



DOI: <https://doi.org/10.46296/yc.v10i18.0900>

BIOMARCADORES RETINIANOS Y RADIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIABETES

RETINAL AND RADIOLOGIC BIOMARKERS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN DIABETES MELLITUS

González-Chocontá Héctor Ferney ¹; Guette-Pabon Daniela Zoraida ²;
Ortega-Leguizamón Robinson ³; Granados-Cobos Adriana Fernanda ⁴;
Bolaños-Liscano Mauro Alejandro ⁵; Hernández-Enamorado Laura Isabel ⁶;
Ortega-Portilla Luis Hernán ⁷; Urbina-Hernández Lorena Sofía ⁸;
Pino-Martinez Hector Eduardo ⁹; Diaz-Forero Manuel Fernando ¹⁰

¹ Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correo: gonzalezhector165@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9837-9233>

² Universidad Cooperativa de Colombia. Santa Marta, Colombia.

Correo: danielaguette7.4@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7338-3002>

³ Universidad Del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

Correo: robinson9321@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2069-9205>

⁴ Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

Correo: afgranadoscobos@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8613-1339>

⁵ Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia.

Correo: mauroreus11@outlook.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5509-6296>

⁶ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo: laurahe1409@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5589-0674>

⁷ Universidad del Valle. Cali, Colombia.

Correo: luishernanortegaportilla@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9440-6579>

⁸ Fundación Universitaria San Martín. Barranquilla, Colombia.

Correo: urbinalorena01@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9809-975X>

⁹ Unidad Central del Valle (UCEVA). Tuluá, Colombia.

Correo: drhectorpino@outlook.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8938-134X>

¹⁰ Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correo: mferdiaz97@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6504-4820>

Resumen

Introducción: La imagen retiniana permite observar la microcirculación humana de forma no invasiva y ha ganado interés como biomarcador de enfermedad renal crónica y de daño microvascular sistémico en personas con diabetes. **Objetivo:** Sintetizar críticamente la evidencia clínica y traslacional sobre fotografía de fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica, angiografía por tomografía de coherencia óptica e inteligencia artificial aplicadas a la predicción, detección o fenotipificación de enfermedad renal en diabetes, y discutir su relación con hallazgos sistémicos en radiología. **Metodología de búsqueda:** Se realizó una revisión crítica estructurada de literatura publicada entre 2008 y agosto de 2025 en bases biomédicas internacionales, priorizando revisiones sistemáticas, metaanálisis, cohortes longitudinales y estudios con validación externa. **Resultados:** La asociación más robusta corresponde a la severidad de la retinopatía diabética, que se relaciona con albuminuria, descenso de la filtración glomerular y progresión renal, aunque con precisión diagnóstica insuficiente para sustituir los estándares nefrológicos. Los biomarcadores cuantitativos vasculares aportan señal adicional, pero siguen siendo heterogéneos. La tomografía de coherencia óptica y su angiografía muestran potencial para detectar alteraciones más tempranas, y los modelos de inteligencia artificial

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 11 de marzo de 2026.

Fecha de aceptación: 20 de mayo de 2026.

Fecha de publicación: 18 de junio de 2026.



son prometedores para tamizaje de enfermedad renal crónica, aunque persisten dudas sobre validez externa y utilidad clínica real. **Discusión:** La retina funciona mejor como biomarcador complementario de riesgo y fenotipo que como sustituto diagnóstico renal. **Conclusiones:** La integración de imagen retiniana con laboratorio renal y radiología sistémica representa una vía plausible para medicina de precisión, pero requiere estandarización, validación multicéntrica y estudios de impacto.

Palabras claves: Retina, Nefropatías diabéticas, Insuficiencia renal crónica, Biomarcadores, Microcirculación, Diabetes mellitus.

