Retinopatia diabètica com a predictor de morbimortalitat cardiovascular en DM2

Dr. Joan Barrot de la Puente
CAP Jordi Nadal, Salt (Girona)

Actualització en DIABETIS en Atenció Primària
GEDAPS-redGDPS

4a
JORNADA

Temario:

- El ojo del paciente con DM , “la ventana del alma” ……
- La RD es un complicación **microangiopática** y **neurodegenerativa**
- ¿Oftalmólogos en la primera línea del **diagnóstico neurológico**?
- RD (ecap) relación con complicaciones macrovasculares y mortalidad
- Mensajes para llevar a casa

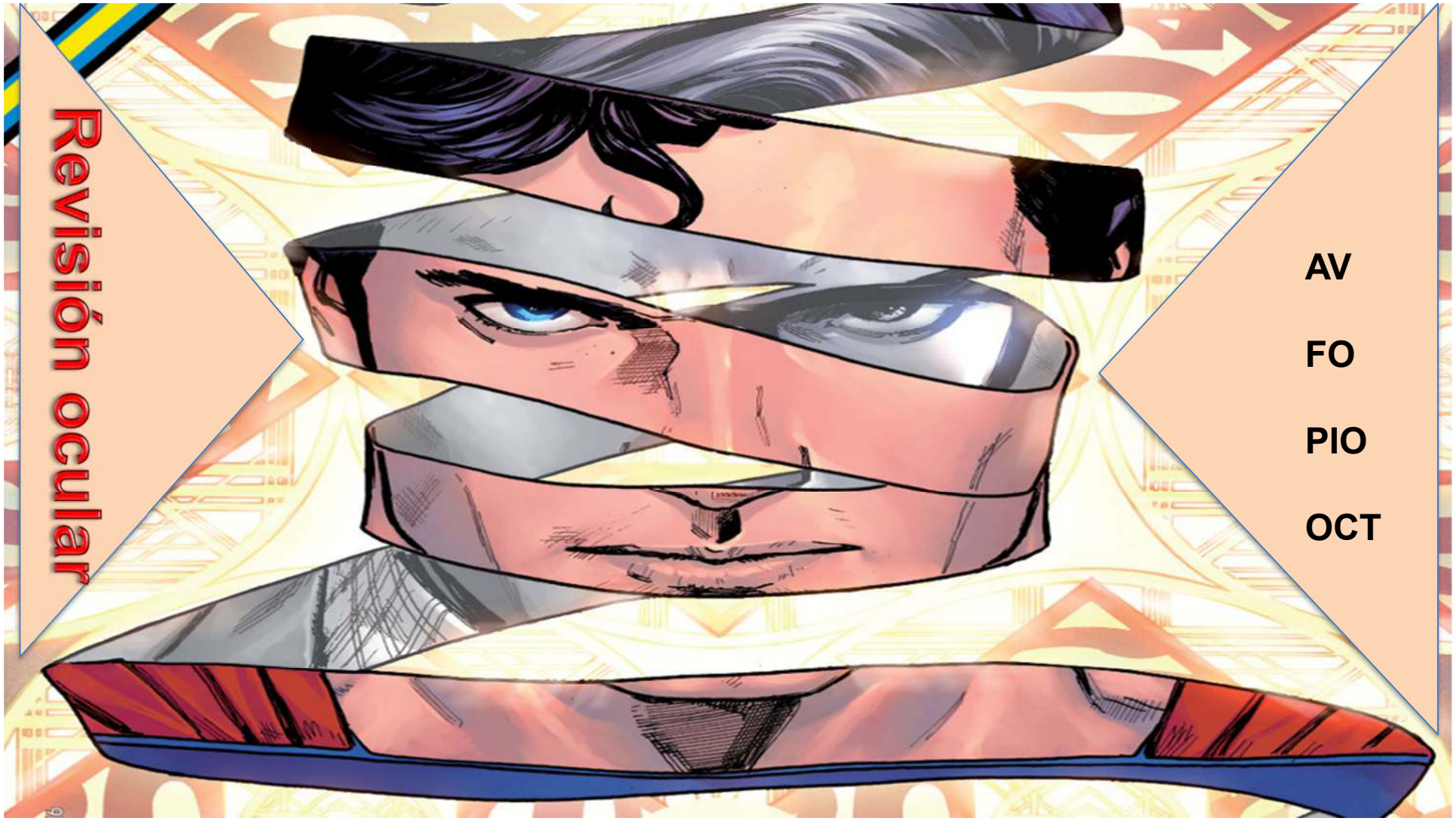
Temario:

- El ojo del paciente con DM , “la ventana del alma” ……
- La RD es un complicación **microangiopática** y **neurodegenerativa**
- ¿Oftalmólogos en la primera línea del **diagnóstico neurológico**?
- RD (ecap) relación con complicaciones macrovasculares y mortalidad
- Mensajes para llevar a casa

