

Estudio de prevalencia de retinopatía diabética en pacientes diabéticos tipo 2 de la comuna de Puerto Montt y sus factores asociados

CAROL QUINTANA^{1,a}, JUAN PABLO MÁRQUEZ², MARÍA KAPPES^{1,b},
MARÍA TERESA SILVA^{3,c}, JESSICA NAVARRO¹

Frequency of diabetic retinopathy and associated factors in Puerto Montt, Chile

Background: Diabetic retinopathy (DR) is an important cause of decreased visual acuity, whose prevalence has increased between 1990 and 2020. In Chile the prevalence of diabetic retinopathy was estimated at 24.8%. **Aim:** To assess the prevalence of DR in a southern Chilean city. **Material and Methods:** From a database of diabetic patients attending primary health care centers at Puerto Montt, Chile, 196 patients with DR and 392 patients without DR, matched by age and presence of chronic complications, were chosen for this case-control study. **Results:** The prevalence of DR in the database of diabetic patients was 33.3%. glycosylated hemoglobin, the frequency insulin use, systolic blood pressure, HDL cholesterol, microalbuminuria, and proteinuria were significantly worse in cases. A multivariate analysis showed that retinopathy is much more likely to occur when the variables insulin use, neuropathy, and microalbuminuria concur. **Conclusions:** DR was associated with worse metabolic parameters and the presence of neuropathy in this case control study.

(Rev Med Chile 2023; 151: 7-14)

Key words: Case-Control Studies; Diabetic Retinopathy; Prevalence.

Desde 1980 a nivel mundial la diabetes mellitus (DM) aumentó 110% en hombres y 58% en mujeres, alcanzando prevalencias de 9% y 7,9% respectivamente en 2014¹. Así, se proyectan 600 millones de diabéticos para 2040. Esto, sumado al aumento en la expectativa de vida, proyecta un mayor aumento de prevalencia de retinopatía diabética².

La retinopatía diabética (RD) se define por la Organización Mundial de la Salud como la quinta causa de deterioro visual (agudeza visual menor de 20/40) luego de los vicios refractivos, cataratas, degeneración macular relacionada a edad y glaucoma³. Sin embargo, de las cinco principales causas de deterioro visual en el mundo, la RD es

la única que mostró incremento global entre 1990 y 2020². Además, es la principal causa de ceguera en personas en edad laboral en países desarrollados⁴. No obstante, países que han implementado estrategias de prevención y tratamiento efectivas han logrado desplazar la RD a segunda causa de ceguera después de las patologías oculares hereditarias⁴.

Yau et al.⁵ evaluaron la prevalencia global de RD entre 1980 y 2008. Calcularon una prevalencia de 34,6% para cualquier estadio de RD, 6,96% para RD proliferativa, 6,81% para edema macular diabético y 10,2% para RD con amenaza visual (RD proliferativo y/o edema macular diabético). Al analizar por tipo de diabetes, se calculó

¹Facultad de Ciencias para el cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

²Hospital Base de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

³Facultad Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

^aNutricionista, Magister en Docencia Universitaria.

^bEnfermera Matrona, PhD© Magister en Ciencias Médicas.

^cEstadístico.

^dNutricionista. Magister en Docencia Universitaria.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de noviembre de 2021, aceptado el 17 de octubre de 2022.

Correspondencia a:
María Kappes
maria.kappes@uss.cl

una prevalencia de RD de 77,3% en pacientes con DM tipo 1 y 25,2% en DM tipo 2, a nivel mundial. La última prevalencia global calculada de RD en el mundo es de 9,3% en adultos de 20 a 79 años, con proyección de 10,9% para el año 2045⁶. No obstante, existe una gran variabilidad en prevalencia de RD entre países (17,6% en India vs 33,2% en EEUU). En China, recientemente se ha reportado una prevalencia del 40% de RD, en una de las provincias más grandes de ese país⁷. También existen diferencias entre etnias. Por ejemplo, 32,4% de diabéticos caucásicos vs 48% de los hispanos tienen RD, y, diferencias en una misma etnia (35% en caucásicos de USA vs 15,3% de caucásicos australianos)⁵.