Abstract

Introduction: Retinal imaging enables noninvasive visualization of the human microcirculation and has emerged as a potential biomarker of chronic kidney disease and systemic microvascular injury in people with diabetes. **Objective:** To critically synthesize the clinical and translational evidence on fundus photography, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, and artificial intelligence for the prediction, detection, or phenotyping of kidney disease in diabetes, and to discuss their relationship with systemic imaging findings in radiology. **Search methodology:** A structured critical review of literature published from 2008 to August 2025 was performed in major biomedical databases, prioritizing systematic reviews, meta-analyses, longitudinal cohorts, and externally validated studies. **Results:** The strongest signal comes from diabetic retinopathy severity, which is associated with albuminuria, reduced glomerular filtration, and kidney disease progression, but has insufficient diagnostic accuracy to replace nephrology standards. Quantitative retinal vascular biomarkers add biological information, although reproducibility remains heterogeneous. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography are promising for earlier detection, while artificial intelligence improves scalability but still requires stronger external validation. **Discussion:** The retina currently performs best as a complementary risk and phenotyping biomarker rather than as a stand-alone renal surrogate. **Conclusions:** Integrating retinal imaging with renal laboratory markers and systemic radiology may support precision medicine in diabetes, but standardization, multicenter validation, and impact studies are still required.

Keywords: Retina, Diabetic Nephropathies, Renal Insufficiency Chronic, Biomarkers, Microcirculation, Diabetes Mellitus.

1. Introducción

La diabetes mellitus mantiene una carga paralela de ceguera prevenible, enfermedad renal y eventos cardiovasculares. En la práctica clínica actual, la vigilancia renal descansa en el cociente albúmina/creatinina urinaria y en la tasa de filtración glomerular estimada; ambos siguen siendo indispensables, pero no describen con precisión toda la heterogeneidad biológica de la enfermedad renal diabética ni capturan de forma

directa el estado de la microvasculatura sistémica^{1,2,6,9,45,53}.

La retina posee una singularidad metodológica: es el único lecho microvascular que puede examinarse de forma seriada, rápida y no invasiva con alta resolución. Por ello, ha pasado de ser únicamente un territorio de interés oftalmológico a convertirse en un candidato atractivo para medicina interna, nefrología, endocrinología y radiología, en especial dentro del paradigma emergente de oculómica retiniana^{3,4,5,36,37,52}.



Sin embargo, el entusiasmo tecnológico no debe ocultar la pregunta central: ¿la imagen retiniana actúa como un verdadero biomarcador renal o solo como un reflejo inespecífico de carga vascular global? La respuesta actual es matizada. Existe una base biológica sólida y una asociación epidemiológica consistente entre hallazgos retinianos y daño renal en diabetes, pero la magnitud del efecto, la reproducibilidad analítica y el valor incremental sobre variables clínicas estándar no son uniformes entre estudios^{4,6,13,20,21,30}.

Esta revisión crítica se enfocó en cuatro dominios: primero, la plausibilidad biológica del eje retina-riñón; segundo, la evidencia clínica derivada de fotografía de fondo de ojo y de la severidad de la retinopatía diabética; tercero, el papel de la tomografía de coherencia óptica y de la angiografía por tomografía de coherencia óptica; y cuarto, la contribución potencial de inteligencia artificial y de correlatos sistémicos en tomografía computarizada y resonancia magnética. La intención no fue magnificar el rendimiento de la retina, sino situarlo con precisión dentro de un marco de medicina de

precisión razonable y clínicamente útil^{3,13,30,35,42,43}.

Objetivo

Sintetizar críticamente la literatura sobre imagen retiniana como biomarcador de enfermedad renal crónica y daño microvascular sistémico en diabetes, enfatizando sus fortalezas, limitaciones, correlatos radiológicos y potencial traslacional para medicina de precisión.

2. Metodología

Se realizó una revisión crítica estructurada, orientada por los principios de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020, pero sin registro prospectivo ni metaanálisis propio; por ello, el manuscrito debe interpretarse como una revisión analítica de alta estructura y no como una revisión sistemática exhaustiva en sentido metodológico estricto⁵⁹.

La búsqueda se centró en publicaciones entre enero de 2008 y agosto de 2025 en bases biomédicas internacionales, con combinaciones de términos equivalentes a retina,

fotografía de fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica, angiografía por tomografía de coherencia óptica, inteligencia artificial, enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, albuminuria, tasa de filtración glomerular, calcio coronario, enfermedad cerebral de pequeño vaso, tomografía computarizada y resonancia magnética. También se revisaron manualmente listas bibliográficas de revisiones sistemáticas y estudios clave para identificar artículos adicionales de relevancia^{3,13,20,30,42}.