ventana al alma

ventana hacia el cerebro

Revisión ocular



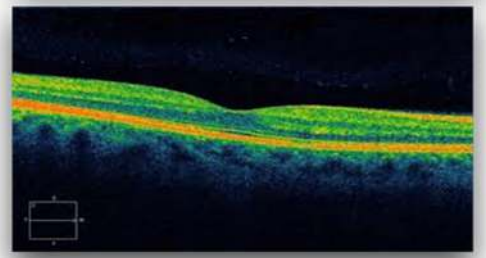
AV

FO

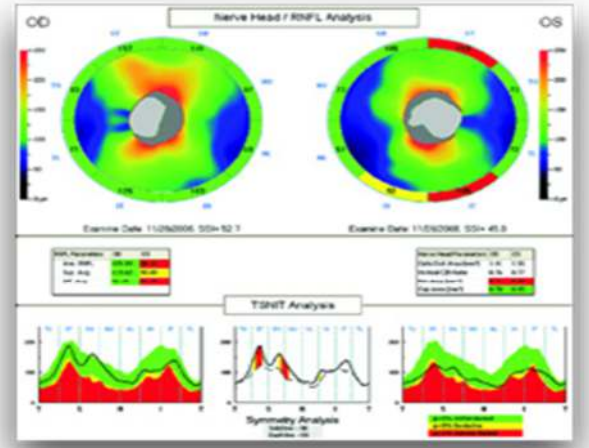
PIO

OCT

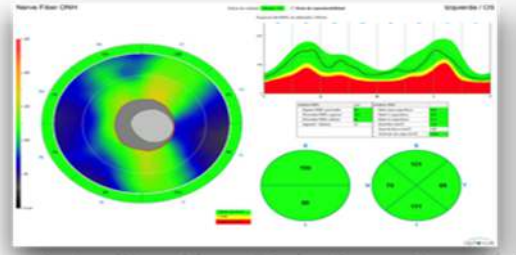
Fondo de ojo (CNM).1



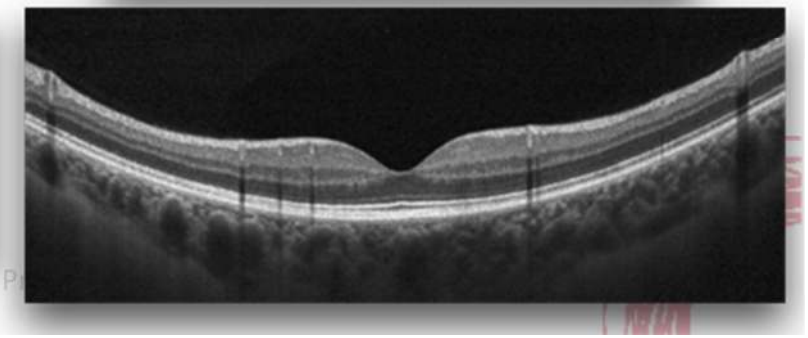
OCT retina



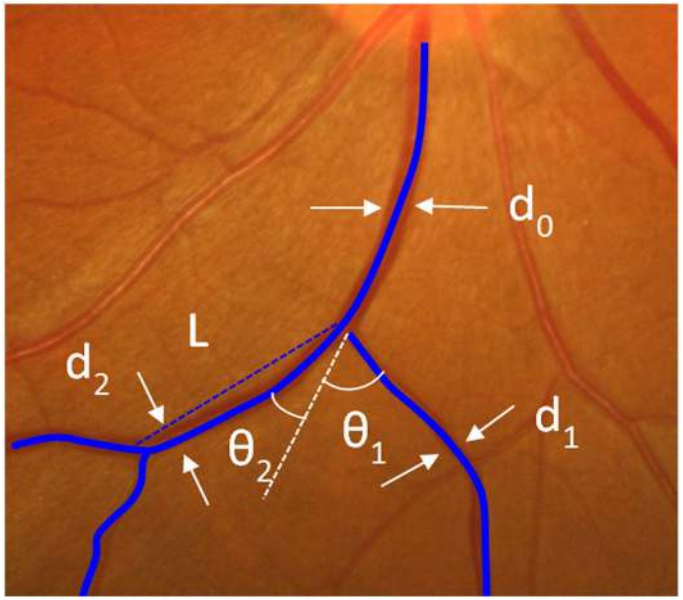
OCT nervio óptic

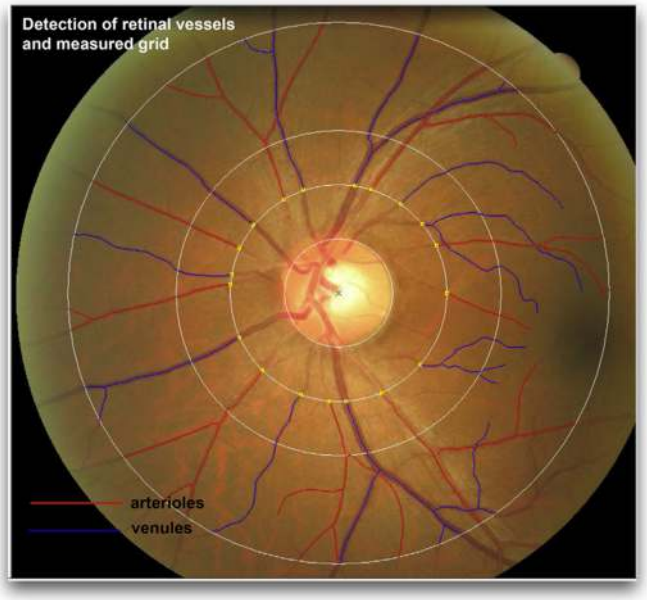


Fondo de ojo (CNM).2



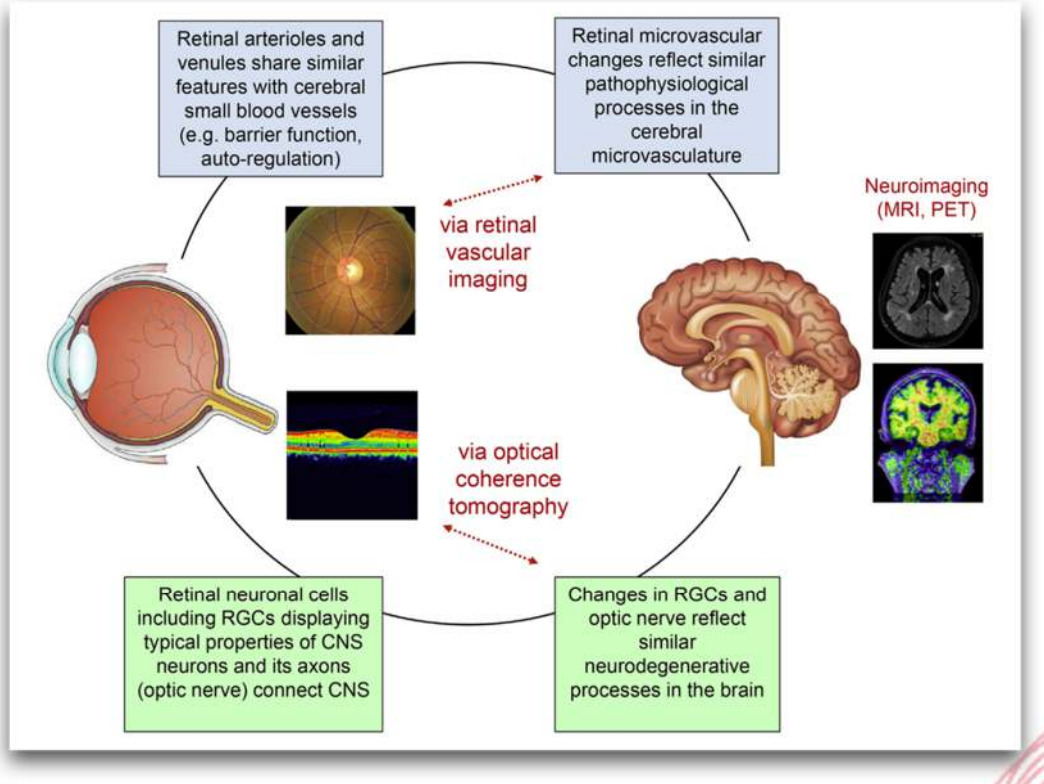
Medidas del calibre vascular (DA, DV , AVR) y parámetros de la red (tortuositdad , demensión fractal, ramas)