El estudio reciente de Thomas et al.⁸ evaluó prevalencia de RD en base a imágenes. Se calculó una prevalencia de 27% para cualquier estadio, 25,2% para RD no proliferativa, 1,4% para RD proliferativa y 4,5% para edema macular diabético. La más baja prevalencia se encontró en Europa (20,6%) sudeste asiático (12,5%) y la mayor prevalencia se encontró en África (33,8%) y pacífico Oeste (36,2%).

Los principales factores de riesgo para incidencia y progresión de RD son la duración de la DM, mal control glicémico y mal control de hipertensión arterial. En el mismo estudio de Yau et al.⁵ se observa que la prevalencia de RD es mayor a mayor valor de hemoglobina glicosilada, hipertensión arterial y colesterol. No existen diferencias significativas de prevalencia entre hombres y mujeres. Pacientes con hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor de 7% la prevalencia de RD es de 18%, mientras que pacientes con HbA1c > 9% la prevalencia es de 51,2%. Pacientes con presiones arteriales menores de 140/90 tienen 30,8% de prevalencia de RD mientras que aquellos con presiones mayores de 140/90 la prevalencia es de 39,6%. Existe diferencia en relación con la prevalencia de RD en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. En la DM tipo 1 la prevalencia de RD de 77,3% en comparación con la DM tipo 2 que es de 25,16%.

También, se ha establecido que niveles altos de colesterol se asocian a mayor prevalencia de RD, sin embargo, las estatinas no parecen afectar la prevalencia ni progresión de RD. El estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) demostró que el fenofibrato reduce la progresión de RD en hasta 40%⁹. Aún no es claro el mecanismo de acción del fenofibrato,

dado que reduce los niveles principalmente de triglicéridos, no del colesterol⁹. Otros estudios epidemiológicos han demostrado los efectos de la hiperglicemia, hipertensión y dislipidemia en la incidencia y progresión de la RD^{10,11}. Se demostró también que el control metabólico intensivo con insulina en DM tipo 1 reduce la incidencia de RD en 76% y progresión de la misma en 54%.

En Chile, la prevalencia de DM según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) aplicada en el año 2009-2010 es de 9,4%¹², sin embargo, la última ENS año 2016-2017 arroja una prevalencia de 12,3%¹³. También en Chile, otro estudio transversal y descriptivo evaluó a 468 individuos con DM del Centro de Salud Familiar (CESFAM) Cordillera Andina, los cuales fueron sometido a examen anual de fondo de ojo. Se consideraron parámetros como sexo, edad, años de diagnóstico de DM tipo 2 y presencia de RD. La prevalencia de RD fue de 24,78%. Se concentró la RD en el grupo etario entre 50 a 70 años, 51,7% de pacientes con RD tenía 10 o más años de diagnóstico de DM tipo 2 y por último el subtipo más frecuente fue la RD no proliferativa leve con 37,1%¹⁴.

Según el registro estadístico mensual de la comuna de Puerto Montt a diciembre de 2020 la población diabética en control es de 20.386 pacientes. De ellos, 12.517 son mujeres y 7.869 son hombres. El 20,9% presenta además una HbA1c mayor a 9%¹⁵.

Como hemos visto, los patrones epidemiológicos de DM y de RD están cambiando rápidamente por lo que es importante mantener actualizado los datos de prevalencia de RD en poblaciones de interés.

El propósito de esta investigación es determinar la prevalencia de RD en pacientes con DM 2 en la comuna de Puerto Montt, debido a escasos estudios respecto del tema en la región y a nivel país, y caracterizar socio-demográficamente a los sujetos en estudio, relacionando además la prevalencia de RD con factores asociados a esta patología como es la HbA1c, hipertensión arterial, valores de colesterol, edad y uso de insulina.