Se priorizaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, cohortes longitudinales, estudios de validación externa y trabajos con metodologías cuantitativas robustas. Se aceptaron estudios transversales cuando aportaban información mecanística o cuando se trataba de modalidades emergentes, como angiografía por tomografía de coherencia óptica o modelos fundados en aprendizaje profundo. Se excluyeron reportes anecdóticos, literatura no arbitrada, resúmenes de congresos sin texto completo y estudios exclusivamente animales, salvo cuando aportaban un

argumento conceptual ya consolidado en literatura humana.

La síntesis crítica se organizó alrededor de cinco preguntas: plausibilidad biológica, validez analítica, validez clínica, utilidad incremental respecto a evaluación renal convencional y factibilidad de implementación. Ese marco permitió diferenciar mejor entre asociaciones estadísticamente significativas pero clínicamente marginales, y hallazgos verdaderamente prometedores para integración en rutas asistenciales^{38,39,40,41}.

3. Resultados y discusión

La evidencia recuperada mostró un gradiente claro de madurez. La señal más estable procede de la retinopatía diabética y de ciertos biomarcadores vasculares derivados de fotografía de fondo de ojo. La tomografía de coherencia óptica y la angiografía por tomografía de coherencia óptica aportan sensibilidad fisiopatológica adicional, pero con mayor heterogeneidad metodológica. La inteligencia artificial ofrece escalabilidad y nuevas hipótesis fenotípicas, aunque todavía depende de



conjuntos de datos, etiquetas y procesos de validación que no siempre reflejan la complejidad clínica real.

Plausibilidad biológica del eje retina-riñón

Retina y riñón comparten una biología microvascular particularmente vulnerable a la hiperglucemia crónica. El exceso sostenido de glucosa favorece productos finales de glicación avanzada, activación de proteínas cinasas, disfunción mitocondrial, inflamación de bajo grado y estrés oxidativo. Estas rutas convergen en lesión endotelial, pérdida del glicocálix, engrosamiento de membrana basal y alteración de la barrera vascular, cambios que también son nucleares en retinopatía diabética y enfermedad renal diabética^{6,7,8,47,50}.

Desde el punto de vista anatómico-funcional, el paralelismo entre pericitos retinianos, células endoteliales y podocitos glomerulares apoya la idea de una susceptibilidad compartida. La rarefacción capilar, la autorregulación vascular deficiente y la isquemia tisular pueden

expresarse en la retina como cambios de calibre, tortuosidad, hemorragias, exudados o disminución de densidad vascular; y en el riñón como albuminuria, caída de filtración glomerular y progresión fibroinflamatoria^{4,5,6,8,45}.

No obstante, la relación no es uno a uno. La retina observa una fracción muy informativa, pero incompleta, del fenotipo sistémico. En el riñón intervienen además determinantes que la imagen retiniana no capta de manera específica, como la superposición de nefropatías no diabéticas, la fibrosis tubulointersticial predominante, el fenotipo no albuminúrico, la variabilidad hemodinámica o los efectos de tratamientos renoprotectores modernos. Así, una señal retiniana adversa es biológicamente plausible como marcador de daño microvascular sistémico, pero su ausencia no descarta enfermedad renal relevante^{1,2,9,10,12}.

Los principales mecanismos compartidos y sus implicaciones traslacionales se resumen en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1. Mecanismos biológicos compartidos entre retina, riñón y daño microvascular sistémico.