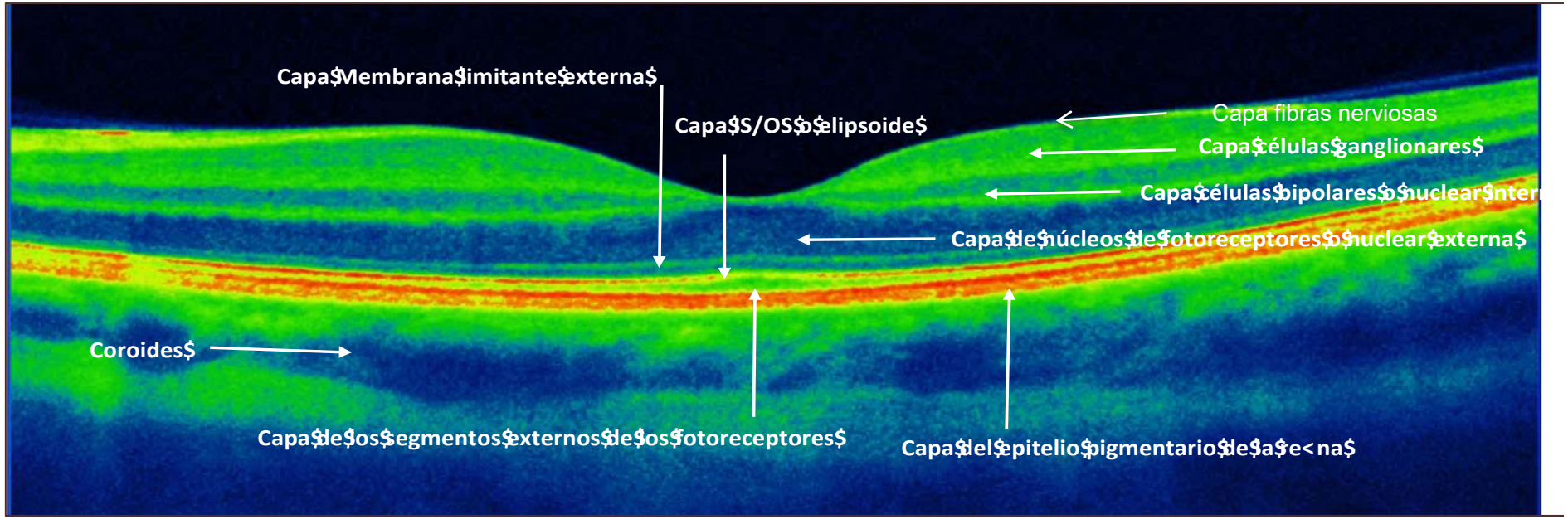


- Las manifestaciones vasculares retinianas reflejan un rango de respuestas fisiopatológicas subclínicas a la hiperglucemia, hipertensión, inflamación, hipoxia y disfunción endotelial, y pueden **predecir no solo diferentes complicaciones microvasculares de la DM,** sino también **AVC y enfermedad coronaria**.

- Durante el desarrollo embrionario, la **retina y el nervio óptico** se desarrollan como una extensión directa del diencéfalo.
- Los componentes de la retina, como la **microcirculación y los axones** de las células ganglionares de la retina, se pueden visualizar de forma no invasiva ; FO y OCT.
- La circulación microvascular de la retina comparten características similares con los vasos sanguíneos cerebrales .



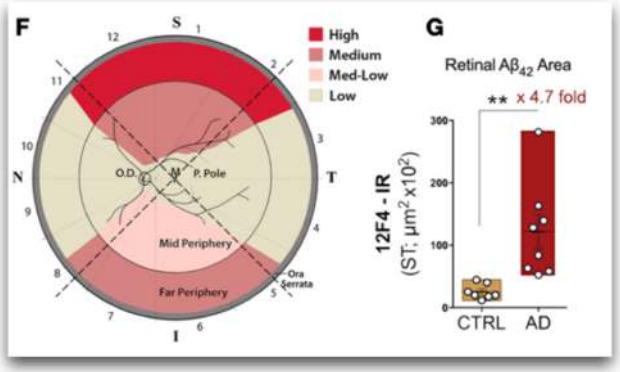
Cheung, C.Y. Progress in Retinal and Eye Research (2016),

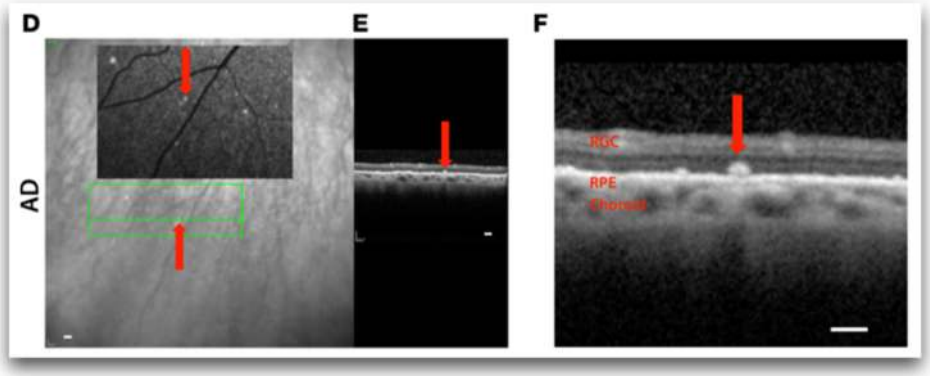


- Los componentes de la retina, como la microcirculación y los axones de las células ganglionares de la retina, se pueden visualizar de forma no invasiva ; FO y OCT.
- Durante el desarrollo embrionario, la **retina y el nervio óptico** se desarrollan como una extensión directa del diencéfalo.
- La circulación microvascular comparten características similares con los vasos sanguíneos cerebrales .