Material y Método

Se realizó un estudio cuantitativo, analítico, retrospectivo. Para ello, se diseñó un estudio de casos y controles cuya población estudio fueron los

pacientes con DM que acudieron a los CESFAM de la comuna de Puerto Montt para realización de fondo de ojo como método de screening para detectar y graduar RD, durante el año 2018. La base de datos se obtuvo del registro Resumen estadístico Mensual (REM), en base a una planilla de datos anónima. Esta base de datos contiene un total de 20386 pacientes diabéticos en control de los cuales son 7.869 hombres y 12.517 mujeres. De estos pacientes 6834 están catalogados con algún grado de RD, con una prevalencia de 33,5%. Los pacientes con RD fueron considerados como casos y controles pacientes con DM sin RD. Como factores de pareamiento se utilizaron rangos de edad, y presencia de complicaciones crónicas. Se consideró para la graduación de RD el “*clinical diabetic retinopathy disease severity scale*”¹⁶ que considera: sin retinopatía, RD no proliferativa leve, moderada, severa y RD proliferativa.

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para diferencia de las proporciones poblacionales con tamaños desiguales casos y control, (1:2).

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha}^2 (kP_c(1 - P_c) + P_n(1 - P_n))}{kd^2} \right) (k + 1)$$

Para nuestro estudio se tomó como premisa que la proporción de pacientes que presenta la patología en el grupo control es la misma que en el grupo casos (varianza máxima), nivel de significancia de 5% para una hipótesis a una cola. Asimismo, la asignación de casos fue de 1:2 y una diferencia estimada entre grupo control y casos de 12,1%.

Análisis Estadístico

El análisis de los datos se realizó con el software IBM® SPSS® Statistic 20.0 SPSS, y Microsoft Office Professional Plus 2013. Se aplicó estadística descriptiva (número de casos, porcentajes, promedios, desviación estándar). Se obtuvo la razón de momios e intervalo de confianza del 95% para cuantificar la probabilidad de la presencia de RD según las variables evaluadas. Para comparar las variables biológicas en los casos y control se utilizó la prueba de Mann Whitney dada la no normalidad de algunas variables. La significancia estadística se evaluó con $p < 0,05$.

Luego, se realizó un análisis estadístico multivariado para diferentes variables que se pueden presentar en la Tabla 1, aplicando el método de entrada hacia atrás con razón de verosimilitud. El modelo final se obtuvo en el paso 10 con un ajuste de 36,2% y la eliminación de 9 variables para finalmente dejar aquellas que presentan una significancia menor a 10%.

Este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética científico del Servicio de Salud Reloncavi.

Resultados

Con la utilización de la fórmula antes propuesta, se calculó una muestra de 588 individuos, donde resultaron 196 casos y 392 controles.

La composición de la población de estudio en el número de hombres y mujeres por grupo etario dentro de los casos y control no presentó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

La prevalencia de RD en esta muestra fue de 33,3%. El grupo etario que presenta mayor prevalencia son los adultos entre 70-80 años con 38,2%.

En cuanto a los factores de riesgo, los que muestran una mayor asociación a RD son la neuropatía *Odds Ratio* 7,4 (2,7 - 20,3) y el tratamiento con insulina *Odds Ratio* 9,7 (6,5 - 14,5) (Tabla 1).

En cuanto a los valores de exámenes y otras mediciones de los casos y controles, estos se pueden analizar en la Tabla 2. Existe diferencia significativa entre casos y controles en valores de colesterol HDL, creatinina, glicemia, hematocrito, HbA1c, hemoglucostest, microalbuminuria, nitrógeno ureico, proteinuria, presión arterial sistólica, T4, urea, y velocidad de filtración glomerular (Tabla 2).

