the severity of DR, the authors did not observe associations with systemic neurodegeneration. Moreover, they only included one study that analyzed the relationship between DR and PD that was summarized but not included in the quantitative review (34). Another systematic review on the potential association between diabetic retinopathy and hyperkinetic disorders found that DR could be indirectly related with striatopallidal microangiopathy; further, the authors suggested that the severity of the DR and glycemic fluctuation could be associated with increased risk or worse prognosis of hyperkinetic disorders (35).

The results of our study should be interpreted with caution, keeping in mind potential limitations. Firstly, this was a retrospective observational study with pseudo-anonymized routinely collected health data where the presence of missing data is inherent. There is a possibility that not all subjects with DR were captured. For this reason, we used the fundus photography results and combined them with diagnostic codes. Secondly, a numerical imbalance between the different groups occurred due to the study design and lack of randomization. Thirdly, we did not have information on the treatment of PD; therefore, we only used the diagnostic code to define the main study event. Besides these limitations, our study includes a large population of subjects attended in primary health care centers which increases the statistical power. Moreover, in our multivariable hazard ratio models, we considered more potentially confounding variables (T2DM duration) related to PD than previously published studies.

TABLE 6 | Sensitivity analysis.

Stratum	Subgroup	Model	HR	95% CI LI	95% CI UI	p	Adjusted by	N
Overall		1	1.06	0.92	1.23	0.40	Sex (male) + Age (years)	242,703
Overall		1.1	1.01	0.88	1.17	0.85	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration + HbA1c	242,703
Overall		1.2	1.01	0.87	1.16	0.92	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	242,703
Overall		1.3	1.06	0.92	1.23	0.41	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	242,703
Overall		2	1.01	0.86	1.17	0.89	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + HTA + BMI	242,703
Overall		3	1.01	0.88	1.17	0.88	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	242,703
T2DM duration	T2DM duration less 6 years	1.1	1.06	0.82	1.37	0.65	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	138,553
T2DM duration	T2DM duration 6–10 years	1.1	1.03	0.81	1.31	0.79	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	64,161
T2DM duration	T2DM duration 11–15 years	1.1	0.81	0.57	1.15	0.23	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	27,449
T2DM duration	T2DM duration 16–20 years	1.1	1.04	0.63	1.71	0.89	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	8,140
T2DM duration	T2DM duration more than 20 years	1.1	1.23	0.71	2.12	0.46	Sex (male) + Age (years) + HbA1c	4,400
HbA1c	HbA1c less 6.5%	1.1	1.10	0.84	1.45	0.49	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	79,068
HbA1c	HbA1c 6.5–7%	1.1	1.09	0.75	1.60	0.63	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	37,778
HbA1c	HbA1c 7.1–8%	1.1	1.22	0.91	1.64	0.18	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	41,252
HbA1c	HbA1c 8.1–9%	1.1	1.18	0.79	1.75	0.42	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	18,471
HbA1c	HbA1c 9.1–10%	1.1	0.21	0.06	0.66	0.01	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	9,607
HbA1c	HbA1c more than 10%	1.1	0.73	0.32	1.67	0.45	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	11,957
HbA1c	HbA1c (missing)	1.1	0.82	0.57	1.19	0.31	Sex (male) + Age (years) + T2DM duration	44,570
T2DM duration	T2DM duration less 6 years	3	1.06	0.82	1.38	0.64	Sex (male) + Age (years) + Smoking + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	138,553
T2DM duration	T2DM duration 6–10 years	3	1.02	0.80	1.29	0.87	Sex (male) + Age (years) + Smoking + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	64,161
T2DM duration	T2DM duration 11–15 years	3	0.80	0.57	1.16	0.25	Sex (male) + Age (years) + Smoking + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	27,449
T2DM duration	T2DM duration 16–20 years	3	1.03	0.62	1.69	0.91	Sex (male) + Age (years) + Smoking + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	8,140
T2DM duration	T2DM duration more than 20 years	3	1.22	0.70	2.11	0.48	Sex (male) + Age (years) + Smoking + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + HbA1c + BMI	4,400
HbA1c	HbA1c less 6.5%	3	1.10	0.84	1.45	0.48	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	79,068
HbA1c	HbA1c 6.5–7%	3	1.10	0.75	1.61	0.61	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	37,778
HbA1c	HbA1c 7.1–8%	3	1.23	0.92	1.65	0.17	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	41,252
HbA1c	HbA1c 8.1–9%	3	1.17	0.78	1.73	0.45	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	18,471
HbA1c	HbA1c 9.1–10%	3	0.20	0.06	0.66	0.01	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	9,607
HbA1c	HbA1c more than 10%	3	0.71	0.31	1.62	0.41	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	11,957
HbA1c	HbA1c (missing)	3	0.82	0.57	1.19	0.31	Sex (male) + Age (years) + Smoking + T2DM duration + Dyslipidemia + CVD + HTA + CKD + BMI	44,570

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, Cardiovascular disease; DR, diabetic retinopathy; HbA1c, glycosylate hemoglobin; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; LI, lower limit; UI, upper limit; T2DM, type 2 diabetes mellitus.



In conclusion, in our primary health care population database, DR was not associated with an increased risk of PD after adjusting for different risk factors. The detection of DR is mainly based on retinal vascular changes that do not always coincide with retinal neurodegeneration (33). Even though a strong biological background exists between DR and PD, further mechanistic studies and well-designed clinical studies are needed to investigate the possible relationship between these two neurodegenerative conditions.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: restrictions apply to the availability of some or all data generated or analyzed during this study because they were used under license. The corresponding author will on request detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided.

Requests to access these datasets should be directed to Dídac Mauricio, didacmauricio@gmail.com.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by IDIAP Jordi Gol i Gurina Foundation (protocol code P13/028 and date of approval 03/04/2013). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DM: conceptualization and methodology. JR: software, formal analysis, and data curation. JR, BV, and DM: validation. XM-T: resources. BV: writing—original draft

preparation. BV and DM: writing—review and editing. DM, JJ, JR, EO, EC, JB, JK, and JF-N: supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

REFERENCES

- Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends Endocrinol Metab.* (2020) 31:287–95. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.007
- Lynch SK, Abràmoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* (2017) 139:101–7. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.003
- Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* (2018) 61:1902–12. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
- Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* (2016) 15:1257–72. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. *Park Relat Disord.* (2016) 23:1–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.12.008
- Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* (2011) 34:2614–23. doi: 10.2337/dc11-1584
- Chohan H, Senkevich K, Patel RK, Bestwick JP, Jacobs BM, Bandres Ciga S, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov Disord.* (2021) 36:1420–9. doi: 10.1002/mds.28551
- Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* (2015) 84:22–38. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.008
- Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* (2007) 30:842–7. doi: 10.2337/dc06-2011
- Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care.* (2011) 34:1102–8. doi: 10.2337/dc10-1333
- De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease. *Neurology.* (2018) 91:e139–42. doi: 10.1212/WNL.0000000000005771
- Sun Y, Chang YH, Chen HF, Su YH, Su HF, Li CY. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care.* (2012) 35:1047–9. doi: 10.2337/dc11-1511
- Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* (2011) 34:910–5. doi: 10.2337/dc10-1922
- Rhee SY, Han KD, Kwon H, Park SE, Park YG, Kim YH, et al. Association between glycemic status and the risk of Parkinson disease: a nationwide population based study. *Diabetes Care.* (2020) 43:2169–75. doi: 10.2337/dc19-0760
- Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology.* (2007) 69:1688–95. doi: 10.1212/01.wnl.0000271883.45010.8a
- Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* (2011) 26:2253–9. doi: 10.1002/mds.23855
- Zhang Z, Zhou Y, Zhao H, Xu J, Yang X. Association between pathophysiological mechanisms of diabetic retinopathy and Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol.* (2020). doi: 10.1007/s10571-020-00953-9
- Mohana Devi S, Mahalaxmi I, Aswathy NP, Dhivya V, Balachandrar V. Does retina play a role in Parkinson's Disease? *Acta Neurol Belg.* (2020) 120:257–65. doi: 10.1007/s13760-020-01274-w

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Amanda Prowse for her editorial support of this manuscript.

- Lee SE, Han K, Baek JY, Ko KS, Lee KU, Koh EH. Association between diabetic retinopathy and parkinson disease: the Korean national health insurance service database. *J Clin Endocrinol Metab.* (2018) 103:3231–8. doi: 10.1210/jc.2017-02774
- Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Bolibar B, Franch-Nadal J. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? a population-based study in Catalonia, Spain. *Endocrinol Nutr.* (2016) 63:440–8. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.004
- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D, Bolibar B. Investigar en diabetes desde una base de datos de atención primaria: la experiencia del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP). *Av en Diabetol.* (2013) 29:169–74. doi: 10.1016/j.avdiab.2013.09.002
- Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes.* (2013) 4:290. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290
- Ma RCW, Chan JCN. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci.* (2013) 1281:64–91. doi: 10.1111/nyas.12098
- Clarke PM, Glasziou P, Patel A, Chalmers J, Woodward M, Harrap SB, et al. Event rates, hospital utilization, and costs associated with major complications of diabetes: a multicountry comparative analysis. *PLoS Med.* (2010) 7:e1000236. doi: 10.1371/journal.pmed.1000236
- Manuel DG, Rosella LC, Stukel TA. Importance of accurately identifying disease in studies using electronic health records. *BMJ.* (2010) 341:c4226. doi: 10.1136/bmj.c4226
- Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* (2014) 57:2465–74. doi: 10.1007/s00125-014-3369-7
- Jerneld B, Algvere P. Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* (1986) 102:431–7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90069-3
- Sánchez-Gómez A, Díaz Y, Duarte-Salles T, Compta Y, Martí MJ. Prediabetes, type 2 diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* (2021) 89:22–7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.06.002
- Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* (2008) 93:3259–65. doi: 10.1210/jc.2008-1091
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at Least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* (1992) 15:815–9. doi: 10.2337/diacare.15.7.815
- Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Metab.* (2003) 284:E7–E12. doi: 10.1152/ajpendo.00366.2002
- Larsen MEC, Thykjaer AS, Pedersen FN, Laugesen CS, Andersen N, Andresen J, et al. Diabetic retinopathy as a potential marker of Parkinson's disease: a register-based cohort study. (2021) 3:fcab262. doi: 10.1093/braincomms/fcab262
- Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* (2006) 67:1955–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5
- Pedersen HE, Sandvik CH, Subhi Y, Grauslund J, Pedersen FN. Relationship between diabetic retinopathy and systemic neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmol Retin.* (2021). S2468-6530(21)00225-6. doi: 10.1016/j.oret.2021.07.002
- Lizarraga KJ, Chunga N, Yannuzzi NA, Flynn HW, Singer C, Lang AE. The retina as a window to the basal ganglia: systematic review

of the potential link between retinopathy and hyperkinetic disorders in diabetes. *Park Relat Disord.* (2020) 80:194–8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.025

Conflict of Interest: DM and JF-N received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi and received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, and Boehringer. EO has received advisory and or speaking fees from Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, and Amgen; he has received research grants to the institution from MSD and Amgen.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Mauricio, Vlachó, Barrot de la Puente, Mundet-Tudurí, Real, Kulisevsky, Ortega, Castelblanco, Julve and Franch-Nadal. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Anna Maria Roszkowska,
University of Messina, Italy