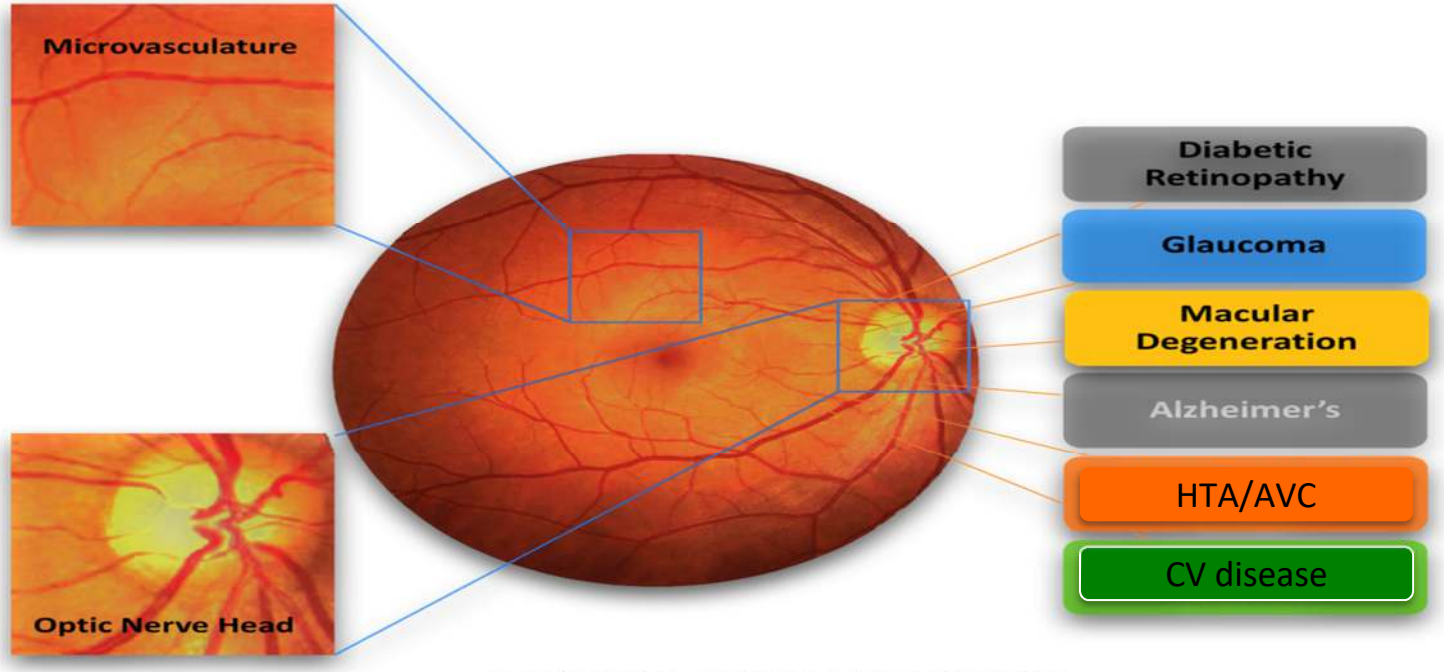
- La medición del grosor de la **capa de fibra nerviosa de** la retina (RNFL) para identificar a las personas con mayor riesgo de **deterioro cognitivo**.
- Un RNFL más delgado está asociado con una **peor función cognitiva** en individuos sin una enfermedad neurodegenerativa, así como con una mayor probabilidad de **deterioro cognitivo futuro**. Esta observación preclínica tiene implicaciones para futuras investigaciones, prevención y tratamiento de la demencia *(JAMA Neurol. 2018;75(10):1198-1205)*.
- La RNFL fue más delgada entre las personas con **E. Alzheimer temprana** vs. controles sanos y de igual edad . (Neurosci Lett. 2007; 420: 97-99). Hallazgos similares en **la E. Parkinson** (Brain. 2016; 139: 2827-2843) y en la **demencia con cuerpos de Lewy** (J Alzheimers Dis. 2013; 34: 659-664).

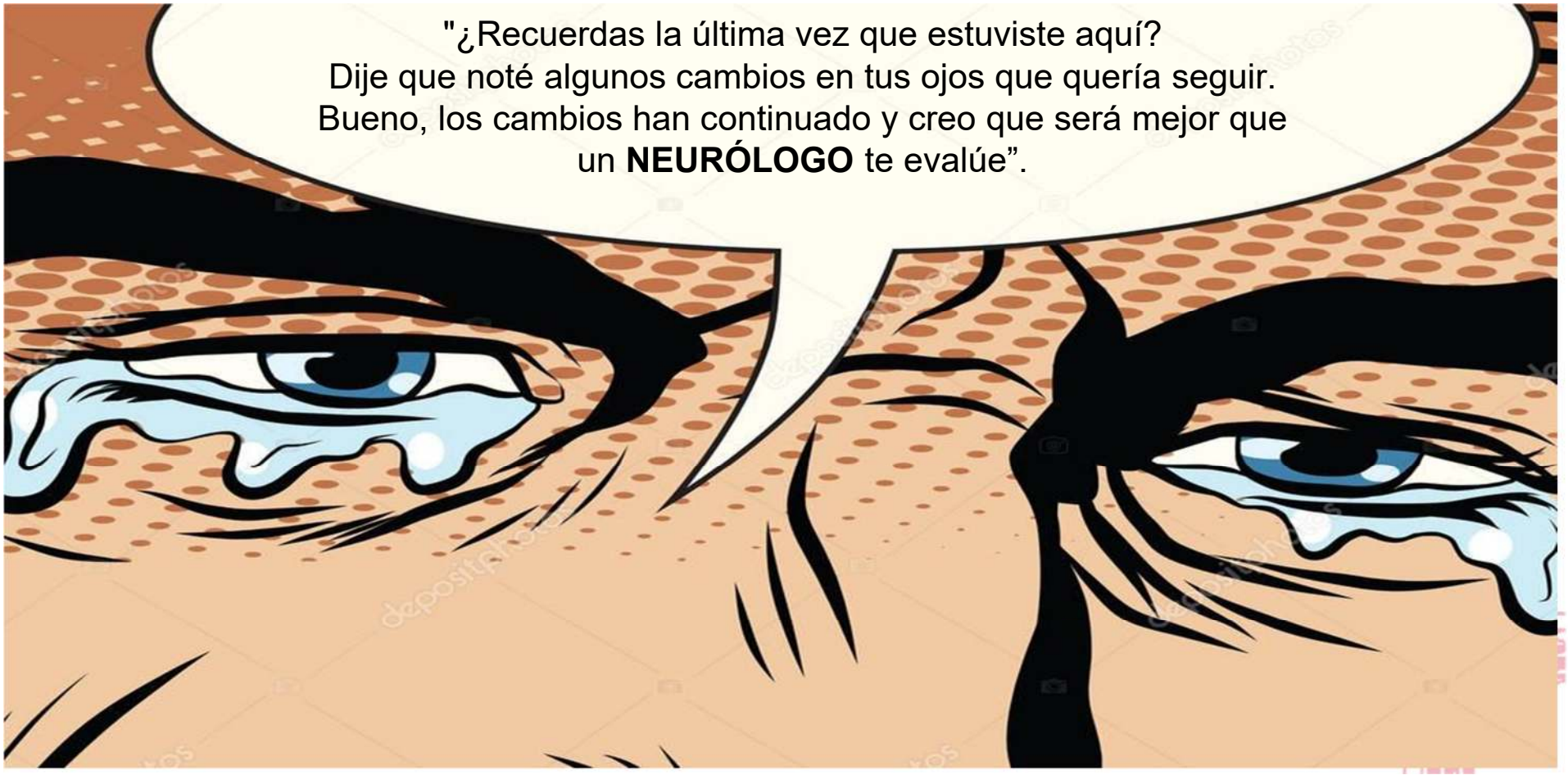
- Los pacientes con E.Alzheimer exhiben una gran cantidad de patologías retinianas, incluyendo depósitos de proteína, amiloide β (Aβ). Yoronyo. JCI Insight. 2017;2(16):e93621.