Vía biológica	Manifestación retiniana	Correlato renal	Correlato sistémico en imagen	Lectura crítica
Hiper glucemia y productos finales de glicación	Microaneurismas, exudados, alteración de barrera hematorretiniana	Albuminuria temprana y daño glomerular	Carga vascular difusa; progresión de calcio coronario	Mecanismo central, pero no exclusivo de la diabetes.
Estrés oxidativo e inflamación	Hemorragias, edema macular, disfunción neurovascular	Fibroinflamación renal y declive de filtración glomerular	Mayor probabilidad de lesión de pequeño vaso cerebral	Alta plausibilidad biológica; difícil aislar de otros mediadores.
Disfunción endotelial y pérdida del glicocáliz	Cambios de calibre, rarefacción y tortuosidad	Aumento de permeabilidad capilar y albuminuria	Fenotipos vasculares sistémicos en tomografía y resonancia magnética	Probablemente uno de los puentes más importantes entre ojo y riñón.
Engrosamiento de membrana basal	Isquemia retiniana progresiva	Esclerosis glomerular	Daño de órgano crónico	Compromete especificidad; también aparece en otras microangiopatías.
Hipoxia y rarefacción capilar	Disminución de densidad vascular en A-TCO	Peor perfusión cortical y fibrosis	Hiperintensidades de sustancia blanca	Atractivo como marcador temprano, pero muy dependiente de técnica.
Neurodegeneración diabética	Adelgazamiento de capas internas y alteración de TCO	Fenotipo renal no albuminúrico y fragilidad vascular	Posible vínculo con envejecimiento vascular acelerado	Campo prometedor, todavía insuficientemente estandarizado.
Anemia y medio urémico	Cambios funcionales y estructurales no específicos	Agravamiento de ERC avanzada	Confunde lectura de perfusión y señal en imagen	Importante fuente de heterogeneidad en estadios avanzados.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 4-9, 45, 47 y 50.

Figura 1. Eje conceptual retina-riñón-daño microvascular sistémico en diabetes.

Figura 1. Eje conceptual retina-riñón-daño microvascular sistémico en diabetes

Esquema integrador de mecanismos biológicos compartidos y correlatos imagenológicos.



Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.



Fotografía de fondo de ojo y severidad de la retinopatía diabética

La asociación entre retinopatía diabética y enfermedad renal diabética es, hasta hoy, la observación clínica más robusta de este campo. La retinopatía diabética, definida con escalas clínicas internacionales, se relaciona con mayor frecuencia de albuminuria, menor tasa de filtración glomerular y peor pronóstico renal. En el metaanálisis de He y colaboradores, la presencia de retinopatía diabética mostró sensibilidad aproximada de 0,65 y especificidad de 0,75 para diferenciar enfermedad renal diabética de otras nefropatías en personas con diabetes tipo 2 y compromiso renal; la retinopatía proliferativa fue muy específica, pero poco sensible^{11,49}.

Esta lectura se reforzó con análisis posteriores. La síntesis de Jiang y colaboradores y el metaanálisis de Ren mostraron que la retinopatía diabética ayuda a orientar la probabilidad de enfermedad renal diabética frente a nefropatía no diabética, pero no resuelve por sí misma el diagnóstico etiológico. En otras palabras, la retina aporta una

probabilidad, no un veredicto. De hecho, la alta prevalencia de nefropatía no diabética en series de biopsia renal obliga a interpretar con cautela la ausencia de retinopatía o una discordancia clínico-renal marcada^{10,54,55}.

Las consecuencias prácticas de esa limitación son relevantes. En pacientes con proteinuria intensa, hematuria glomerular, deterioro renal acelerado, corta duración de la diabetes o ausencia de retinopatía diabética, debe mantenerse un umbral bajo para sospechar una etiología renal alternativa. El metaanálisis de Liang mostró precisamente que la ausencia de retinopatía, junto con menor duración de diabetes y menor hemoglobina glucosilada, puede ayudar a distinguir nefropatía no diabética de enfermedad renal diabética, aunque ningún parámetro aislado resulta definitivo^{10,12}.

Aun con esas reservas, la retinopatía diabética sí retiene valor pronóstico. Revisiones y cohortes contemporáneas sugieren que su presencia y severidad predicen progresión renal y necesidad futura de vigilancia más estrecha. El metaanálisis de Gupta concluyó que

la retinopatía diabética es un predictor fuerte de progresión de enfermedad renal diabética; y estudios poblacionales y hospitalarios han observado asociaciones con insuficiencia renal terminal, descenso acelerado de filtración glomerular y mayor carga cardio-renal global^{13,17,18,20}.