REVIEWED BY

Hsin-Hua Chen,
Taichung Veterans General Hospital,
Taiwan
Adisu Birhanu Weldesenbet,
Haramaya University, Ethiopia

*CORRESPONDENCE

Bogdan Vlachó
bogdan.vlachó@gmail.com
Xavier Mundet-Tuduri
mundetx@gmail.com

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Ophthalmology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 16 May 2022

ACCEPTED 26 July 2022

PUBLISHED 16 August 2022

CITATION

Barrot J, Real J, Vlachó B,
Romero-Aroca P, Simó R, Mauricio D,
Mata-Cases M, Castelblanco E,
Mundet-Tuduri X and Franch-Nadal J
(2022) Diabetic retinopathy as
a predictor of cardiovascular morbidity
and mortality in subjects with type 2
diabetes.
Front. Med. 9:945245.
doi: 10.3389/fmed.2022.945245

COPYRIGHT

© 2022 Barrot, Real, Vlachó,
Romero-Aroca, Simó, Mauricio,
Mata-Cases, Castelblanco,
Mundet-Tuduri and Franch-Nadal. This
is an open-access article distributed
under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
The use, distribution or reproduction in
other forums is permitted, provided
the original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes

Joan Barrot^{1,2,3,4}, Jordi Real^{2,3}, Bogdan Vlachó^{2,5*},
Pedro Romero-Aroca⁶, Rafael Simó^{7,8,9}, Didac Mauricio^{2,9,10,11},
Manel Mata-Cases^{2,9,12}, Esmeralda Castelblanco^{2,13},
Xavier Mundet-Tuduri^{2,4*} and Josep Franch-Nadal^{2,9,14}

¹Primary Health Care Center Dr. Jordi Nadal i Fàbregas (Salt), Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Girona, Spain, ²Diabetis des de l'Atenció Primària (DAP)-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGOL), Barcelona, Spain, ³Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGOL), Barcelona, Spain, ⁴Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁶Ophthalmology Service, University Hospital Sant Joan, Institut de Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), University of Rovira and Virgili, Reus, Spain, ⁷Diabetes and Metabolism Research Unit, Department of Endocrinology, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain, ⁸Department of Medicine, Faculty of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain, ¹⁰Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ¹¹Department of Medicine, University of Vic—Central University of Catalonia, Vic, Spain, ¹²Centre d'Atenció Primària La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ¹³Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, John T. Milliken Department of Medicine, School of Medicine, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, United States, ¹⁴Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

This study aimed to evaluate the predictive value of diabetic retinopathy (DR) and its stages with the incidence of major cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus (T2DM) persons in our large primary healthcare database from Catalonia (Spain). A retrospective cohort study with pseudo-anonymized routinely collected health data from SIDIAP was conducted from 2008 to 2016. We calculated incidence rates of major cardiovascular events [coronary heart disease (CHD), stroke, or both—macrovascular events] and all-cause mortality for subjects with and without DR and for different stages of DR. The proportional hazards regression analysis was done to assess the probability of occurrence between DR and the study events. About 22,402 T2DM subjects with DR were identified in the database and 196,983 subjects without DR. During the follow-up period among the subjects with DR, we observed the highest incidence of all-cause mortality. In the second place were the macrovascular events among the subjects with DR. In the multivariable analysis, fully adjusted for DR, sex, age, body mass index (BMI), tobacco, duration of T2DM, an antiplatelet or antihypertensive drug, and HbA1c, we observed that subjects with any stage of DR had higher risks for all of the study events, except for stroke. We observed the highest probability

of all-cause death events (adjusted hazard ratios, AHRs: 1.34, 95% CI: 1.28; 1.41). In conclusion, our results show that DR is related to CHD, macrovascular events, and all-cause mortality among persons with T2DM.

KEYWORDS

diabetic retinopathy, macrovascular complication, primary healthcare, real word data analyses, mortality

Introduction

Diabetes mellitus has become one of the major public health challenges globally, both in developed and developing countries (1). The increasing prevalence of diabetes worldwide is caused by a complex interplay of socioeconomic, demographic, environmental, and genetic factors. The International Diabetes Federation (IDF) estimates that 10.5% of adults between 20 and 79 years have diabetes, equating to 537 million people (2). The IDF also estimates that 643 million adults will live with diabetes in 2030 (11.3% of the population), and the number will reach 783 million (12.2%) by 2045.

The main burden of diabetes results from its complications. Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular and neurodegenerative complication whose prevalence increases with disease duration and causes a high risk of severe visual impairment and blindness (3, 4). According to recently published studies, there is considerable variability in the prevalence of DR. The meta-analysis of Yau et al. reports that one in every three subjects with diabetes will present some degree of DR (5) compared to 27% in the last review and the analysis of the IDF from the studies published in recent years (6).

Diabetes can cause numerous complications that weaken health, lower quality of life, and cause early death. People with diabetes are two to three times more likely to develop cardiovascular disease, and the risk of death doubles compared to people without diabetes (7).

The consequences of late detection of DR go beyond the resulting suboptimal visual acuity (8, 9). We have extensive evidence that associates DR with other micro- and macrovascular complications of diabetes. Recently, it was reported that DR is associated with subclinical atherosclerosis (10–14), macrovascular comorbidities such as coronary disease (15–20) and cerebrovascular accident (21–26). Of interest, some studies have reported an association between cognitive impairment and the incidence of dementia [risk ratio (RR), 1.3; 95% confidence interval (CI), 1.27–1.58] (27, 28), and the relation between DR and neurodegeneration diseases such as Parkinson's disease has been proposed but remains unclear (29). In addition, a recent meta-analysis with observational studies found that subjects with diabetes who have DR have an increased

risk of mortality from all causes compared to subjects with diabetes who do not have retinopathy (RR: 2.33, 95% CI: 1.92; 2.81) (30–32).

So far, to the best of our knowledge, there is a lack of studies evaluating the relation between DR and major cardiovascular events from primary healthcare settings. In this study, we aimed to evaluate the predictive value of DR, its severity with the incidence of major cardiovascular events [coronary heart disease (CHD) and stroke], and all-cause mortality in subjects with T2DM in a Mediterranean region.

Materials and methods

The study included a retrospective cohort of subjects with T2DM from the SIDIAP database (Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en Atención Primaria). The SIDIAP database routinely collects pseudo-anonymized health data from users who attend the primary healthcare centers of the Catalan Health Institute (Institut Català de la Salut, ICS). The ICS is the primary healthcare provider in Catalonia (Spain), covering about 80% (5,564,292 persons) of the Catalan population. The SIDIAP database contains comprehensive patient data, such as visits with healthcare professionals, diagnoses, demographic information, clinical variables, laboratory test results, prescriptions, referrals to specialists and hospitals, and medication obtained from pharmacies. For this analysis, data were extracted covering a 10-year period. The inclusion period was defined from 1 January 2008 to 31 December 2012. The follow-up period was until the data extraction end date (31 December 2017) or a discontinuation event (death or any other database dropout).

Participants

All subjects aged between 30 and 89 years with a diagnosis of T2DM, defined as the presence of International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) diagnostic codes: E11, E14 (and their subcodes), and screening for fundus photography (to determine the presence of DR), were included in the analysis. We excluded those subjects with other types of

diabetes (type 1 diabetes, gestational diabetes, secondary, or other), without diagnostic codes for T2DM, subjects with cardiovascular events, and/or absence of fundus photography. The eligible participants were followed up for at least 5 years or until the discontinuation event.

Variables

For all the included subjects, the presence or absence of DR was assessed using reports pertaining to digital 45° color fundus images. Two photographs were taken for each eye, the macula-centered and between the macula and the optic nerve. We only included fundus photography from patients screened at primary healthcare centers. DR was classified into different stages according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) classification (33) as no apparent retinopathy (NDR), mild non-proliferative retinopathy (NPDR), moderate NPDR, severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy (PDR), and diabetic macular edema (DME). The DR diagnosis was taken from the worst-affected eye, and from the most recent photograph in case there was more than one screening during the inclusion period. Also, at inclusion, we collected socio-demographic variables (age, gender), toxic habits (current tobacco use), and clinical variables related to diabetes [age at diagnosis of diabetes, diabetes duration, and glycated hemoglobin levels (HbA1c)]. Data on cardiovascular risk factors [body mass index (BMI), blood lipids, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, non-HDL cholesterol, blood pressure, pulse pressure] were collected. Additional data were gathered on medication. Obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m². The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated according to the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Chronic kidney disease (CKD) was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m² calculated using the CKD-EPI equation and/or a ratio of albumin/creatinine (CAC) in urine ≥ 30 mg/g.

During the follow-up period, we collected data on mortality by any cause and by severe cardiovascular events such as stroke (defined by ICD-10 codes and subcodes for “cerebral infarctions” and/or “transient cerebral ischemic attacks and related syndromes”) or CHD defined by ICD-10 codes and subcodes for “angina pectoris” and/or “acute myocardial infarction and/or subsequent myocardial infarction” and/or “certain current complications following acute myocardial infarction” and/or “chronic ischemic heart disease.” Additionally, we created a composite event as a combination of stroke and/or CHD, named as “macrovascular events.” The definition of the study variables and codes are summarized in **Supplementary Table 1**.

Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was carried out, summarizing the quantitative parameters with the mean and its standard deviation (SD), median or interquartile range, and the qualitative variables with frequency and percentage. We used an opportunistic sampling technique to capture all persons meeting the study inclusion criteria. To assess the association of the main study events considering the time of follow-up, a time-to-event complete case analysis (CCA) was performed, adjusting Cox proportional hazards models (34). Unadjusted hazard ratios (UnAHRs) and adjusted hazard ratios (AHRs), 95% CI, and *p*-value were estimated and summarized. We used Kaplan–Meier survival curves to graphically visualize the cumulative incidence for study events during the follow-up period in each group. Different study events were fully adjusted considering potentially confounding clinical variables such as DR, sex, age, BMI, tobacco, duration of T2DM, antiplatelet or antihypertensive drug treatment, and HbA1c. Additionally, we performed a model adding lipid-lowering and antidiabetic drugs to the previous model. To treat missing data, a multiple imputation analysis (MICE) was performed with the statistical package (35) using ten replicates and five iterations. The CCA and MICE analyses were compared in a sensitivity analysis, adjusting the models for different variables (Model 1: unadjusted; Model 2: adjusted for age and sex; Model 3: adjusted for sex, smoking, antiplatelet or antihypertensive drug treatment, and BMI; Model 4: fully adjusted). *P*-values less than 0.05 were considered statistically significant without using the correction for multiple comparisons for the multiple events analyzed. We used the `cox.zph` function in the survival package (R statistical software) to check the proportional hazards assumption of Cox models (34). Statistical analysis was performed with R statistical software, version 3.6.1.¹