En los últimos años, dichos hallazgos oculares se han relacionado cada vez más con trastornos neurológicos, como la **enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington y la demencia frontotemporal**…




"¿Recuerdas la última vez que estuviste aquí?
Dije que noté algunos cambios en tus ojos que quería seguir.
Bueno, los cambios han continuado y creo que será mejor que
un **NEURÓLOGO** te evalúe".

Temario:

- El ojo del paciente con DM , “la ventana del alma” ……
- La RD es un complicación **microangiopática** y **neurodegenerativa**
- ¿Oftalmólogos en la primera línea del **diagnóstico neurológico**?
- RD (ecap) relación con complicaciones macrovasculares y mortalidad
- Mensajes para llevar a casa

Prediction of risk of DR for all-cause mortality, stroke and heart failure. Evidence from epidemiological observational studies

25 estudios (19 mortalidad, 5 AVC y 3 IC). n 142.625

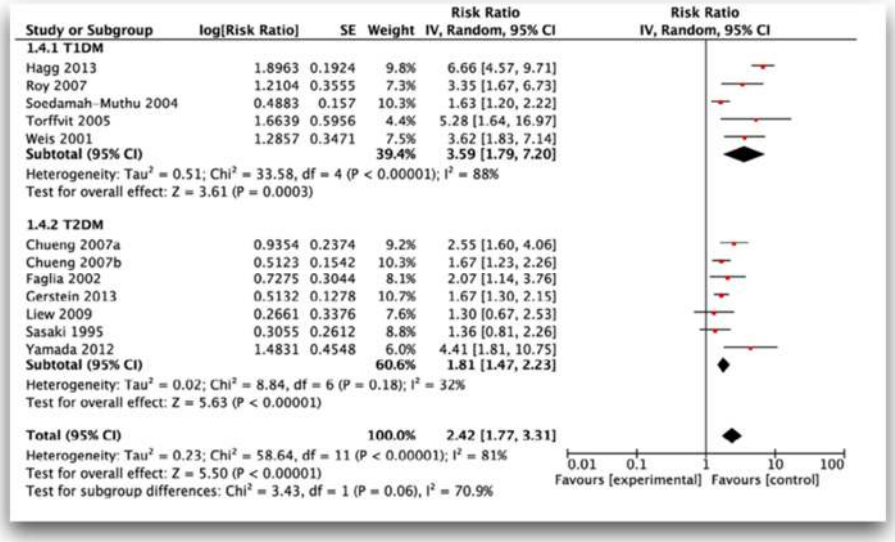
Mortalidad por todas las causas	**RD vs no RD , RR 2,33 (1,92–2,81)** **DM2 , RR 2,25 (1,91–2,65) y DM1 , RR 2,68 (1,34–5,36).** **no RDP, un RR 1,38 (1,11–1,70), la RDP, un RR 2,32 (1,75–3,06).**
AVC	**RR 1,74 (1,35–2,24)**
Insuficiencia cardíaca	RR 2,24 (0,98–5,14) P=0,056

Dev Medicine (2017) 96:3(e5894)

Prospective Association between DR and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies

13 estudios (n 17.611 DM sin ECV).

La DR un riesgo de ECV , **RR 2,42 (1,77-3,31) en DM** .



Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
1.4.1 T1DM				
Hagg 2013	1.8963	0.1924	9.8%	6.66 [4.57, 9.71]
Roy 2007	1.2104	0.3555	7.3%	3.35 [1.67, 6.73]
Soedamah-Muthu 2004	0.4883	0.157	10.3%	1.63 [1.20, 2.22]
Torffvit 2005	1.6639	0.5956	4.4%	5.28 [1.64, 16.97]
Weis 2001	1.2857	0.3471	7.5%	3.62 [1.83, 7.14]
Subtotal (95% CI)			**39.4%**	**3.59 [1.79, 7.20]**
Heterogeneity: Tau² = 0.51; Chi² = 33.58, df = 4 (P < 0.00001); I² = 88%				
Test for overall effect: Z = 3.61 (P = 0.0003)				
1.4.2 T2DM				
Chueng 2007a	0.9354	0.2374	9.2%	2.55 [1.60, 4.06]
Chueng 2007b	0.5123	0.1542	10.3%	1.67 [1.23, 2.26]
Faglia 2002	0.7275	0.3044	8.1%	2.07 [1.14, 3.76]
Gerstein 2013	0.5132	0.1278	10.7%	1.67 [1.30, 2.15]
Liew 2009	0.2661	0.3376	7.6%	1.30 [0.67, 2.53]
Sasaki 1995	0.3055	0.2612	8.8%	1.36 [0.81, 2.26]
Yamada 2012	1.4831	0.4548	6.0%	4.41 [1.81, 10.75]
Subtotal (95% CI)			**60.6%**	**1.81 [1.47, 2.23]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 8.84, df = 6 (P = 0.18); I² = 32%				
Test for overall effect: Z = 5.63 (P < 0.00001)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**2.42 [1.77, 3.31]**
Heterogeneity: Tau² = 0.23; Chi² = 58.64, df = 11 (P < 0.00001); I² = 81%				
Test for overall effect: Z = 5.50 (P < 0.00001)				
Test for subgroup differences: Chi² = 3.43, df = 1 (P = 0.06), I² = 70.9%				

RR 3,59 (1,79-7,20) en DM1 *heterogeneidad (PA factor destacado)*

RR 1,81 (1,47-2,23) en DM2.

Yawei Guo .J Stroke Cerebrovasc Disease 2016

Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review.