La fotografía de fondo de ojo también ha permitido extraer biomarcadores más finos que la simple clasificación clínica de la retinopatía. Cambios de calibre arteriolar y venular, ramificación, ángulos de bifurcación

y complejidad fractal de la red vascular pueden capturar rarefacción microvascular difusa antes de que aparezcan lesiones clásicas. Sin embargo, la solidez de estos marcadores es más heterogénea que la de la retinopatía diabética tradicional, en parte por diferencias de software, protocolos de segmentación y definiciones de desenlace renal^{13,14,15,16,19,58}.

Los estudios fundamentales basados en fondo de ojo y retinopatía diabética se sintetizan en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios clínicos clave con fotografía de fondo de ojo y severidad de retinopatía diabética.

Estudio	Diseño y población	Señal retiniana	Desenlace renal	Hallazgos clave y limitaciones
He 2013	Metaanálisis; 26 estudios en diabetes tipo 2 con enfermedad renal	Retinopatía diabética y retinopatía proliferativa	Diagnóstico de enfermedad renal diabética	Sensibilidad moderada y especificidad aceptable; la retinopatía proliferativa fue muy específica, pero poco sensible.
Jiang 2020	Metaanálisis; 45 estudios	Retinopatía diabética	Detección de enfermedad renal diabética	Confirma utilidad diagnóstica orientadora, pero severidad retiniana no siempre paralela a la lesión renal.
Ren 2019	Metaanálisis diagnóstico	Retinopatía diabética	Diferenciar enfermedad renal diabética de nefropatía no diabética	Apoya valor probabilístico, no definitivo; sesgo de selección por series biopsiadas.
Ooi 2011	Transversal; enfermedad renal crónica	Retinopatía generalizada	Enfermedad renal crónica prevalente	Apoya relación retina-riñón en población mixta; diseño transversal limita causalidad.
Yip 2017	Cohorte poblacional asiática	Anormalidades microvasculares	Falla renal incidente	Las alteraciones retinianas predijeron desenlaces renales; valor poblacional importante.
Nusinovici 2021	Cohortes prospectivas asiática y blanca con diabetes	Retinopatía diabética y calibre vascular	Enfermedad renal diabética incidente	Mejora modesta en predicción; destaca utilidad incremental, no sustitutiva.
Gupta 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Presencia de retinopatía diabética	Progresión de enfermedad renal diabética	Retinopatía diabética como fuerte predictor pronóstico; heterogeneidad entre estudios y definiciones.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 10-20, 49, 54 y 55.



Biomarcadores cuantitativos de la vasculatura retiniana

La cuantificación de la geometría vascular intentó superar una limitación histórica: dos pacientes con igual grado clínico de retinopatía diabética pueden tener arquitecturas microvasculares distintas y, por tanto, perfiles de riesgo diferentes. En ese contexto, la disminución del calibre arteriolar, el ensanchamiento venular, la menor fractalidad y la tortuosidad aumentada se propusieron como marcadores de daño vascular más continuo que la clasificación ordinal de la retinopatía^{13,14,15,16,44,58}.

El metaanálisis de Aronov y colaboradores aportó una lectura integradora: los signos vasculares retinianos se asociaron de manera significativa con disfunción renal, y la retinopatía mostró asociación con insuficiencia renal terminal. Sin embargo, el tamaño de efecto varió según población, tipo de diabetes, definición de enfermedad renal y biomarcador retiniano concreto. Eso sugiere que el fenotipo vascular útil probablemente no se reduce a una sola medida, sino a un patrón multivariable¹³.

Los estudios longitudinales fortalecen esta hipótesis. Yip y colaboradores reportaron que anomalías microvasculares retinianas se relacionaron con mayor riesgo de falla renal en poblaciones asiáticas. Nusinovi y colaboradores mostraron que la retinopatía y algunos parámetros de calibre vascular mejoraron, aunque modestamente, la predicción de enfermedad renal diabética incidente en cohortes asiáticas y blancas. Benitez-Aguirre encontró en diabetes tipo 1 que la geometría vascular retiniana anticipó disfunción renal incidente, una observación importante porque sugiere valor biológico previo al desenlace renal manifiesto^{17,18,19}.