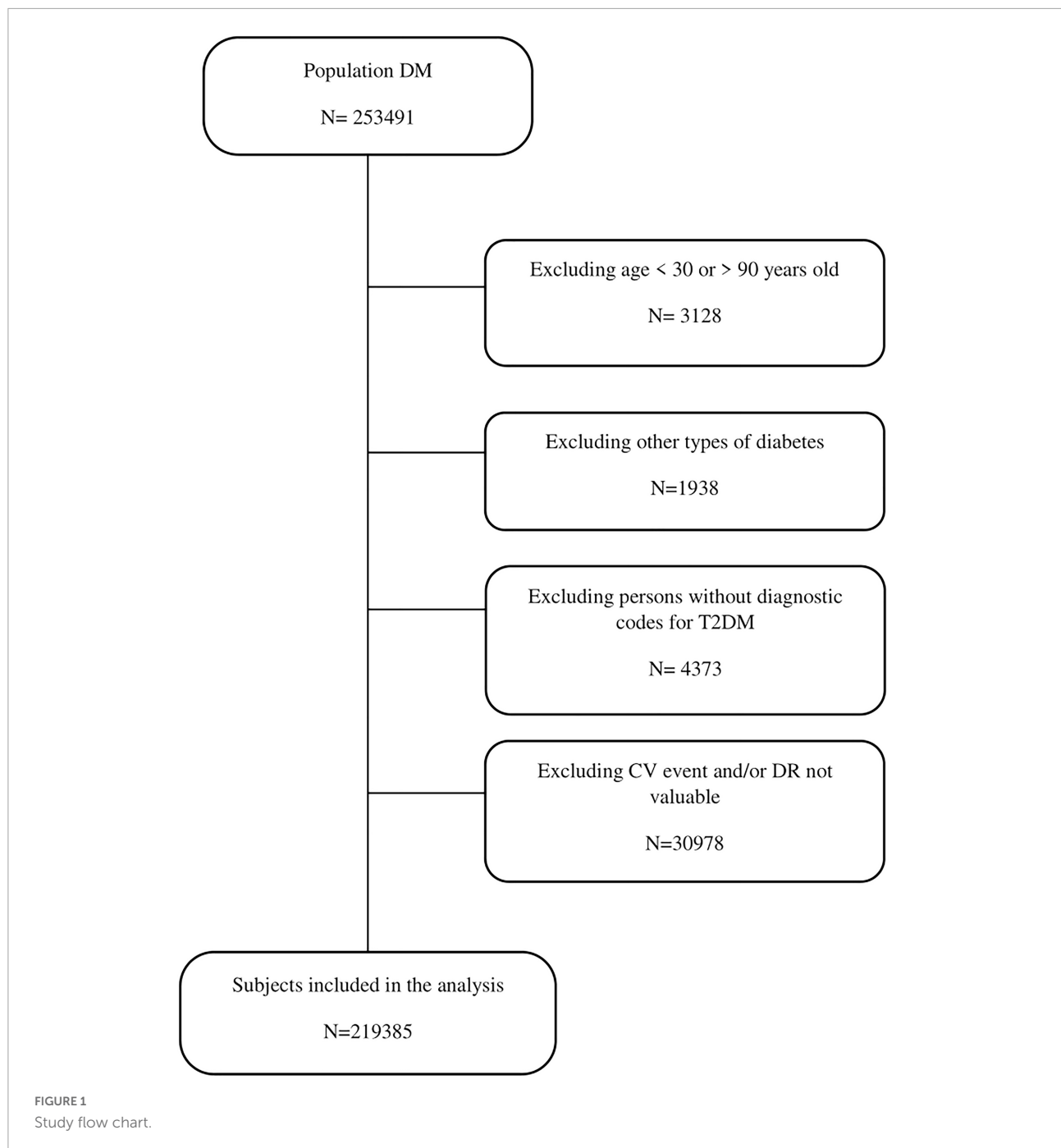
Institutional review board statement

This study was approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of IDIAP Jordi Gol i Gurina Foundation (protocol code P13/028 and date of approval 03/04/2013).

Results

At the end of the inclusion period, 219,385 (86.5%) subjects met the study inclusion criteria and were included in the analysis. We identified 22,402 (10.2%) persons with any stage DR. **Figure 1** shows the study flow diagram. The mean age (SD) of the subjects was 64.6 (± 11.6) years; the cohort

¹ <https://www.r-project.org>



contained a slightly higher proportion of men than women (55.7%) ([Table 1](#)).

Compared to those with normal fundus photography, subjects who had DR (any stage) were older and had 1.6 times longer diabetes duration. Moreover, the DR group had a smaller proportion of smokers and a higher proportion (53.4%) of subjects with BMI < 30 kg/m². Furthermore, the lipid profile was better in the DR group, with lower total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol levels, and a

higher proportion (28.3%) of subjects with LDL < 100 mg/dl and higher mean HDL (HDL cholesterol). Subjects with DR had a poorer renal profile than subjects without DR (eGFR, 70.9 (22.4) ml/min/1.73 m² vs. 78.8 (19.7) ml/min/1.73 m², respectively). The proportions of subjects (32.4%) with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² were higher than those without DR. We observed 1.6 times higher CKD prevalence among the subjects with DR than the subjects without DR. Regarding good glycemic control (HbA1c < 7%), statistically significant

differences were observed among the groups, in favor of subjects without DR (61.3%) compared with subjects with DR (42.0%).

Association between diabetic retinopathy and study events

Table 2 shows the epidemiology for different study events for both subjects with or without DR. During the follow-up period among the subjects with DR, mortality (all cause) was the most common event, followed by macrovascular events, CHD, and then stroke. The same pattern was observed among persons without DR, but with a lower incidence. The

shortest time until the event was observed among the subjects with CHD and DR.

In the bivariate analysis, we observed statistically significant, unadjusted hazard ratios for all of the events, with the risk for the study events being higher among the subjects with DR. When stratified for the stage of DR, the same tendency was observed. The highest risk for the study events was observed among the subjects with proliferative DR. We did not observe statistically significant HRs among the persons with DME and stroke events.

In the multivariable CCA, fully adjusted for DR, sex, age, BMI, tobacco use, duration of T2DM, an antiplatelet or antihypertensive drug, and HbA1c, we observed that subjects with any stage of DR had higher risks for all of the study events.

TABLE 1 Clinical characteristics of the subjects at inclusion.

	All N = 219,385	Without diabetic retinopathy N = 196,983	With diabetic retinopathy N = 22,402
Male sex (%)	122,280 (55.7)	109,984 (55.8)*	12,296 (54.9)*
Age (years), mean (SD)	64.6 (11.6)	64.4 (11.5)*	67.0 (11.6)*
Current tobacco use (%)	58,602 (26.0)	52,839 (28.1)*	5,763 (26.9)*
Clinical variables, mean (SD)			
Diabetes duration (years)	5.18 (5.27)	4.84 (4.95)*	8.10 (6.81)*
BMI (kg/m ²)	30.6 (5.22)	30.7 (5.20)*	30.2 (5.33)*
SBP (mmHg)	134 (14.8)	134 (14.5)*	137 (16.3)*
DBP (mmHg)	77.1 (9.59)	77.3 (9.51)*	76.0 (10.2)*
Heart rate (beat/min)	76.5 (12.3)	76.4 (12.2)*	77.4 (12.4)*
Laboratory variables, mean (SD)			
HbA1c (%)	7.18 (1.53)	7.12 (1.49)*	7.76 (1.75)*
Total cholesterol (mg/dL)	198 (40.3)	198 (40.1)*	192 (41.5)*
HDL cholesterol (mg/dL)	49.0 (12.8)	49.0 (12.8)*	49.5 (13.4)*
LDL cholesterol (mg/dL)	117 (33.8)	118 (33.7)*	112 (34.4)*
Triglycerides (mg/dL)	168 (122)	169 (123)*	160 (112)*
GFR (CKD-EPI; ml/min/1.73 m ²)	78.0 (20.1)	78.8 (19.7)*	70.9 (22.4)*
Albumin-to-creatinine ratio	32.9 (131)	28.9 (114)*	67.5 (226)*
Comorbidities (%)			
Dyslipidemia	104,442 (47.6)	93,347 (47.4)*	11,095 (49.5)*
Hypertension	132,756 (60.5)	117,830 (59.8)*	14,926 (66.6)*
CKD	31,584 (14.4)	26,623 (13.5)*	4,961 (22.1)*
Concomitant treatment (%)			
Antihypertensive drugs	131,967 (60.2)	117,143 (59.5)*	14,824 (66.2)*
Antiplatelet drugs	52,396 (23.9)	44,581 (22.6)*	7,815 (34.9)*
Antidiabetics drugs	160,166 (73.0)	141,309 (71.9)*	18,857 (84.2)*
Lipid-lowering drugs	103,059 (47.0)	92,143 (46.8)*	10,916 (48.7)*

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; HbA1c, glycosylate hemoglobin; SD, standard deviation. *p < 0.001.

TABLE 2 The overall incidence for the study events between both groups.

Events	Groups of subjects	Patients/year	Event-free survival time (median in years)	Events (number)	Event rate (1,000 patients/year)
Mortality	No DR	1017964.6	4.950	17,527	17.2
	DR	112524.5	4.750	3,364	29.9
CHD	No DR	998687.0	4.846	6,360	6.3
	DR	109527.5	4.586	1,058	9.7
Stroke	No DR	1006859.7	4.893	3,637	3.6
	DR	110843.5	4.652	563	5.1
Macrovascular	No DR	988167.7	4.786	9,758	9.9
	DR	107933.7	4.498	1,584	14.7

CHD, coronary heart disease; stroke, macrovascular: CHD and/or stroke; event rate, incidence per 1,000 person-year.

The probability of an event occurring was highest for all-cause death (AHR: 1.34, 95% CI: 1.28; 1.41) and lowest for stroke (AHR: 1.09, 95% CI: 0.97; 1.24). Similar results were observed when adding the lipid-lowering and antidiabetic drugs to the additional model. The Kaplan–Meier survival curves for study events are shown in **Figure 2**, and the results for the unadjusted and adjusted HR are summarized in **Table 3**.

Sensitivity analysis

Figure 3 and **Supplementary Table 2** show the HR observed in the sensitivity analysis. In the MICE, similar HRs for different study events were observed to those from the CCA. When comparing the two analyses for different adjusted models, we observed that HRs for the different events in the MICE analysis were going in the same direction as the CC analysis.

Discussion

The results of our analysis with data collected from primary healthcare centers in Catalonia show a positive association between the DR and major cardiovascular events (CHD and stroke) and all-cause mortality.

Coronary heart disease, stroke, and DR have common risk factors, such as hyperglycemia, hyperlipidemia, and hypertension. Several studies have observed an association between DR and macrovascular disease and subclinical atherosclerosis (10–14). Some studies have reported that DR is a strong determinant of carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with T2DM (12, 13). In the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study based on a population of 1,524 people with T2DM without

cardiovascular events at inclusion, during the follow-up of 7.8 years, the authors observed that the presence of DR was associated with the occurrence of CHD events (HR: 2.07, 95% CI: 1.38; 3.11) and fatal CHD (HR: 3.35, 95% CI: 1.40; 8.01) (16). Compared with the results observed in our study, during the follow-up over an average of 4.8 years, we observed lower but statistically significant adjusted risks for CHD (HR:1.27, 95% CI: 1.16; 1.39). In a recently reported systematic review and meta-analysis of cohort studies, including 17,611 patients without a previous history of CV disease at baseline, DR was associated with an increased risk of CV disease (relative risk (RR): 2.42, 95% CI: 1.77; 3.31) in diabetes (17). This risk was especially elevated among the T1DM persons (RR: 3.59, 95% CI: 1.79; 7.20) compared with T2DM persons (RR: 1.81, 95% CI: 1.47; 2.23) (17). Regarding the severity of DR, only a few studies have evaluated the association between the stage of DR and CV events. The studies done by Gimeno-Orna et al. and Targher et al. reported an increased risk between NPDR and RDP and the incidence of non-fatal or fatal cardiovascular events, independently of other known cardiovascular risk factors (HR:1.71, 95% CI: 1.1; 2.66 and HR: 2, 95% CI: 1.1; 3.56, respectively) (18, 19). Additionally, the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) that included 2,033 subjects with T2DM with an 8-year follow-up period found an increased risk for CHD even during the initial stages of DR (mild-to-moderate NPDR) after adjusting for traditional CV risk factors (HR:1.69, 95% CI: 1.17; 2.97) (20). Our study observed a similar tendency but with a lower HR for NPDR and CHD in a fully adjusted model.