El análisis bivariado se observa en la Tabla 3. Las variables tratamiento con insulina, neuropatía, microalbuminuria muestran que es más probable que se produzca RD cuándo estas variables actúan en conjunto ($p < 0,05$). El modelo de regresión logística obtenido al analizar el comportamiento conjunto de las variables indica que la mayor probabilidad de presentar retinopatía se produce cuando no están presentes accidente vascular encefálico ni enfermedad renal crónica, pero si todas las otras enfermedades, lo anterior con una probabilidad de 98,3%.

Tabla1. Composición población estudio y factores de riesgo asociados a retinopatía diabética

Variable	Categoría	Casos n (%)	Control n (%)	Odds Ratio (I.C. 95%)	p
Rango etario	40 -50	11 (5,6)	30 (7,7)		0,168 ns
	50 - 60	41 (20,9)	83 (21,2)		0,471 ns
	60-70	65 (33,2)	132 (33,7)		0,451 ns
	70-80	63 (32,1)	102 (26,0)		0,063 ns
	> 80	16 (8,2)	45 (11,5)		0,095 ns
Estado nutricional	Obesidad grado I	73 (84,9)	143 (86,1)	0,9 (0,4 - 1,9)	0,786 ns
	Obesidad grado II	37 (74,0)	61 (72,6)	1,1 (0,5 - 2,4)	0,862 ns
	Obesidad grado III	10 (43,5)	40 (63,5)	0,4 (0,2 - 1,2)	0,096 ns
	Sobrepeso	63 (82,9)	125 (84,5)	0,9 (0,4 - 1,9)	0,763 ns
HTA		6 (18,2)	6 (10,9)	1,8 (0,5 - 6,2)	0,336 ns
Nefropatía		54 (28,6)	104 (26,9)	1,1 (0,7 - 1,6)	0,681 ns
IAM		16 (8,2)	15 (3,8)	2,2 (1,1 - 4,6)	0,027 s
AVE		8 (4,1)	15 (3,8)	1,1 (0,4 - 2,6)	0,885 ns
Neuropatía		17 (10,0)	5 (1,5)	7,4 (2,7 - 20,3)	0,0000092 s
Enfermedad renal crónica		36 (18,5)	28 (7,2)	2,9 (1,7 - 5,0)	0,0000377 s
Aterosclerosis		30 (15,6)	26 (6,8)	2,6 (1,5 - 4,5)	0,001 s
Antecedentes enfermedad cardiovascular		37 (19,1)	37 (9,6)	2,2 (1,4 - 3,6)	0,001 s
Concentraciones elevadas de proteína C-reactiva		55 (34,2)	94 (39,7)	0,8 (0,5 - 1,2)	0,266 ns
Microalbuminuria		26 (16,4)	16 (6,8)	2,7 (1,4 - 5,2)	0,002 s
Sedentarismo		172 (88,2)	325 (84,0)	1,4 (0,9 - 2,4)	0,173 ns
Realiza actividad física		13 (6,7)	38 (9,8)	0,7 (0,3 - 1,3)	0,217 ns
Tratamiento (uso de insulina)		123 (62,8)	58 (14,8)	9,7 (6,5 - 14,5)	P< 0,0001 s
Dislipidemia		161 (82,1)	326 (83,2)	0,9 (0,6 - 1,5)	0,757 ns
Antecedentes de tabaquismo		36 (18,8)	76 (19,6)	0,9 (0,6 - 1,5)	0,799 ns

HTA: Hipertensión arterial, IAM: Infarto agudo al miocardio, AVE: Accidente vascular encefálico.

Discusión

La prevalencia de RD en este estudio fue de 33,3% para la comuna de Puerto Montt, al comparar con estudios nacionales encontramos una prevalencia de 24,5% para la población chilena¹⁸. La diferencia encontrada en la comuna de Puerto Montt podría obedecer a un peor control de los pacientes con DM. Un factor para evidenciar esta diferencia pueden ser los valores de HbA1c de los pacientes diabéticos en control. Nuestro estudio muestra una diferencia significativa entre casos y controles, lo que evidencia un peor control

metabólico de los casos. Esto, concuerda con otros estudios que señalan que un buen control glicémico puede retrasar la aparición de RD¹⁸. Otra diferencia es la proporción de población mayor de 70 años que en nuestro estudio es de 40,3% y en el otro estudio nacional¹⁷ es de 29,7%, donde se espera que población de mayor edad tiene mayor riesgo de RD. También en relación con la edad y prevalencia de RD este estudio evidenció mayor prevalencia entre los 70 y 80 años y el grupo de menor prevalencia se encuentra en mayores de 80 años (26,2%). Este hallazgo está relacionado con que, a mayores años de evolución de la enferme-