La limitación principal es analítica. Las medidas de calibre y geometría dependen de calidad de imagen, magnificación ocular, longitud axial, centrado del disco óptico, control de presión arterial y algoritmo de segmentación. Además, varios estudios son transversales, lo que dificulta separar causa, consecuencia y simple coexistencia de daño microvascular. Por ello, estos parámetros son prometedores como parte de firmas compuestas,

pero todavía no justifican uso aislado y rutinario en nefrología clínica^{13,16,17,18,39}.

Tomografía de coherencia óptica y angiografía por tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (TCO) y la angiografía por tomografía de coherencia óptica (A-TCO) ampliaron el campo desde la evaluación puramente fotográfica hacia una fenotipificación estructural y perfusional de la retina. La TCO permite cuantificar espesor macular, capas neuroretinianas y espesor coroideo; la A-TCO añade información de densidad vascular superficial y profunda, no perfusión capilar y métricas de la zona avascular foveal^{28,29}.

En diabetes con enfermedad renal, varias señales convergieron. Zhuang y colaboradores mostraron que la disminución de densidad vascular se asociaba con peor función renal y que el deterioro de filtración glomerular se correlacionaba con reducción de vascularidad en el plexo superficial. En personas con diabetes tipo 1, Alé-Chilet observó que densidad vascular y circularidad de la zona avascular foveal se relacionaban con categorías de

riesgo renal; Surawatsatien confirmó asociaciones entre características vasculares retinianas y enfermedad renal diabética en diabetes tipo 2^{21,22,23}.

Otros trabajos sugieren que la A-TCO podría capturar etapas muy precoces. El estudio de prueba de concepto de Tom relacionó no perfusión capilar con menor filtración glomerular estimada. Los estudios de da Silva, en particular el longitudinal, apoyaron la idea de que cambios neurovasculares y coroides pueden preceder o acompañar fases iniciales de deterioro renal, incluso antes de una retinopatía diabética clínicamente florida. En conjunto, estos resultados son biológicamente atractivos porque desplazan el foco desde la lesión visible tardía hacia una fisiopatología más temprana^{24,25,26}.

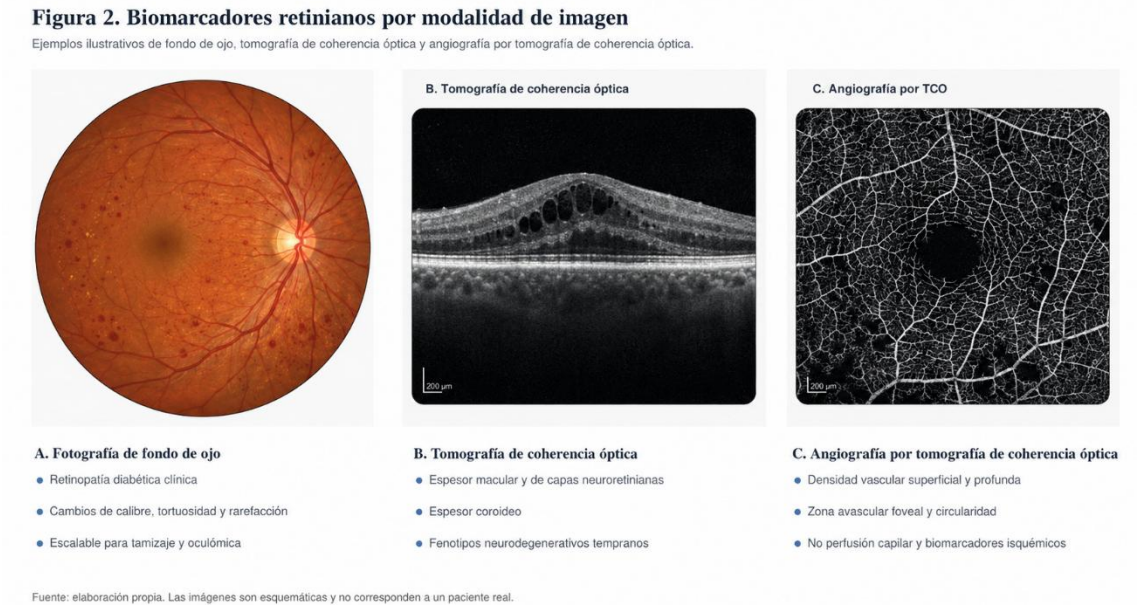
La interpretación crítica exige varias advertencias. Primero, muchas series son pequeñas y monocéntricas. Segundo, la A-TCO es extremadamente sensible a artefactos de movimiento, segmentación, edema macular, opacidades de medios, señal débil y variaciones entre fabricantes.