Evidence suggests that subjects with diabetes and DR seem to be at a high risk of ischemic stroke, with a meta-analysis that included 19 observational cohort studies of 81,452 diabetic patients reporting that the presence of

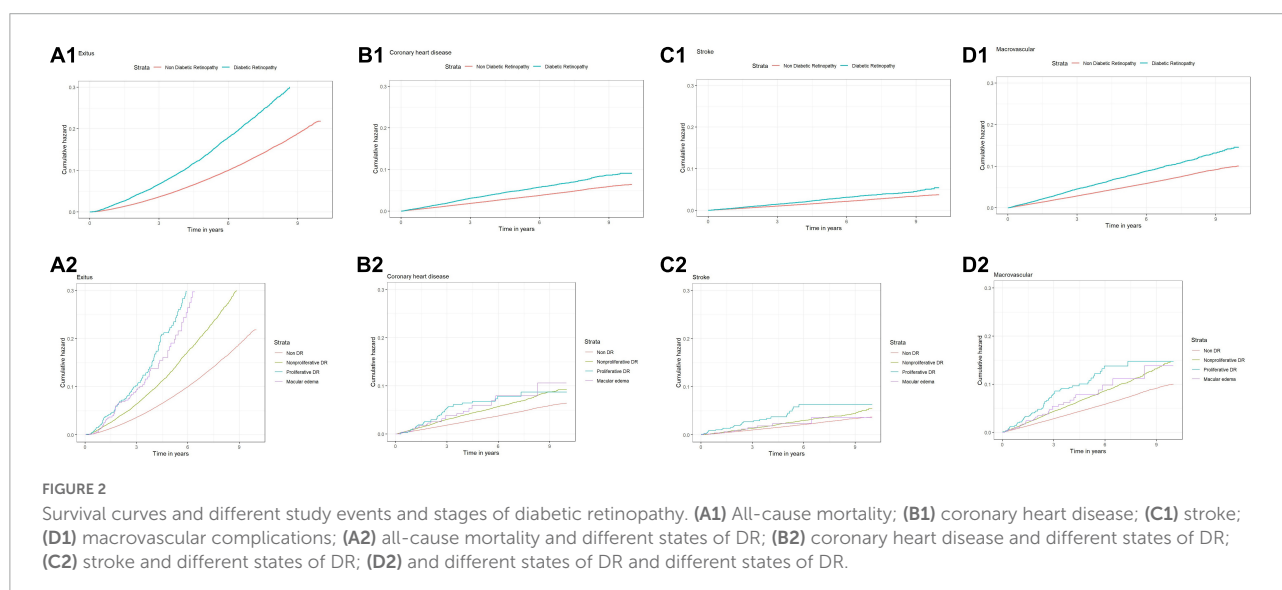


TABLE 3 Hazard ratios for events among the study groups complete cases analysis.

	General		Stage of DR			
	Group without DR N = 196,983	Group with DR N = 22,402	Non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) N = 19,048	Proliferative diabetic retinopathy (PRD) N = 663	Diabetic macular edema (DME) N = 475	Unknown stage* N = 2,216
Mortality, n (%)	17,527 (8.90)	3,364 (15.0)	2,794 (14.7)	144 (21.7)	76 (16.0)	350 (15.8)
Unadjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.75 [1.69;1.82]	1.69 [1.62;1.76]	2.82 [2.39;3.32]	2.44 [1.95;3.06]	1.91 [1.72;2.12]
**Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.34 [1.28;1.41]	1.34 [1.27;1.42]	1.68 [1.31;2.15]	1.71 [1.27;2.31]	1.19 [1.03;1.38]
***Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.34 [1.27;1.41]	1.34 [1.26;1.41]	1.66 [1.30;2.13]	1.69 [1.25;2.28]	1.19 [1.03;1.38]
CHD, n (%)	6,360 (3.23)	1,058 (4.72)	904 (4.75)	38 (5.73)	22 (4.63)	94 (4.24)
Unadjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.84 [1.70;1.99]	1.51 [1.41;1.62]	2.00 [1.45;2.75]	1.82 [1.20;2.76]	1.39 [1.13; 1.70]
**Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.27 [1.16;1.39]	1.30 [1.19;1.43]	1.17 [0.71;1.92]	0.80 [0.38; 1.68]	1.11[0.86;1.44]
***Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.28 [1.17;1.40]	1.31 [1.19;1.44]	1.18 [0.72;1.92]	0.81 [0.38; 1.69]	1.11[0.86;1.44]
Stroke, n (%)	3,637 (1.85)	563 (2.51)	468 (2.46)	26 (3.92)	9 (1.89)	60 (2.71)
Unadjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.75 [1.64;1.86]	1.36 [1.24;1.50]	2.41 [1.64;3.55]	1.30 [0.68;2.50]	1.56 [1.20;2.01]
**Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.09 [0.97;1.24]	1.11 [0.97;1.26]	1.65[0.95;2.86]	0.74 [0.27;1.99]	0.93[0.65;1.33]
***Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.09 [0.97;1.24]	1.11 [0.97;1.26]	1.65[0.95;2.85]	0.74 [0.28;1.98]	0.93[0.65;1.33]
Macrovascular, n (%)	9,758 (4.95)	1,584 (7.07)	1,341 (7.04)	61 (9.02)	30 (6.32)	152 (6.86)
Unadjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.75 [1.64; 1.86]	1.47 [1.39; 1.55]	2.12 [1.65; 2.73]	1.62 [1.13; 2.31]	1.48 [1.26; 1.73]
**Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.22 [1.13; 1.31]	1.24 [1.15; 1.34]	1.29 [0.88; 1.89]	0.79 [0.44; 1.44]	1.08 [0.87; 1.33]
***Adjusted HR 95% CI [LL; UL]	Ref.	1.22 [1.14; 1.31]	1.25 [1.15; 1.35]	1.30 [0.89; 1.90]	0.80 [0.44; 1.44]	1.08 [0.88; 1.33]

DR, diabetic retinopathy; CHD, coronary heart disease; NDR, no apparent diabetic retinopathy; NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy; PDR, proliferative diabetic retinopathy; DME, diabetic macular edema; ref, reference group; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; LL, lower limit; UL, upper limit.

*Subjects having diabetic retinopathy by diagnostic code but without fundus photography/stage of DR.

**Adjusted for DR, sex, age, BMI, tobacco, duration of T2DM, an antiplatelet or antihypertensive drug, and HbA1c.

***Adjusted for DR, sex, age, BMI, tobacco, duration of T2DM, an antiplatelet, antihypertensive, lipid-lowering, or antidiabetic drugs, and HbA1c.

DR was associated with an increased risk of stroke (HR: 1.25, 95% CI: 1.12; 1.39). Subgroup analysis for the type of diabetes yielded a pooled HR of 1.29 and 95% CI: 1.10; 1.50 in T2DM (21). In a secondary analysis of patients enrolled in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study in an adjusted Cox regression model, DR was independently associated with incident stroke (HR:1.52, 95% CI:1.05; 2.20) (22). Another prospective cohort study with 1,617 middle-aged people with diabetes observed that during a follow-up of 7.8 years, DR was associated with an increased risk of ischemic stroke (HR: 2.34, 95% CI: 1.13; 4.86) (24). In our study, we did not observe associations between DR or stage of DR and stroke in fully adjusted models, which could be due to the

methodological differences or diagnostic codes used to identify the cases with stroke.

Regarding all-cause mortality, our study shows that the presence of any degree of DR is correlated with an increased risk of this event. In a study from the United States with 4,777 adults, the authors found that those persons with mild and moderate/severe retinopathy had an increased risk of all-cause mortality (HR: 1.81, 95% CI: 1.29; 2.55 and HR: 4.14, 95% CI: 1.77; 9.69, respectively) (30). In another meta-analysis from ten observational studies with 11,239 diabetic patients, the authors reported a doubling in the risk of mortality due to CVD in subjects with diabetes and severe DR (31). Similar results were also obtained in the analysis of other studies with similar follow-up periods in a meta-analysis of 19 studies

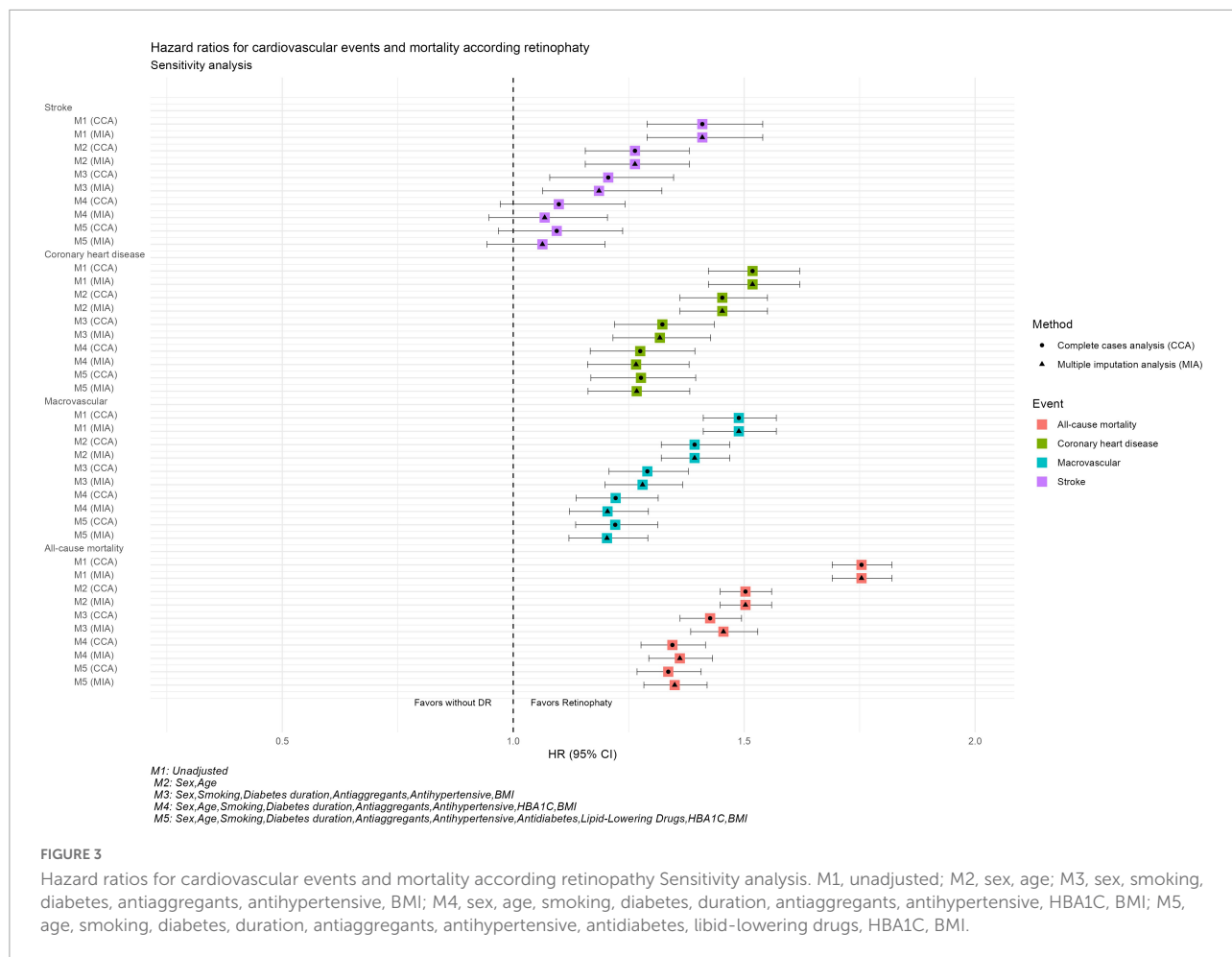


FIGURE 3 Hazard ratios for cardiovascular events and mortality according retinopathy Sensitivity analysis. M1, unadjusted; M2, sex, age; M3, sex, smoking, diabetes, antiaggregants, antihypertensive, BMI; M4, sex, age, smoking, diabetes, duration, antiaggregants, antihypertensive, HBA1C, BMI; M5, age, smoking, diabetes, duration, antiaggregants, antihypertensive, antidiabetes, libid-lowering drugs, HBA1C, BMI.