70 estudios,
Relación **RD/severidad y c. microvasculares**: **NEFROPATÍA**

- Predictor d'albuminuria i ↓FGe. Progresión RDNP a RDP
- Relación neuropatía autonómica periférica y central

Relación **RD y macrovascular**:

- **AVC** (hemorágico/isquémico)
- CV (aterosclerosis, eventos CV, enfermedad coronaria , y periférica (**RDP** …..ulcera pie, amputación , EAP)
- Íntima media

Pearce. Diabetes Obes Metab. 2019 ;21(3):467-478

DR and cerebrovascular complications

Study population	Variable independent	Variable dependent	HH(95% IC)
Petitti DM1&DM2	RD	AVC isquémico	RR 4,00 (1,0-14,5)
Cheung 2007 DM1&DM2	RD	AVC isquémico	RR 2,34 (1,13-4,86
Kawasaki 2013 DM2	RD leve-moderada	AVC	RR 1,69 (1,03-2,80)
Hankey DM2	Historia de RD	AVC isquémico	RR 1,82 (1,08-3,07)
Cheung 2010 DM1&DM2	RD	Incidencia infarto cerebral Incidncia infarto lacunar	RR 7,35 (1,72-31,34) RR 7,35(1,23-23,03)
Lip DM1&DM2	RD	AVC /tromboembolismo	RR 1,21 (0,80-1,84)
Chou DM1&DM2	RD	AVC isquémico	RR 1,11 (0,95-1,30)

Pearce. Diabetes Obes Metab. 2019 ;21(3):467-478

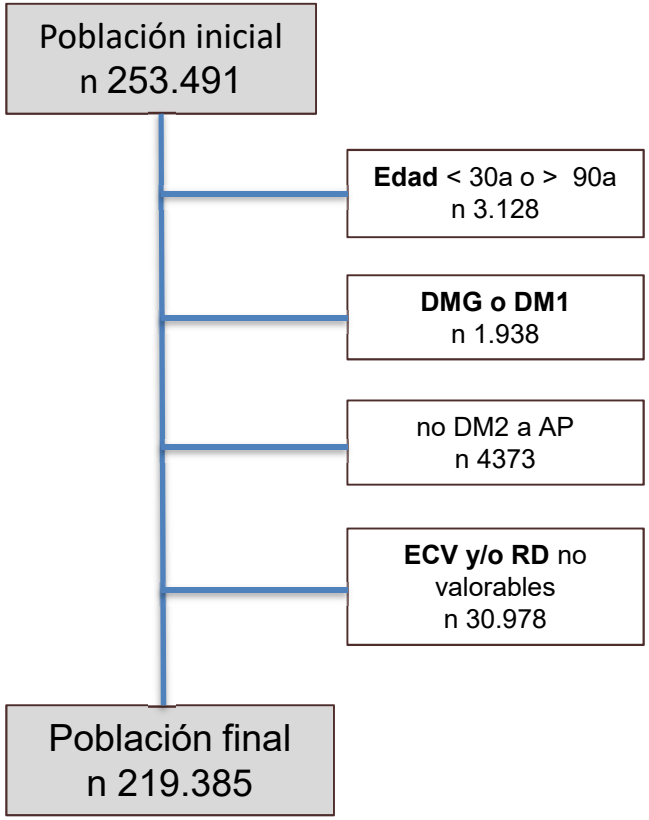
DR and cardiovascular complications (DM2)

Study population	Variable independent	Variable dependent	HH(95% IC)
Kawasaky 2013	RDNP leve RDNP leve-moderada	Enfermedad coronaria Enfermedad coronaria Cualquier ECV	**RR 1,62 (1,02-2,58)** **RR 1,69 (1,09-2,63)** **RR 1,92 (1,33-2,75)**
Gimeno-Orna	RDNP RDP	Incidencia ECV	**RR 1,61 (1,202,60)** **RR 2,95 (1,10-3,56)**
Targher	RD RDP	Incidencia ECV	**H: RR 1,61 (1,20-2,60)** **M: RR 1,67 (1,30-2,80)** **H: RR 3,75 (2,00-7,40)** **M: RR 3,81 (2,207,30)**
Park	RD	ECV	**RR 2,39 (1,63-3,51)**
Cheung 2007	Cualquier RD RDNPleve-moderada RDNP severa RDNP severa	Incidencia enfermedad coronaria Enf. Coronaria fatal	**RR 1,99 (1,33-3,00)** **RR 1,91 (1,18-3,08)** **RR 1,89 (1,22-2,92)** **RR 2,57 (1,25-5,27)** **RR 5,38 (1,54-18,82)**
Juutilinen DM2	RD RDP	Mortalidad ECV Mortalidad coronaria Mortalidad ECV Mortalidad coronaria	**RR 1,52 (1,15-1,99)** **RR 1,47 (1,06-2,02)** **RR 3,43 (2,01-5,85)** **RR 3,45 (1,87-6,36)**
Kramer 2011	RD	Todas las causas de Mortalidad	**RR 2,41 (1,87-3,10)**

Pearce. Diabetes Obes Metab. 2019 ;21(3):467-478

Actualització en Diabetis en Atenció Primària

1. Flow chart


Población inicial
n 253.491
Edad < 30a o > 90a
n 3.128
DMG o DM1
n 1.938
no DM2 a AP
n 4373
ECV y/o RD no valorables
n 30.978
Población final
n 219.385