Tercero, el espesor coroideo no siempre cambia en la misma dirección entre estudios, probablemente por diferencias de estadio, anemia, control glucémico, tratamiento previo y ritmos circadianos. Por ello, hoy la TCO y la A-TCO deben considerarse herramientas muy prometedoras

para investigación clínica y estratificación terciaria, pero todavía no marcadores renales listos para adopción masiva^{21,22,27,28,29}.

Los principales estudios de TCO y A-TCO se resumen en la Tabla 3, y sus biomarcadores se ilustran en la Figura 2.

Figura 2. Biomarcadores retinianos por modalidad de imagen.



Fuente: elaboración propia. Las imágenes son esquemáticas y no corresponden a un paciente real.

Tabla 3. Estudios clave con tomografía de coherencia óptica y angiografía por tomografía de coherencia óptica.

Estudio	Población	Modalidad	Biomarcador retiniano	Hallazgos y limitaciones
Zhuang 2020	Diabetes tipo 2 con retinopatía	A-TCO	Densidad vascular y espesor	Peor función renal se asoció con menor densidad vascular; estudio transversal y unicéntrico.
Alé-Chilet 2022	Diabetes tipo 1	A-TCO	Densidad vascular y circularidad de zona avascular foveal	Asociación con categorías de riesgo renal; gran valor fisiopatológico, pero sin desenlaces duros.
Surawatsatien 2023	Diabetes tipo 2	Fondo de ojo/A-TCO	Características vasculares retinianas	Relación con enfermedad renal diabética; útil para integrar métricas estructurales y vasculares.
Tom 2020	Diabetes y ERC	A-TCO	No perfusión capilar	Prueba de concepto que asoció no perfusión con peor filtración glomerular; tamaño muestral pequeño.

da Silva 2021	Diabetes tipo 1 con disfunción renal temprana	TCO	Cambios neurovasculares y coroides	Sugiere alteraciones tempranas antes de retinopatía florida; necesita confirmación externa.
da Silva 2024	Cohorte longitudinal de diabetes tipo 1	TCO/A-TCO	Trayectorias estructurales y vasculares	Aporta dimensión temporal; todavía con muestra limitada.
Vadalà 2019	Enfermedad renal crónica	TCO	Retina y coroides	Apoya relación estructural retina-riñón; heterogeneidad de comorbilidades.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 21-29.

Inteligencia artificial y oculómica retiniana

La inteligencia artificial desplazó el debate desde biomarcadores previamente definidos hacia la posibilidad de que la retina contenga firmas latentes capaces de predecir enfermedad sistémica más allá de la inspección humana convencional. La oculómica, entendida como extracción de información sistémica a partir de la imagen ocular, se apoya precisamente en esa premisa^{3,30,32,36,37}.

Los estudios de prueba de concepto en enfermedad renal fueron seguidos rápidamente por modelos aplicados a poblaciones comunitarias y a personas con diabetes. Sabanayagam y colaboradores demostraron que un algoritmo de aprendizaje profundo podía detectar enfermedad renal crónica a partir de fotografías retinianas. Betzler y colaboradores trasladaron el enfoque a población diabética multiétnica y mostraron

viabilidad para detectar enfermedad renal diabética desde fondo de ojo. Zhang extendió el paradigma al combinar detección e incidencia predicha de enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 desde imágenes retinianas^{30,31,33}.