encompassing 142,625 participants; the risk ratio (RR) for all-cause mortality with DR was 2.33 (95% CI: 1.92; 2.81) compared to subjects without DR. According to the different degrees of DR in subjects with T2DM, the RR of all-cause mortality varied. The RDNP risk was 1.38 (1.11–1.70), while the risk of PDR was 2.32 (1.75; 3.06) (32). Our analysis only observed statistically significant risks for all-cause mortality stratified for different stages of DR; this risk was highest among the persons who had PDR.

Our study has some potential limitations inherent in observational studies with routinely collected healthcare data. Firstly, missing data for the study variables is an important limitation. We used pseudo-anonymized routinely collected health data, where patients were visited as part of the regular healthcare surveillance. To test the effect of this limitation, we did a CCA and multiple imputations of missing data, and the results were consistent. Due to the database characteristics, there is a possibility of registering errors related to the diagnostic code for DR. Therefore, we used the fundus photography results and combined them with diagnostic codes. This limitation could also be applied to the study events. We used a wide spectrum of codes

to define each study event. Another limitation is the numerical imbalance between the different groups due to the study design and lack of randomization. Moreover, we should acknowledge there is an inherent possibility of a certain risk of detection bias related to the frequency of medical visits. To minimize this bias, we designed the study to include only DM subjects who had at least one visit. We included the subjects in the study on the day of diabetic eye screening. Therefore, all the subjects were active users of the system. The main strength of our study was the large study population which increases the statistical power and external validity. Similarly, the results of our study confirm the results of previous studies.

In conclusion, our results show that DR is associated with an increased risk of cardiovascular disease and death among persons with T2DM. These findings indicate the importance of early screening, identification, and proper treatment of subjects with DR to reduce the risk of macrovascular disease and death. Further functional studies are needed to evaluate the biological background of these complications of diabetes and the potential use of stages of DR as an early marker for major adverse cardiovascular events.

Data availability statement

The data analyzed in this study is subject to the following licenses/restrictions: Restrictions apply to the availability of some or all data generated or analyzed during this study because they were used under a license. The corresponding author will, on request, detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided. Requests to access these datasets should be directed to XM-T, mundetx@gmail.com.

Ethics statement

This study was approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of IDIAP Jordi Gol i Gurina Foundation (protocol code P13/028 and date of approval 03/04/2013). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

JB: conceptualization. XM-T: methodology and resources. JR: software, formal analysis, and data curation. JR, BV, and JB: validation. JB and BV: writing—original draft preparation and review and editing. DM, PR-A, RS, JR, EC, JB, MM-C, and JF-N: supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Acknowledgments

We thank Amanda Prowse for her editorial support of this manuscript.

Conflict of interest

JB has received speaking fees from Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi. DM has

References

- Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol.* (2016) 12:616–22. doi: 10.1038/nrendo.2016.105
- International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation (2021).

received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi and Boehringer. JF-N has received advisory and/or speaking fees from Astra-Zeneca, Ascensia, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi and Boehringer. XM-T has received advisory and/or speaking fees from Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis. MM-C has received advisory honorarium from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received speaker honorarium from Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, and Sanofi; he has received research grants to the institution from Astra-Zeneca, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk and Sanofi.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.945245/full#supplementary-material>

- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* (2017) 40:412–8. doi: 10.2337/dc16-2641
- Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* (2014) 25:23–33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005

5. 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. doi: 10.2337/dc11-1909
6. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF diabetes atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes-related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*. (2019) 157:107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840
7. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. (2004) 164:1422–6. doi: 10.1001/archinte.164.13.1422
8. Scanlon PH, Aldington SJ, Stratton IM. Delay in diabetic retinopathy screening increases the rate of detection of referable diabetic retinopathy. *Diabet Med*. (2014) 31:439–42. doi: 10.1111/dme.12313
9. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. (1992) 15:1875–91. doi: 10.2337/diacare.15.12.1875
10. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res*. (2008) 27:161–76. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.12.001
11. Liu Y, Teng X, Zhang W, Zhang R, Liu W. Association between diabetic retinopathy and subclinical atherosclerosis in China: Results from a community-based study. *Diab Vasc Dis Res*. (2015) 12:366–72. doi: 10.1177/1479164115591744
12. Saif A, Karawya S, Abdelhamid A. Retinopathy is a strong determinant of atherosclerosis in type 2 diabetes: Correlation with carotid intima-media thickness. *Endocr Pract*. (2015) 21:226–30. doi: 10.4158/EP14390
13. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: The Chennai urban rural epidemiology study (CURES-2). *Diabetes Care*. (2004) 27:1962–7. doi: 10.2337/diacare.27.8.1962
14. Alonso N, Traveset A, Rubin E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, et al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. (2015) 14:33. doi: 10.1186/s12933-015-0196-1
15. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. (2019) 21:467–78. doi: 10.1111/dom.13550
16. 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. doi: 10.2337/dc07-0264
17. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease—a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. (2016) 25:1688–95. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009
18. Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. (2009) 103:1364–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.345
19. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. (2008) 25:45–50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02327.x
20. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, et al. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: The Japan diabetes complications study. *Ophthalmology*. (2013) 120:574–82. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.029
21. Hu K, Jiang M, Zhou Q, Zeng W, Lan X, Gao Q, et al. Association of diabetic retinopathy with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. (2021) 12:626996. doi: 10.3389/fneur.2021.626996
22. Wong KH, Hu K, Peterson C, Sheibani N, Tsvigoulis G, Majersik JJ, et al. Diabetic retinopathy and risk of stroke: A secondary analysis of the ACCORD eye study. *Stroke*. (2020) 51:3733–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030350
23. Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke*. (1995) 26:593–6. doi: 10.1161/01.str.26.4.593
24. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. (2007) 38:398–401. doi: 10.1161/01.STR.0000254547.91276.50
25. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. (2013) 36:4140–6. doi: 10.2337/dc13-0669
26. Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wasik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: A prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2013) 84:281–7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303365
27. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, Bryan RN, Gerstein HC, Horowitz KR, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: The action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. (2014) 37:3244–52. doi: 10.2337/dc14-0502
28. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry CP Jr., Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis*. (2014) 42 Suppl 3:S109–17. doi: 10.3233/JAD-132570
29. Mauricio D, Vlachos B, Barrot de la Puente J, Mundet-Tuduri X, Real J, Kulisevsky J, et al. Associations between diabetic retinopathy and Parkinson's disease: Results from the catalonian primary care cohort study. *Front Med (Lausanne)*. (2022) 8:800973. doi: 10.3389/fmed.2021.800973
30. Frith E, Loprinzi PD. Retinopathy and mortality. *Diabetes Spectr*. (2018) 31:184–8. doi: 10.2337/ds17-0010
31. Xu XH, Sun B, Zhong S, Wei DD, Hong Z, Dong AQ. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: A meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. (2020) 20:478. doi: 10.1186/s12872-020-01763-z
32. Zhu XR, Zhang YP, Bai L, Zhang XL, Zhou JB, Yang JK. Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure: Evidence from epidemiological observational studies. *Medicine (Baltimore)*. (2017) 96:e5894. doi: 10.1097/MD.0000000000005894
33. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. (2013) 4:290. doi: 10.4239/wjcd.v4.i6.290
34. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling survival data: Extending the cox model*. New York, NY: Springer (2000). doi: 10.1007/978-1-4757-3294-8
35. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn C. MICE: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. (2011) 45:1–67. doi: 10.18637/jss.v045.i03

Supplementary material

Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects
with type 2 diabetes

Joan Barrot-de la Puente, Jordi Real, Bogdan Vlacho, Pedro Romero-Aroca, Rafael
Simó, Didac Mauricio, Manel Matas-Cases, Esmeralda Castelblanco, Xavier Mundet-
Tudurí, Josep Franch Nadal

Supplementary Table 1	Page 1
Supplementary Table 2	Page 2

Supplementary Table 1. Code list

Codes used for definition of the study variables	
Variable	Definition
Type 2 diabetes mellitus	ICD-10-CM Codes: E11.xx; E14.xx
Diabetic retinopathy	ICD-10-CM Codes: E11.3; E14.3; H36; H36.0; H36.8 and/or fundus photography: mild non-proliferative retinopathy (NPDR), moderate NPDR, severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy (PRD), and diabetic macular edema (DME)
Dyslipidemia	ICD-10-CM Codes: E78; E78.9 and/or Lipid-lowering drugs
Hypertension	ICD-10-CM Codes: 10 and/or Antihypertensive agents
Macrovascular complications	ICD-10-CM Codes: I21.xx; I22.xx; I23.xx; I25.xx; G45.xx; G46.xx; I63.xx;
Coronary heart disease (CHD)	ICD-10-CM Codes: I21.xx; I22.xx; I23.xx;
Stroke	ICD-10-CM Codes: G45.xx; G46.xx; I63.xx;
Chronic kidney disease	CKD-EPI glomerular filtration rate <60 ml/min/1,73m ² and or albumin/creatinine ratio>30mg/g
Antithrombotic agents	ATC/DDD codes: B01A
Antihypertensive agents	ATC/DDD codes: C02; C03; C07; C08; C09
Antidiabetics agents	ATC/DDD codes: A10
Lipid-Lowering agents	ATC/DDD codes: C10

xx: sub codes

Supplementary Table 2. Sensitivity analyses

Events	Variable	HR	95% lower limit	95% Upper limit	Method	Adjusted by
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.75	1.69	1.82	CCA	Model 1
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.75	1.69	1.82	MICA	Model 1
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.50	1.44	1.55	CCA	Model 2
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.50	1.44	1.55	MICA	Model 2
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.42	1.36	1.49	CCA	Model 3
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.45	1.38	1.52	MICA	Model 3
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.34	1.27	1.41	CCA	Model 4
Mortality	Group with DR, ref (without DR)	1.36	1.29	1.43	MICA	Model 4
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.51	1.42	1.62	CCA	Model 1
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.51	1.42	1.62	MICA	Model 1
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.45	1.36	1.55	CCA	Model 2
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.45	1.36	1.55	MICA	Model 2
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.32	1.21	1.43	CCA	Model 3
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.31	1.21	1.42	MICA	Model 3
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.27	1.16	1.39	CCA	Model 4
CHD	Group with DR, ref (without DR)	1.26	1.16	1.38	MICA	Model 4
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.40	1.28	1.54	CCA	Model 1
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.40	1.28	1.54	MICA	Model 1
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.26	1.15	1.38	CCA	Model 2
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.26	1.15	1.38	MICA	Model 2
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.20	1.07	1.34	CCA	Model 3
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.18	1.06	1.32	MICA	Model 3
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.09	0.97	1.24	CCA	Model 4
Stroke	Group with DR, ref (without DR)	1.06	0.94	1.20	MICA	Model 4

Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.48	1.41	1.56	CCA	Model 1
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.48	1.41	1.56	MICA	Model 1
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.39	1.32	1.46	CCA	Model 2
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.39	1.32	1.46	MICA	Model 2
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.29	1.20	1.37	CCA	Model 3
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.28	1.19	1.36	MICA	Model 3
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.22	1.13	1.31	CCA	Model 4
Macrovascular	Group with DR, ref (without DR)	1.20	1.12	1.29	MICA	Model 4

DR: diabetic retinopathy, CHD: Coronary Heart Disease; CCA: complete case analysis; MICA: multiple imputation analysis; ref: reference group; HR: hazard ratio;

Model 1: un-adjusted;

Model 2: adjusted for age and sex;

Model 3: adjusted for sex, smoking, antiplatelet or antihypertensive drug treatment and BMI;

Model 4: fully adjusted (sex, age, BMI, Tabaco, duration of T2DM, antiplatelet or antihypertensive drug, and HbA1c)

5. Resumen global de los resultados

Los resultados están basados en el análisis retrospectivo de la base de datos (Real World Data) poblacional de SIDIAP en Atención Primaria. Esta gran base de datos permite que los resultados obtenidos sean representativos de la población general.

En el primer artículo el análisis de regresión de riesgos proporcionales analiza la relación entre la RD y la EP. En total, se identificaron 26.453 sujetos con DM2 y RD en la base de datos del SIDIAP y 216.250 sujetos sin RD en el momento de la inclusión. Durante el período de seguimiento ocurrieron 1.748 eventos de EP. La tasa de incidencia de EP y la incidencia acumulada fueron mayores entre los sujetos con RD (16,95 por 10.000 personas-año y 0,83%, respectivamente). Cuando se compararon los diferentes estadios de RD, la mayor tasa de incidencia e incidencia acumulada de EP se observó entre aquellos con RDNP moderada (20,73 por 10.000 personas-año y 0,99%, respectivamente).

En el análisis no ajustado, los sujetos con RD tenían un riesgo 1,22 veces mayor (HR 1,22 (IC 95%; 1,06 - 1,41) de desarrollar EP. Considerando la gravedad de la RD, el mayor riesgo fue en los pacientes con RDNP moderada, con un riesgo 1,50 veces mayor de desarrollar EP en comparación con aquellos sin RD. Sin embargo, no encontramos ningún HR estadísticamente significativo para RD en cualquier modelo después de ajustar por diferentes factores de riesgo (edad, sexo, duración de la diabetes, tabaquismo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada, comorbilidades).

En conclusión, la RD no se asoció con un mayor riesgo de EP después de ajustar por diferentes factores de riesgo.

El objetivo del segundo artículo era evaluar el valor predictivo de la RD y sus distintos estadios con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular) y la mortalidad por todas las causas en personas con DM2 en atención primaria. La asociación de la RD con la ECV y la mortalidad parece más sólida y consistente en los estudios publicados.

En la base de datos del SIDIAP, se identificaron 22.402 sujetos con DM2 y RD y 196.983 sujetos sin RD. En nuestro estudio durante el período de seguimiento entre los sujetos con RD, observamos la mayor incidencia de mortalidad por todas las causas. En segundo lugar, se incrementaron los eventos macrovasculares, la enfermedad coronaria y luego el ACV entre los sujetos con retinopatía diabética.

En el análisis multivariable, ajustado por (RD, sexo, edad, IMC, tabaco, duración de la DM2, fármacos antiagregantes, antihipertensivos y HbA1c) observamos que los sujetos con cualquier estadio de RD tenían mayor riesgo para mortalidad por todas las causas (HR 1,34, IC 95%; 1,28 - 1,41), enfermedad coronaria (HR 1,27, IC 95%; 1,16 - 1,39), eventos macrovasculares (HR 1,22, IC 95%; 1,13 - 1,31), excepto el ictus (HR 1,09, IC 95%; 0,97 - 1,24).

Nuestros resultados muestran que la RD se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte entre las personas con DM2, no así con ACV. Estos hallazgos indican la importancia de la detección temprana, la identificación y el tratamiento adecuado de los sujetos con RD como un marcador temprano de eventos cardiovasculares adversos mayores.

6. Resumen global de la discusión de los resultados obtenidos.

El objetivo del primer artículo era evaluar la relación entre la RD y la EP. Hasta el momento varios estudios que analizan la relación entre la EP y la diabetes han informado resultados contradictorios a pesar de la incertidumbre que representa un vínculo causal entre las dos enfermedades. Si bien la coexistencia de neuronas dopaminérgicas y receptores de insulina en la sustancia negra sugiere una asociación directa entre las dos enfermedades, otros factores de confusión y sesgos en los estudios observacionales podrían ser responsables de una asociación inversa.

Los resultados relacionados con la asociación entre la DM2 y la EP informados en los estudios de cohortes y meta análisis han sido heterogéneos. Se han comunicado similares resultados en los estudios de cohortes de Corea (HR 1,61 en DM de más de 5 años de evolución)⁹⁹, Finlandia (HR 1,85)¹⁰⁰, Dinamarca (HR 1,36)¹⁰⁷, Taiwán (HR 1,61)¹⁰⁸, y Reino Unido (HR 1,32)¹¹³, donde la DM2 fue un factor de riesgo para la EP.

Sin embargo, no se encontraron tales asociaciones en el estudio de Miyake et al.¹⁰³, el estudio de cohortes en los EE. UU.¹⁰⁴ (alta heterogeneidad), el meta análisis de Lu et al.¹⁰⁹ y el estudio NEDICES en población de España¹¹². En el meta análisis de Cereda et al.¹⁰⁶ los autores sugieren que la DM podría ser factor de riesgo para la EP, pero no hay evidencia concluyente sobre la asociación. No se encontró asociación en los estudios de casos y controles (OR 0,75). Además, los autores señalan que la asociación entre DM y EP tiende a cambiar según el diseño del estudio, la población y los criterios diagnósticos de la RD y la EP, así como las covariables analizadas. Se deben realizar cada vez más estudios prospectivos a gran escala para evaluar la relación entre la RD y la EP.

Una posible explicación de la divergencia de resultados observados entre los estudios de casos-controles y de cohortes es el **sesgo de supervivencia**, que puede ser problemático en los estudios con un diseño de casos y controles retrospectivo. Una mayor mortalidad en la media de edad entre los pacientes con DM podría contribuir a la relación inversa observada entre la DM2 y la EP en estos contextos. La razón de posibilidades para la EP fue más baja (negativa) en los estudios con la edad media más joven de los participantes y más alta (positiva) en los estudios en edades más avanzada. Esto quizás indique una baja incidencia de EP en la mediana edad y en parte por la mortalidad prematura en pacientes con DM2 antes de desarrollar EP.

En conclusión, la RD no se asoció con un mayor riesgo de EP después de ajustar por diferentes factores de riesgo.

En otros estudios de revisión y meta análisis de estudios de cohortes, la RD se asoció con un mayor riesgo de enfermedad CV, que oscilan entre un RR 2,42 en pacientes con DM (mayor en DM1) ⁶¹, un HR 2,25 ⁴², y un HR 2,07 ⁵³, muy superiores a nuestro estudio.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas, en el estudio de Frith et al. encontraron que aquellas personas con RDNP leve (HR 1,81) y RDNP moderada/grave (HR 4,14) tenían un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas respectivamente ⁶⁴. En otro meta análisis la presencia de RDNP grave duplicaba (HR 2,26) el riesgo de mortalidad por ECV en sujetos con diabetes ⁶³. También se obtuvieron resultados similares en otros estudios para la mortalidad por todas las causas ^{64-66,68}. Nuestro análisis observó riesgos estadísticamente significativos para la mortalidad por todas las causas estratificadas para diferentes estadios de RD; este riesgo fue mayor entre las personas que tenían RDP.

Los estudios en pacientes con DM2 realizados hasta el momento no proporcionan evidencia concluyente del vínculo entre RD y el accidente cerebrovascular. Debemos considerar los diferentes criterios diagnósticos en el análisis de las complicaciones cerebrales en los diferentes estudios analizados. Los resultados de ACV (stroke) son muy dispares. Algún estudio especifica los códigos y subcódigos del ICD-9 International Statistical Classification of Diseases (ICD-9: 433-436), en nuestro estudio el ICD-10 para "infartos cerebrales" y/o "ataques isquémicos cerebrales transitorios y síndromes relacionados". El análisis detallado de los diferentes ECA analizados comparan diferentes "diagnósticos" del accidente cerebrovascular: algunos analizan ACV isquémico (nuestro caso) ³⁹, otros ACV isquémico y hemorrágico ⁴³, ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) ⁴⁴, ACV fatal y no fatal ⁴⁴ y finalmente un análisis por resonancia magnética cerebral, analizando imágenes de leucoaraiosis y microcirculación cerebral^{41,44}. La disparidad de criterios diagnósticos puede ser la causa que nuestros resultados no sean comparables con otros estudios en función de las variables ajustadas.

En cuanto a la gravedad de la RD, algunos estudios han evaluado la asociación entre el estadio de RD y eventos CV ^{42,54, 55,62-66,68}, con un mayor riesgo entre RDNP y RDP y la incidencia de eventos cardiovasculares fatales o no fatales, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En nuestro estudio se ha observado que la RD se relaciona significativamente con la aparición de eventos macrovasculares mayores (enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular) y mortalidad por todas las causas.

6. 1. Limitaciones y fortalezas

La población de nuestro estudio representa el total de los casos atendidos en Atención Primaria en condiciones de práctica clínica habitual, estamos hablando de Real World Data (*Datos de la Vida Real*). Estos estudios son necesarios para realizar investigación de diversa índole sobre la práctica clínica y racionalizar el uso de los recursos.

Al tratarse de un estudio observacional con datos pseudo-anonimizados de atención primaria recopilados de forma rutinaria, comporta limitaciones potenciales inherentes ya conocidas. La calidad de recogida de datos en estos estudios puede propiciar algunos tipos de sesgos y a la confusión.