Tabla 2. Comparación del comportamiento de las variables biológicas en los grupos casos y control

Variable	Casos		Controles		p	
	n	Media (DE)	n	Media (DE)		
Hematocrito (%)	140	39,6 (5,0)	319	41,5 (3,5)	0,000	s
Hemoglobina (g/dL)	140	13,6 (2,0)	319	14,2 (1,5)	0,004	s
Hemoglucotest (g/dL)	135	210,6 (84,8)	392	178,1 (78,8)	0,000	s
VHS (mm/H)	38	19,4 (15,7)	96	15,3 (14,2)	0,170	ns
Urea (mg/dL)	157	47,3 (24,0)	361	36,8 (11,3)	0,000	s
Ácido úrico (mg/dL)	134	4,8 (2,1)	317	4,69 (1,4)	0,767	ns
Nitrógeno ureico	76	22,0 (10,7)	167	17,1 (10,1)	0,000	s
Creatinina (mg/dL)	178	1,1 (1,0)	392	0,8 (0,4)	0,001	s
VFG (ml/min)	176	80,3 (30,2)	377	87,5 (31,3)	0,041	s
Colesterol HDL (mg/dL)	186	47,4 (14,9)	392	48,9 (11,9)	0,023	s
Colesterol LDL (mg/dL)	179	99,4 (31,4)	392	99,3 (33,4)	0,967	ns
Colesterol total (mg/dL)	187	180,4 (41,6)	392	178,3 (38,2)	0,757	ns
Triglicéridos (mg/dL)	186	166,5 (95,3)	392	150,2 (61,3)	0,269	ns
Glicemia (mg/dL)	188	176,8 (77,0)	392	141,9 (48,7)	0,000	s
Hemoglobina glicosilada (%)	183	8,4 (1,8)	392	7,0 (1,5)	0,000	s
T4 (ng/dL)	33	1,4 (0,6)	70	1,5 (1,5)	0,041	s
TSH (mUI/L)	53	5,1 (13,4)	117	4,0 (3,3)	0,547	ns
Proteinuria (mg/día)	44	84,3 (118,8)	39	22,8 (45,5)	0,000	s
Microalbuminuria (mg/dL)	125	111,7 (269,5)	390	20,5 (60,5)	0,000	s
RAC	130	144,5 (527,2)	392	23,9 (75,8)	0,000	s
PAD	196	75,6 (12,2)	392	74,2 (10,8)	0,066	ns
PAS	196	142,6 (21,6)	392	135,5(17,6)	0,000	s
IMC (Kg/m ²)	196	31,8 (4,9)	392	32,3 (5,5)	0,335	ns
Circunferencia cintura (cm)	196	104,3 (10,8)	392	103,8 (11,8)	0,688	ns

RAC, Razón albúmina creatinina en orina, PAD, presión arterial diastólica VFG, Velocidad de filtración glomerular.