2.1 Descripción basal

	Total n 219.385	Normal n 196.983	Patológico n 22.402	*p*
Sexo:				
M	97.105 (44,3%)	86.999 (44,2%)	10.106 (45,1%)	0,007
H	122.280 (55,7%)	109.984 (55,8%)	12.296 (54,9%)	
Edad (años)	64,6 (11,6)	64,4 (11,5)	67,0 (11,6)	< 0,001
Tabaco:				
No fumador	119.805 (57,2%)	106.918 (56,9%)	12.887 (60,2%)	< 0,001
Exfumador	30.977 (14,8%)	28.227 (15,0%)	2.750 (12,9%)	
Fumador	58.602 (28,0%)	52.839 (28,1%)	5.763 (26,9%)	
Años de evolución DM	5,18 (5,27)	4,84 (4,95)	8,10 (6,81)	
< 5	125.131 (58,5%)	116.997 (60,9%)	8.134 (36,9%)	
5-10	55.679 (26,0%)	48.847 (25,4%)	6.832 (31,0%)	
10-15	23.035 (10,8%)	18.759 (9,77%)	4.276 (19,4%)	
15-20	6.720 (3,14%)	5.036 (2,62%)	1.684 (7,64%)	
> 20	3.512 (1,64%)	2.391 (1,25%)	1.121 (5,08%)	
Peso	80,8 (15,9)	81,0 (15,9)	78,8 (15,5)	< 0,001
IMC				< 0,001
< 24,9	17.260 (10,7%)	15.108 (10,5%)	2.152 (13,3%)	< 0,001
24,9-29,9	62.190 (38,75)	55.710 (38,6%)	6.480 (40,1%)	
29,9-34,9	51.906 (32,3%)	47.068 (32,6%)	4.838 (29,9%)	
34,9-39,9	20.583 (12,8%)	18.726 (13,0%)	1.857 (11,5%)	
> 39,9	8.723 (5,43%)	7.885 (5,56%)	838 (5,18%)	
Colesterol Total	198 (40,3)	198 (40,1)	192 841,5)	< 0,001
HDL-colesterol	49,0 (12,8)	49,0 (12,8)	49,5 (13,4)	< 0,001
LDL-colesterol	117 (33,8)	118 (33,7)	112 (34,4)	< 0,001
< 100	52.352 (31,6%)	46.022 (30,9%)	6.330 (37,9%)	< 0,001
100-190	109.555 (66,1%)	99.560 (66,8%)	9.995 (59,9%)	
> 190	3.810 (2,30%)	3.438 (2,31%)	372 (2,23%)	
Triglicéridos	168 (122)	169 (123)	160 (112)	< 0,001
Glucemia	148 (49,5)	147 (48,0)	159 (60,5)	< 0,001
PAS	134 (14,8)	134 (14,5)	137 (16,3)	< 0,001
PAD	77,1 (9,59)	77,3 (9,51)	76,0 (10,2)	< 0,001
Presión Pulso (PAS-PAD)				< 0,001
Frecuencia Cardíaca	76,5 (12,3)	76,4 (12,2)	77,4 (12,4)	< 0,001

2. 2 Descripción basal

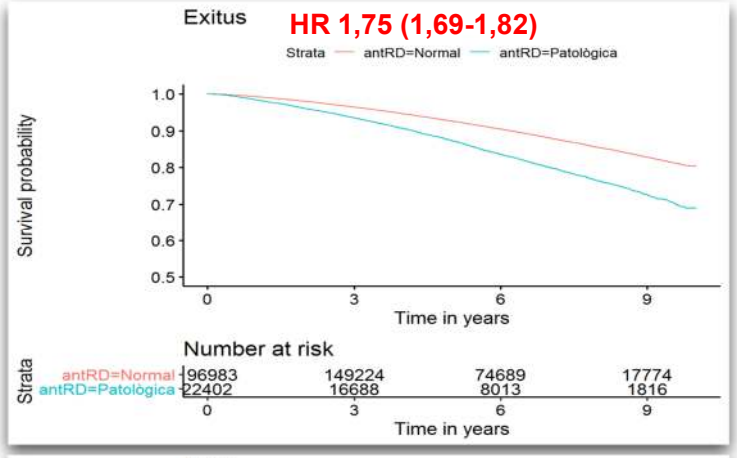
	Total n 219.385	Normal n 196.983	Patológico n 22.402	*p*
FG (CKD-EPI)	78,0 (20,1)	78,8 (19,7)	70,9 (22,4)	
< 30	220 (1,47%)	157 (1,17%)	63 (4,15%)	< 0,001
30-45	797 (5,32%)	654 (4,86%)	143 (9,42%)	
45-60	1.994 (13,3%)	1.709 (12,7%)	285 (18,8%)	
> 60	11.974 (79,9%)	10.947 (81,3%)	1.027 (67,7%)	
FG (MDRD)	54,8 (8,13)	55,2 (7,75)	52,0 (10,1)	
< 30	641 (1,95%)	471 (1,62%)	179 (4,45%)	< 0,001
30-45	3.534 (10,8%)	2.847 (9,82%)	687 (18,0%)	
45-60	12.375 (37,7%)	10.812 (37,3%)	1.563 (40,9%)	
> 60	16.261 (49,6%)	16.623 (13,5%)	1.299 (36,6%)	
Albúmina	29,0 (114)	26,2 (102)	53,2 (184)	
< 30	65.396 (85,5%)	59.115 (86,1%)	6.281 (76,6%)	< 0,001
30-300	10.252 (13,3%)	8.632 (12,6%)	1.619 (19,7%)	< 0,001
> 300	1.245 (1,62%)	942 (1,37%)	303 (3,69%)	
CAC	32,9 (131)	28,9 (114)	67,5 (226)	< 0,001
Nerfropatía FG < 60 o CAC ≥ 30	31.584 (14,4%)	26.623 (13,5%)	4.961 (22,1%)	< 0,001
Creatinina	0,89 (0,29)	0,89 (0,27)	0,94 (0,40)	< 0,001
HbA1c	7,18 (1,53)	7,12 (1,49)	7,76 (1,75)	
< 6,5%	34.319 (19,3%)	32.067 (20,0%)	2.252 (12,5%)	< 0,001
6,5-7	71.599 (40,1%)	66.177 (41,3%)	5.322 (29,5%)	
7-8	36.477 (20,5%)	32.210 (20,1%)	4.267 (23,6%)	< 0,01
8-9	16.292 (9,14%)	13.661 (8,53%)	2.631 (14,6%)	
9-10	8.604 (4,83%)	7.024 (4,39%)	1.580 (8,74%)	
>10	11.042 (6,20%)	9.023 (5,63%)	2.019 (11,2%)	
Comorbilidades (HTA o DISL)	158.585 (72,3%)	141.752 (72,0%)	16.833 (75,1%)	<0,001
HTA	9.995 (4,59%)	8.614 (4,40%)	1.381 (6,19%)	< 0,001
Antihipertensivos	131.967 (60,2%)	117.143 (59,5%)	14.824 (66,2%)	< 0,001
Antiagregantes	52.396 (23,9%)	44.581 (22,6%)	7.815 (34,9%)	< 0,001
Antidiabéticos	160.166 (73,0%)	141.309 (71,9%)	18.857 (84,2%)	< 0,001
Hipolipemiantes	103.059 (47,0%)	92.143 (46,8%)	10.916 (48,7%)	< 0,001