En primer lugar, la falta de datos (missing) para las variables de estudio es un factor limitante importante. Existe la posibilidad de que no todos los sujetos con RD fueran capturados. Debido a las características de la base de datos, no existe la posibilidad de registrar errores relacionados con el código de diagnóstico para la RD (ICD-10). Por esta razón, utilizamos los resultados de la fotografía de FO y los combinamos con códigos de diagnóstico.

También usamos un amplio espectro de códigos para definir cada evento. Para probar el efecto de esta limitación, se realizó un análisis de tiempo con caso completo hasta el evento y múltiples imputaciones de datos faltantes, y los resultados fueron consistentes.

Otra limitación es el desequilibrio numérico entre los diferentes grupos debido al diseño del estudio y la prevalencia de los distintos estadios de la RD. Además, existe un posible sesgo de adherencia a las consultas médicas. Para minimizar este sesgo, incluimos los sujetos con DM2 que tenían al menos una retinografía de cribado. Por lo tanto, todos los sujetos fueron usuarios activos del sistema.

Finalmente, no disponíamos de información sobre el tratamiento de la EP, que podría ser una ayuda para el diagnóstico de la enfermedad; por lo tanto, solo usamos el código de diagnóstico para definir el evento principal del estudio.

La principal fortaleza de nuestro trabajo fue el gran tamaño de la población de estudio que aumenta el poder estadístico y validez externa. También, la duración de nuestro seguimiento permite identificar mejor los casos incidentes a medio y largo plazo. Además, en nuestros modelos multivariantes de cociente de riesgos, consideramos más variables potencialmente confusoras (como la duración de la DM2) relacionadas con la EP que los estudios publicados previamente.

7. Conclusiones

La retinopatía diabética se considera una enfermedad microangiopática y a la vez neurodegenerativa. Según las GPC la mayoría de los pacientes con RD tienen un mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad. Asimismo, algunos estudios han observado una relación de RD y enfermedad de Parkinson.

La RD no se asoció a un aumento de riesgo de EP después de ajustar por diferentes factores de riesgo (edad, sexo, duración de la diabetes, tabaquismo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada, y comorbilidades). Además, se ha observado que la presencia de RD se relaciona significativamente con la aparición de eventos macrovasculares mayores (enfermedad coronaria y/o accidente cerebrovascular) y mortalidad por todas las causas.

La tasa de incidencia de EP y la incidencia acumulada fueron mayores entre los sujetos con RD (16,95 por 10.000 personas-año y 0,83 %, respectivamente). En el análisis no ajustado, los sujetos con RD tenían un HR 1,22 (IC 95%: 1,06-1,41) de desarrollar EP durante el período de estudio. En el análisis de riesgos proporcionales ajustando los modelos para diferentes variables relevantes (edad, sexo, duración de la diabetes y/o HbA1c), no se detectó ningún factor de riesgo para desarrollar la EP que tuviera un HR estadísticamente significativo.

Considerando la gravedad de la RD, en el análisis no ajustado, el mayor riesgo fue en los pacientes con RDNP moderada, con un riesgo 1,50 veces mayor de desarrollar EP en comparación con aquellos sin RD.

Se detectó una mayor incidencia de eventos macrovasculares (HR 1,75, IC 95%; 1,64 - 1,86), enfermedad coronaria (HR 1,84, IC 95%; 1,70-1,99) y el ACV (HR 1,75, IC 95%; 1,64 - 1,86) entre los sujetos con RD. En el análisis ajustado multivariados detecta la pérdida de significación estadística en el ictus (HR 1,09, IC 95%; 0,97 - 1,24). Se observó una clara relación entre la severidad de la RD y el desarrollo de ECV. Los HR no ajustados fueron para la enfermedad coronaria un 2,00 (IC 95%; 1,45 - 2,75), para ACV, 2,41 (IC 95%; 1,64 - 3,55), y para eventos macrovasculares, 2,12 (IC 95%; 1,65 - 2,73) para la RDP. Al ajustar por distintas variables relevantes, se mantuvieron esta tendencia clínica, aunque perdió la significación estadística.

En cuanto a la mortalidad por todas las causas, la presencia de RD se correlaciona con un aumento de riesgo de este evento después de ajustar por variables relevantes (HR 1,34, IC 95%: 1,28 - 1,41). Además, se relaciona con la severidad de la RD, con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas entre las personas que tenían RDP (HR 1,66, IC 95%; 1,30 - 2,13) y EMD (HR 1,69, IC 95%; 1,25 - 2,28).

8. Líneas de Futuro

Los servicios actuales de detección de RD llegan al 50%-60% de los pacientes con diabetes en las consultas de Atención Primaria. Para mejorar su acceso, se ha impulsado la lectura automática de las imágenes a través de sistemas de clasificación basados en inteligencia artificial (IA). Desde el 2018 la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado los sistemas IDX -DR y the Singapore Eye Lesion Analyzer (SELENA) para la identificación y clasificación de la RD.

Existe evidencia sustancial que la detección de la RD a intervalos anuales fijos ya no es rentable para la mayoría de los pacientes. A través de técnicas de IA, se inician programas (ej. Retiprogram) que pretenden ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones y a determinar el riesgo personalizado de desarrollar RD, a partir de los parámetros clínicos que más influyen en la RD aconsejando nuevos cribados que puede ir desde los seis meses hasta los tres años, y evitar así pruebas innecesarias y reducir el gasto sanitario.

Actualmente disponemos de diferentes modelos que estiman y predicen el riesgo de ECV a 10 años. La retina puede manifestar etapas tempranas de ECV a través de anomalías microvasculares. En un futuro próximo la IA a través de algoritmos de aprendizaje (deep-learning) podrá predecir el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular y la mortalidad.

9. Bibliografía

1. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
2. 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 Jan;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9.
3. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.
4. Urrutia I, Martín-Nieto A, Martínez R, Casanovas-Marsal JO, Aguayo A, Del Olmo J, et al. Diabetes Epidemiology Group. Incidence of diabetes mellitus and associated risk factors in the adult population of the Basque country, Spain. *Sci Rep*. 2021 Feb 4;11(1):3016. doi: 10.1038/s41598-021-82548-y.
5. Aguayo A, Urrutia I, González-Frutos T, Martínez R, Martínez-Indart L, Castaño L, et al. Diabetes Epidemiology Basque Study Group. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose metabolism in the adult population of the Basque Country, Spain. *Diabet Med*. 2017 May;34(5):662-666. doi: 10.1111/dme.13181.
6. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007 Sep;30(9):2258-63. doi: 10.2337/dc06-2461.
7. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest*. 2008 Feb;38(2):126-33. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01910.x.
8. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul 10; 376(9735):124-36. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
9. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23-33.

10. Romero-Aroca P, López-Galvez M, Martínez-Brocca MA, Pareja-Ríos A, Artola S, Franch-Nadal J, et al. Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 16;10(7):1318. doi: 10.3390/healthcare10071318.
11. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5 (12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
12. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.
13. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov; 157: 107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
16. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
17. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):233-44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
18. Cai K, Liu YP, Wang D. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Oct 26:e3586. doi: 10.1002/dmrr.3586.

19. Jang HN, Moon MK, Koo BK. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Undiagnosed Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Metab J*. 2022 Jul;46(4):620-629. doi: 10.4093/dmj.2021.0099.
20. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137–144. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x.
21. Perreault L, Pan Q, Aroda VR, Barrett-Connor E, Dabelea D, Dagogo-Jack S, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Exploring residual risk for diabetes and microvascular disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabet Med*. 2017 Dec;34(12):1747-1755. doi: 10.1111/dme.13453.
22. White NH, Pan Q, Knowler WC, Schroeder EB, Dabelea D, Chew EY, et al. Diabetes Prevention Program Outcome Study (DPPOS) Research Group. Risk Factors for the Development of Retinopathy in Prediabetes and Type 2 Diabetes: The Diabetes Prevention Program Experience. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2653-2661. doi: 10.2337/dc22-0860.
23. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
24. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124. doi: 10.2174/1570161117666190502103733.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl. 1):S185–S194.
26. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44:156–163. doi: 10.1007/s001250051594.
27. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998 Jun; 31(6):947-53. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631838.
28. Dash S, Chougule A, Mohanty S. Correlation of Albuminuria and Diabetic Retinopathy in Type-II Diabetes Mellitus Patients. *Cureus*. 2022 Feb 5;14(2):e21927. doi: 10.7759/cureus.21927.

29. Chawla S, Trehan S, Chawla A, Jaggi S, Chawla R, Kumar V, et al. Relationship between diabetic retinopathy microalbuminuria and other modifiable risk factors. *Prim Care Diabetes*. 2021 Jun;15(3):567-570. doi: 10.1016/j.pcd.2021.01.012.
30. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.
31. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1539-1549. doi: 10.1007/s00125-019-4959-1.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
33. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group; Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA, Braffett BH, Aiello LP, Das A, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmol* Feb;134(2):137-45. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4606.
34. DCCT/EDIC Research Group; Aiello LP, Sun W, Das A, Gangaputra S, Kiss S, Klein R, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1722-33. doi: 10.1056/NEJMoa1409463.
35. Sun S, Hisland L, Grenet G, Gueyffier F, Cornu C, Jaafari N, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised control-trials. *Therapie*. 2022 Jul-Aug;77(4):413-423. doi: 10.1016/j.therap.2021.10.002.
36. Teliti M, Cogni G, Sacchi L, Dagliati A, Marini S, Tibollo V, et al. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Sep;15(5):424-432. doi: 10.1177/1479164118780808.

37. Li J, Cao Y, Liu W, Wang Q, Qian Y, Lu P. Correlations among Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3137. doi: 10.1038/s41598-019-40049-z.
38. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):467-478. doi: 10.1111/dom.13550.
39. Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke*. 1995 Apr;26(4):593-6. doi: 10.1161/01.str.26.4.593.
40. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, et al. Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):574-582. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.029.
41. Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, Shibata D, Knopman DS, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1012-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004166.
42. Zhu XR, Zhang YP, Bai L, Zhang XL, Zhou JB, Yang JK. Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure: Evidence from epidemiological observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5894. doi: 10.1097/MD.0000000000005894.
43. Wong KH, Hu K, Peterson C, Sheibani N, Tsivgoulis G, Majersik JJ, et al. Diabetic Retinopathy and Risk of Stroke: A Secondary Analysis of the ACCORD Eye Study. *Stroke*. 2020 Dec;51(12):3733-3736. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030350.
44. Hu K, Jiang M, Zhou Q, Zeng W, Lan X, Gao Q, et al. Association of Diabetic Retinopathy With Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021 Mar 16;12:626996. doi: 10.3389/fneur.2021.626996.
45. Modjtahedi BS, Wu J, Luong TQ, Gandhi NK, Fong DS, Chen W. Severity of Diabetic Retinopathy and the Risk of Future Cerebrovascular Disease, Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1169-1179. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.12.019.
46. Wang Z, Cao D, Zhuang X, Yao J, Chen R, Chen Y, et al. Diabetic Retinopathy May Be a Predictor of Stroke in Patients With Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc*. 2022 Jun 23;6(8):bvac097. doi: 10.1210/jendso/bvac097.

47. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic Control and Coronary Heart Disease Risk in Persons With and Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1910–1916. doi:10.1001/archinte.165.16.191.
48. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–928. doi: 10.2337/dci18-0007.
49. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013; 368:1613–1624. doi: 10.1056/NEJMsa1213829.
50. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007 Jan;30(1):162-72. doi: 10.2337/dc07-9917.
51. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
52. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Chennai Urban Rural Epidemiology Study-2. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1962-7. doi: 10.2337/diacare.27.8.1962.
53. 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 Jul;30(7):1742-6. doi: 10.2337/dc07-0264.
54. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2008 Jan;25(1):45-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02327.x.
55. Gimeno-Orna JA, Faure Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009 May 15;103(10):1364-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.345.
56. 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 May;34(5):1238-44. doi: 10.2337/dc11-0079.
57. Li LX, Li MF, Lu JX, Jia LL, Zhang R, Zhao CC, et al. Retinal microvascular abnormalities are associated with early carotid atherosclerotic lesions in hospitalized Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2014 May-Jun;28(3):378-85. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.004.
58. Saif A, Karawya S, Abdelhamid A. Retinopathy is a Strong Determinant of Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: Correlation with Carotid Intima Media Thickness. *Endocr Pract*. 2015 Mar;21(3):226-30. doi: 10.4158/EP14390.OR.
59. Liu Y, Teng X, Zhang W, Zhang R, Liu W. Association between diabetic retinopathy and subclinical atherosclerosis in China: Results from a community-based study. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Sep;12(5):366-72. doi: 10.1177/1479164115591744.
60. Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, et al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Mar 18;14:33. doi: 10.1186/s12933-015-0196-1.
61. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC. Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease-A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jul;25(7):1688-1695. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009.
62. Frith E, Loprinzi PD. Retinopathy and Mortality. *Diabetes Spectr*. 2018 May;31(2):184-188. doi: 10.2337/ds17-0010.
63. Xu XH, Sun B, Zhong S, Wei DD, Hong Z, Dong AQ. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Nov 4;20(1):478. doi: 10.1186/s12872-020-01763-z.
64. Zhang C, Wang S, Li M, Wu Y. Association Between Atherosclerosis and Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jun 8;13:1911-1920. doi: 10.2147/DMSO.S246497.
65. Gao L, Zhao W, Yang JK, Qin MZ. Proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes correlates with the presence of atherosclerosis cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Apr 26;13(1):48. doi: 10.1186/s13098-021-00666-z.

- 66.Orsi E, Solini A, Bonora E, Vitale M, Garofolo M, Fondelli C, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Retinopathy as an independent predictor of all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2022 Nov 29;101413. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101413.
- 67.Castelblanco E, Granado-Casas M, Hernández M, Pinyol M, Correig E, Julve J, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular disease independently of subclinical atherosclerosis in individuals with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 3;9:945421. doi: 10.3389/fcvm.2022.945421.
- 68.Trott M, Driscoll R, Pardhan S. Associations between diabetic retinopathy, mortality, disease, and mental health: an umbrella review of observational meta-analyses. *BMC Endocr Disord.* 2022 Dec 9;22(1):311. doi: 10.1186/s12902-022-01236-8.
- 69.Barrot J, Real J, Vlachos B, Romero-Aroca P, Simó R, Mauricio D, et al. Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes. *Front Med (Lausanne).* 2022 Aug 16;9:945245. doi: 10.3389/fmed.2022.945245.
- 70.Giusti C, Gargiulo P. Advances in biochemical mechanisms of diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007 May-Jun;11(3):155-63.
- 71.Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017 Aug;124(8):901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
- 72.GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May; 18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- 73.Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Parkinson's Foundation P4 Group. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018 Jul 10; 4:21. doi: 10.1038/s41531-0180058-0.
- 74.Sandyk R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 1993 Mar-Apr;69(1-4):125-30. doi: 10.3109/00207459309003322.
- 75.Ribeiro L, Marques IP, Coimbra R, Santos T, Madeira MH, Santos AR, et al. Characterization of One-Year Progression of Risk Phenotypes of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther.* 2022 Feb;11(1):333-345. doi: 10.1007/s40123-021-00437-z.

76. Madeira MH, Marques IP, Ferreira S, Tavares D, Santos T, Santos AR, et al. Retinal Neurodegeneration in Different Risk Phenotypes of Diabetic Retinal Disease. *Front Neurosci.* 2021 Dec 21;15:800004. doi: 10.3389/fnins.2021.800004.
77. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol.* 2012 Oct;96(10):1285-90. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302005.
78. Simó R, Hernández C; European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jan; 25(1):23-33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005.
79. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Jan;255(1):1-6. doi: 10.1007/s00417-016-3548-y.
80. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Puthussery T, Wilkinson-Berka JL. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 2007;13:2699-712. doi: 10.2174/138161207781662920.
81. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102,783-91. doi: 10.1172/JCI2425.
82. Ola MS, Alhomida AS. Neurodegeneration in diabetic retina and its potential drug targets. *Curr Neuropharmacol.* 2014 Jul;12(4):3806. doi: 10.2174/1570159X12666140619205024.
83. Biosa A, Outeiro TF, Bubacco L, Bisaglia M. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Parkinson's Disease: a Molecular Point of View. *Mol Neurobiol.* 2018 Nov;55(11):8754-8763. doi: 10.1007/s12035-018-1025-9.
84. Kern TS. Interrelationships between the Retinal Neuroglia and Vasculature in Diabetes. *Diabetes Metab J.* 2014 Jun;38(3):163-70. doi: 10.4093/dmj.2014.38.3.163.
85. Nishimura C, Kuriyama K. Alterations in the retinal dopaminergic neuronal system in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Neurochem.* 1985 Aug;45(2):448-55. doi: 10.1111/j.1471-4159.1985.tb04008.x.

86. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004 Mar;3(3):169-78. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00681-7.
87. Ebrahimi M, Sivaprasad S, Thompson PM, Perry G. Retinal neurodegeneration in euglycemic hyperinsulinemia, prediabetes, and diabetes. *Ophthalmic Res.* 2022 Dec 2. doi: 10.1159/000528503.
88. De Iuliis A, Montinaro E, Fatati G, Plebani M, Colosimo C. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: dangerous liaisons between insulin and dopamine. *Neural Regen Res.* 2022 Mar;17(3):523-533. doi: 10.4103/1673-5374.320965.
89. Marques A, Dutheil F, Durand E, Rieu I, Mulliez A, Fantini ML, et al. Glucose dysregulation in Parkinson's disease: Too much glucose or not enough insulin? *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Oct;55:122-127. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.026.
90. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
91. Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynie T, Noyce AJ. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020; 10(4775-789). doi: 10.3233/JPD-191900.
92. Pedersen HE, Sandvik CH, Subhi Y, Grauslund J, Pedersen FN. Relationship between Diabetic Retinopathy and Systemic Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol Retina.* 2022 Feb;6(2):139-152. doi: 10.1016/j.oret.2021.07.002.
93. Cereda E, Barichella M, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: A case-control study. *Neurology.* 2012 May 8;78(19):1507-11. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553cc9.
94. Pagano G, Polychronis S, Wilson H, Giordano B, Ferrara N, Niccolini F, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018 May 8;90(19):e1654-e1662. doi: 10.1212/WNL.0000000000005475.
95. Kotagal y, Albin RL, Müller ML, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI. Diabetes is associated with postural instability and gait difficulty in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 May;19(5):522-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.016.
96. Giuntini M, Baldacci F, Del Prete E, Bonuccelli U, Ceravolo R. Diabetes is associated with postural and cognitive domains in Parkinson's disease.

- Results from a single-center study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jun; 20(6):671-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.016.
97. Petrou M, Davatzikos C, Hsieh M, Foerster BR, Albin RL, Kotagal V, et al. Diabetes, Gray Matter Loss, and Cognition in the Setting of Parkinson Disease. *Acad Radiol.* 2016 May;23(5):577-81. doi: 10.1016/j.acra.2015.07.014.
 98. Bohnen NI, Kotagal V, Müller ML, Koeppe RA, Scott PJ, Albin RL, et al. Diabetes mellitus is independently associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Dec; 20(12):1394-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.008.
 99. Rhee SY, Han KD, Kwon H, Park SE, Park YG, Kim YH, Yoo SJ, Rhee EJ, Lee WY. Association Between Glycemic Status and the Risk of Parkinson Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):2169-2175. doi: 10.2337/dc19-0760
 100. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2007 Apr;30(4):842-7. doi: 10.2337/dc06-2011.
 101. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2008 Oct; 31(10):2003-5. doi: 10.2337/dc08-0688.
 102. D'Amelio M, Ragonese P, Callari G, Di Benedetto N, Palmeri B, Terruso V, et al. Diabetes preceding Parkinson's disease onset. A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Nov;15(9):660-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.013.
 103. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Case-control study of risk of Parkinson's disease in relation to hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes in Japan. *J Neurol Sci.* 2010 Jun 15;293(1-2):82-6. doi: 10.1016/j.jns.2010.03.002.
 104. Palacios N, Gao X, McCullough ML, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(12):2253-9. doi: 10.1002/mds.23855.
 105. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34 (4):910-5. doi: 10.2337/dc10-1922.

106. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, et al. Diabetes and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2614-23. doi: 10.2337/dc11-1584.
107. Schernhammer E, Hansen J, Rugbjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1102-8. doi: 10.2337/dc10-1333.
108. Sun Y, Chang YH, Chen HF, Su YH, Su HF, Li CY. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1047-9. doi: 10.2337/dc11-1511.
109. Lu L, Fu DL, Li HQ, Liu AJ, Li JH, Zheng GQ. Diabetes and risk of Parkinson's disease: an updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85781. doi: 10.1371/journal.pone.0085781.
110. Yue X, Li H, Yan H, Zhang P, Chang L, Li T. Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3549. doi: 10.1097/MD.0000000000003549.
111. Yang YW, Hsieh TF, Li CI, Liu CS, Lin WY, Chiang JH, et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5921. doi: 10.1097/MD.0000000000005921.
112. De Pablo-Fernandez E, Sierra-Hidalgo F, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Association between Parkinson's disease and diabetes: Data from NEDICES study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):732-736. doi: 10.1111/ane.12793.
113. De Pablo-Fernandez E, Goldacre R, Pakpoor J, Noyce AJ, Warner TT. Association between diabetes and subsequent Parkinson disease: A record-linkage cohort study. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):e139-e142. doi: 10.1212/WNL.0000000000005771.
114. Sánchez-Gómez A, Díaz Y, Duarte-Salles T, Compta Y, Martí MJ. Prediabetes, type 2 diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: A population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Aug;89:22-27. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.06.002.
115. Liu W, Tang J. Association between diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: A prisma-compliant meta-analysis. *Brain Behav*. 2021 Aug; 11(8):e02082. doi: 10.1002/brb3.2082.

10. Anexos.

10.1. Financiación

El doctorando ha recibido una beca ICS para la capacitación en investigación y realización del doctorado en Atención Primaria del 25% durante los años 2021 y 2023, de la IDIAP Jordi Gol y el Institut Català de la Salut (codi IDIAP 7721/013-1 / PREDOC_INT-20/9).

Esta tesis doctoral recibió fondos económicos de la Cátedra de docencia e investigación en medicina de familia de la "Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)-Novartis" en el año 2013, para la extracción de los datos del SIDIAP.

10.2. Aspectos éticos

Ambos estudios se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y aprobado por la Institucional Junta Revisora del IDIAP, Fundación Gol i Gurina (código de protocolo P13/028 y fecha de aprobación 03/04/2013).