Tabla 3. Análisis multivariado

Variable	Coefficientes modelo	Error estándar	Odds Ratio (I.C. 95%)	p
Tratamiento (uso de insulina)	2,321	0,220	10,2 (6,7 - 15,7)	0,000
Neuropatía	1,878	0,589	6,6 (2,1 - 20,8)	0,001
Microalbuminuria	1,050	0,401	2,9 (1,4 - 6,3)	0,009
Antecedentes enfermedad cardiovascular	0,888	0,343	2,5 (1,3 - 4,8)	0,010
AVE	-1,220	0,608	0,3 (0,1 - 1,0)	0,045
Enfermedad renal crónica	0,622	0,328	1,9 (1 - 3,6)	0,058
Estado nutricional (obesidad)	-0,387	0,216	0,7 (0,5 - 1,1)	0,074
Dislipidemia	-0,480	0,276	0,7 (0,4 - 1,1)	0,082
Constante	-1,204	0,275		0,000

dad, mayor es la prevalencia de RD¹⁹. En cuanto a la menor prevalencia de retinopatía en los mayores de 80 años probablemente esté determinada por la mayor mortalidad de este grupo etario. Al analizar la prevalencia de RD entre los diferentes grupos etarios no existe diferencia significativa ($p = 0,780$). A pesar de que se entiende que a más años de diabetes condicionan la aparición de retinopatía¹⁷ en este grupo no existen diferencias, lo cual se puede explicar por la severidad de la enfermedad, el mal control o por edad precoz de diagnóstico de DM. En este sentido, se ha demostrado que una edad precoz de diagnóstico de DM está relacionada con mayor mortalidad y complicaciones vasculares y desarrollo de RD²⁰. Otra razón es que se ha descrito recientemente la influencia de determinantes genéticos para complicaciones de la DM²¹.

Dentro de los antecedentes que se asocian con mayor prevalencia de RD, encontramos el antecedente de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal, hallazgos que también se han descrito en otros estudios²². En cuanto al uso de insulina, su uso es más prevalente en el grupo de casos que controles, es importante ya que se ha demostrado que la introducción tardía del uso de insulina en pacientes que lo requieren se asocia más con el desarrollo de RD en pacientes con DM tipo 2²³. Estos factores se presentan con diferencias estadísticamente significativas para el grupo de casos en relación con los controles y hablan fundamentalmente de daño ya establecido de órgano blanco y, en caso del uso de insulina, de evolución de la enfermedad de difícil manejo.

En la misma línea, se observó diferencia significativa para creatinina, glicemia, hematocrito HbA1c, microalbuminuria, nitrógeno ureico, proteinuria, presión arterial sistólica, T4, urea, velocidad de filtración glomerular y colesterol HDL. La presencia de daño renal se asocia a aumento en los niveles de creatinina y nitrógeno ureico, proteinuria, microalbuminuria y anemia, por lo que podemos hipotetizar de que el daño en la microcirculación renal se correlaciona con daño microvascular a nivel retinal²⁴. La correlación entre mayores valores de presión arterial y mayor progresión de RD ya se ha establecido en la literatura y fue observado también en este estudio. Es importante la relación entre colesterol HDL y RD dado que hay estudios que encontraron correlación positiva²⁵ y otros que no lo encontraron²⁶.

Con respecto a los niveles de tiroxina (T4), se ha descrito asociación entre DM tipo 2 e hipotiroidismo subclínico²⁷ así como hipotiroidismo subclínico y RD²⁸. Sin embargo, existen estudios que no encontraron correlación hipotiroidismo y complicaciones microvasculares²⁹.

Tal como señala la literatura, la HbA1c es un indicador bastante certero del control metabólico de pacientes diabéticos³⁰ siendo la meta de control < 7 mg/dl. En Chile, los datos de 2018 muestran que de los pacientes diabéticos en control un 17,7%³¹ tiene HbA1c < 9 mg/dl. En este estudio, de los casos un 32,7% tenía una HbA1c mayor de 9 mg/dl en tanto que sólo 9,7% los controles tenían el mismo valor. Ello muestra que los casos, que han desarrollado RD tienen peor control metabólico que los controles.

El análisis multivariado muestra la importancia de la asociación de variables conocidas que influyen en la aparición de RD. Por ello, el control de los pacientes diabéticos debe considerar el control de todos los factores que hacen progresar la enfermedad para la aparición de complicaciones como la RD.