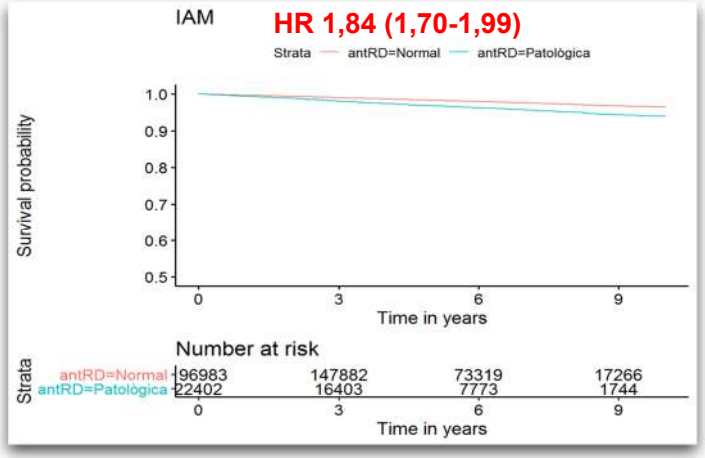
3. Incidencias

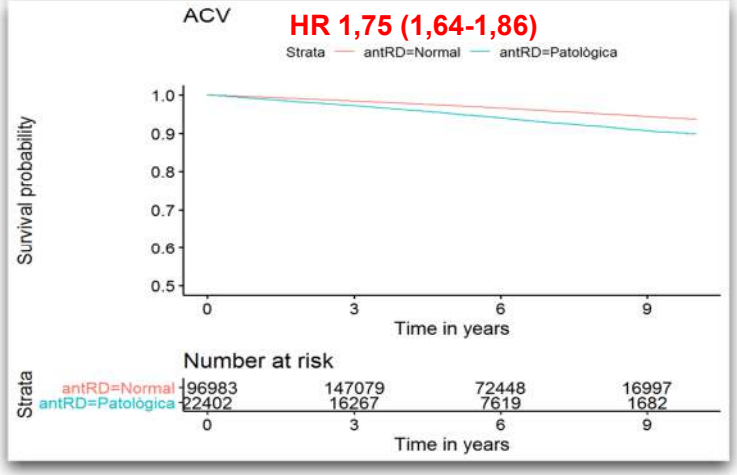
	Paciente /año	Tiempo seguimiento	Eventos	Incidencia (1.000 pacientes / año)	Incidencia Acumulada (1.000 pacientes /año)
Mortalidad	1.276.384	5,153	20.891	21,32	1,09
IAM	1.260.243	5,099	4.225	4,58	0,23
AVC	1.252.715	5,067	7.060	7,09	0,35
AIT	1.265.305	5,111	3.066	2,97	0,15

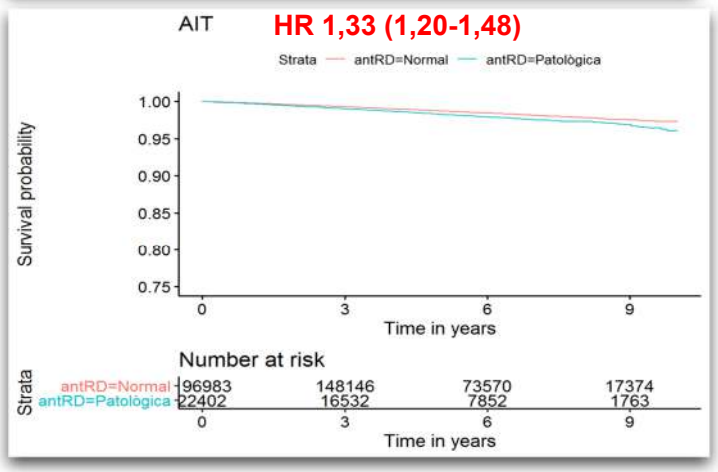
3. Relación macrovascular y RD, ajustado

	HR	Ajustado RD, sexo, edad, IMC, tabaco, t. evolución , HbA1c	p.ratio
Mortalidad	**1,75 (1,69-1,82)**	**1,46 (1,40-1,53)**	*< 0,001*
IAM	**1,84 (1,70-1,99)**	**1,53 (1,40-1,66)**	*< 0,001*
AVC	**1,75 (1,64-1,86)**	**1,39 (1,29-1,50)**	*< 0,001*
TIA	**1,33 (1,20-1,48)**	**1,14 (1,02-1,29)**	*< 0,001*


Exitus
HR 1,75 (1,69-1,82)
Strata antRD=Normal antRD=Patològica
Survival probability
1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5
0 3 6 9
Time in years
Number at risk
Strata
antRD=Normal 96983 149224 74689 17774
antRD=Patològica 22402 16688 8013 1816
0 3 6 9
Time in years


IAM
HR 1,84 (1,70-1,99)
Strata antRD=Normal antRD=Patològica
Survival probability
1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5
0 3 6 9
Time in years
Number at risk
Strata
antRD=Normal 96983 147882 73319 17266
antRD=Patològica 22402 16403 7773 1744
0 3 6 9
Time in years


ACV
HR 1,75 (1,64-1,86)
Strata antRD=Normal antRD=Patològica
Survival probability
1.0 0.9 0.8 0.7 0.6 0.5
0 3 6 9
Time in years
Number at risk
Strata
antRD=Normal 96983 147079 72448 16997
antRD=Patològica 22402 16267 7619 1682
0 3 6 9
Time in years


AIT
HR 1,33 (1,20-1,48)
Strata antRD=Normal antRD=Patològica
Survival probability
1.00 0.95 0.90 0.85 0.80 0.75
0 3 6 9
Time in years
Number at risk
Strata
antRD=Normal 96983 148146 73570 17374
antRD=Patològica 22402 16532 7852 1763
0 3 6 9
Time in years

Mensajes para llevar a casa

- Para evitar o retrasar la pérdida de visión asociada a la RD, es fundamental detectarla y tratarla lo antes posible.

- Las retinografías muestran la circulación microvascular como la cabeza del nervio óptico, lo que nos permite hacer un diagnóstico no solo de los trastornos oculares que amenazan la visión, como la **RD, DMAE y glaucoma**, pero también de trastornos sistémicos potencialmente mortales como el riesgo de **HTA, AVC, ECV** y trastornos neurológicos como **deterioro cognitivo leve e incluso E. Alzheimer**.

- La RD incrementa el riesgo de complicaciones macrovasculares y Mortalidad.

- El paciente con RD , mayor incremento de riesgo CV (FRCV)

MSD

MIRA

PLAN INTEGRAL EN PREVENCIÓN
Y MANEJO DE LA RETINOPATÍA
DIABÉTICA EN DM2

¿Has MIRAdo tu glucosilada?

Octubre – Lanzamiento Proyecto

Gràcies.