La principal fortaleza de este estudio es que muestra la prevalencia de RD y sus factores relacionados en la comuna de Puerto Montt, lo que nos permite mostrar la realidad de un problema de salud pública con rápida progresión. Nuevos estudios deben explorar la causa de alta prevalencia de retinopatía y de hemoglobina glicosilada en la comuna de Puerto Montt.

Conclusiones

La prevalencia de RD que presentó este estudio de casos y controles es superior a la nacional. El porcentaje de pacientes diabéticos en control en la comuna de Puerto Montt con HbA1c < 9 mg/dl también es superior al nacional. Los casos muestran diferencia significativa con los controles en HbA1c, presión arterial sistólica, colesterol HDL y uso de insulina en consistencia con lo que muestra la evidencia.

Referencias

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751

- population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1513-30.
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (2): e144-60.
 3. Organización Mundial de la Salud. Instrumento para la evaluación de los sistemas de atención a la diabetes y a la retinopatía diabética. 2015. Disponible en https://www.who.int/blindness/publications/TADDS_ES.pdf
 4. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014; 4 (2): e004015.
 5. 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; 35 (3): 556-64.
 6. Alfonso-Muñoz EA, Burggraaf-Sánchez de Las Matas R, Mataix Boronat J, Molina Martín JC, Desco C. Role of Oral Antioxidant Supplementation in the Current Management of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4020. doi: 10.3390/ijms22084020. PMID: 33924714; PMCID: PMC8069935.
 7. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19236. doi: 10.1097/MD.00000000000019236. PMID: 32118727; PMCID: PMC7478682.
 8. 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.
 9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366 (9500): 1849-61.
 10. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14 (4): 179-83.
 11. Knickelbein JE, Abbott AB, Chew EY. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016; 16 (10): 90.
 12. Ministerio de Salud Chile. Encuesta nacional de salud 2009-2010. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
 13. Ministerio de Salud. Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de salud 2016-2017. Primeros resultados. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
 14. Abuaud S, Guzmán P, Urzúa C. Prevalencia de retinopatía diabética y edema macular en población diabética del CESFAM Cordillera Andina de Los Andes. *Rev Chil Salud Pública [En línea]* 2014; 18: 1.
 15. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadística e información en Salud. Manual Series REM 2019-2020. Versión 1.0, 2019. Disponible en <https://certif.ssmso.cl/manual-series-rem-2019-2020/>
 16. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110 (9): 1677-82.
 17. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev Med Chile* 2017; 145 (5): 564-71. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000500002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000500002> [citado 2021].
 18. Zhang B, Zhang B, Zhou Z, et al. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2021; 21: 82. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00737-2>
 19. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (9): e19236.
 20. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021; 64 (2): 275-87. doi: 10.1007/s00125-020-05319-w. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33313987; PMCID: PMC7801294.
 21. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (7): 377-90.
 22. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019; 62 (1): 3-16
 23. Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska MM, Szychli ska M, Bandurska-Stankiewicz E. Differences in Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type 1 and

- Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56 (4): 177.
24. Farrah TE, Dhillon B, Keane PA, Webb DJ, Dhaun N. The eye, the kidney, and cardiovascular disease: old concepts, better tools, and new horizons. *Kidney Int*. 2020; 98 (2): 323-42.
 25. Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (5): 503-10.
 26. Yang JY, Kim NK, Lee YJ, Noh JH, Kim DJ, Ko KS, et al. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy in a Korean adult population: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 102 (3): 218-24.
 27. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 13; 10 (8): e0135233.
 28. Kim BY, Kim CH, Jung CH, Mok JO, Suh KI, Kang SK. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011; 58 (12): 1065-70.
 29. Johnson L, Rayner B. A cross-sectional cohort study with microvascular complications in patients with type 2 diabetes with and without hypothyroidism. *Cardiovasc J Afr*. 2020; 31 (1): 5-8.
 30. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 416-26.
 31. Ministerio de Salud Chile. Departamento de estadística e información en Salud. Manual Series REM 2018 Sección A.