La evidencia más reciente es particularmente llamativa. Zhao y colaboradores desarrollaron un sistema basado en fotografía de campo ultraamplio con validación multicéntrica en 23 hospitales terciarios, subrayando que la retina periférica añadía información útil. Wu y colaboradores, mediante un modelo fundacional retiniano, reportaron desempeño alto para tamizaje de enfermedad renal crónica y aproximación a fenotipos patológicos renales, lo que abre la puerta a una radiología ocular computacionalmente asistida y a estrategias no invasivas de selección de riesgo^{34,35}.

Pese a ello, la distancia entre desempeño algorítmico y utilidad



clínica real sigue siendo considerable. Las etiquetas renales suelen derivar de albuminuria y filtración glomerular, que son variables imperfectas, dinámicas y sensibles a contexto clínico. Existe además riesgo de sesgo de espectro, fuga temporal de información, mala calibración en entornos externos, inequidad entre grupos étnicos o dispositivos y sobreoptimismo basado únicamente en el área bajo la curva. La literatura metodológica sobre inteligencia artificial en salud advierte

precisamente que sin validación rigurosa, evaluación de impacto y gobernanza ética, un algoritmo atractivo puede fracasar al enfrentar la práctica real^{38,39,40,41,51,52}.

La lectura crítica, por tanto, es dual. La inteligencia artificial ofrece quizá la vía más realista para escalamiento poblacional del biomarcador retiniano; pero también es el dominio donde el entusiasmo tecnocéntrico puede inflar la promesa y subestimar problemas de transportabilidad. La Tabla 4 resume los estudios y desafíos principales.

Tabla 4. *Inteligencia artificial y oculómica retiniana aplicadas a enfermedad renal.*

Estudio	Entrada	Tarea	Población/validación	Interpretación crítica
Sabanayagam 2020	Fotografía de fondo de ojo	Detectar ERC	Poblaciones comunitarias	Primer hito robusto; muestra factibilidad poblacional, pero no sustituye laboratorio renal.
Betzler 2023	Fotografía retiniana	Detectar enfermedad renal diabética	Pacientes con diabetes; validación multiétnica	Relevante por contexto diabético; utilidad incremental aún moderada.
Zhang 2021	Fondo de ojo	Detección e incidencia de ERC y diabetes tipo 2	Grandes bases de datos	Prueba de concepto potente para predicción sistémica desde retina.
Zhao 2024	Campo ultraamplio	Tamizaje de ERC	23 hospitales terciarios	La retina periférica añadió información; muy prometedor para implementación.
Wu 2025	Modelo fundacional retiniano	Tamizaje renal y aproximación patológica	Validación multicéntrica y multiétnica	Resultado muy innovador; necesita estudios de impacto y auditoría externa continua.
Wagner 2020	Imagen ocular digital	Oculómica sistémica	Conceptual/traslacional	Marco útil para integrar retina con medicina interna y radiología.
Limitación transversal	Etiquetas clínicas imperfectas	Generalización	Problema metodológico común	Sesgo, calibración, fuga temporal y desigualdad algorítmica siguen siendo obstáculos centrales.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 30-41, 51 y 52.

Correlatos sistémicos con radiología, tomografía computarizada y resonancia magnética

Para radiología, la retina resulta valiosa porque traduce microvasculatura accesible, mientras que la imagen transversal cuantifica carga de daño en órgano diana. Esa complementariedad es especialmente evidente en cerebro y corazón. Una revisión sistemática y metaanálisis de Biffi y colaboradores mostró asociaciones entre biomarcadores retinianos — diámetros vasculares, tortuosidad, fractalidad y adelgazamiento de capa de fibras nerviosas— y enfermedad cerebral de pequeño vaso en resonancia magnética, aunque destacó la ausencia de evaluaciones longitudinales suficientemente robustas⁴².

En el terreno cardiovascular, los hallazgos retinianos también se han relacionado con enfermedad subclínica. El estudio PRECISED apoyó a la retinopatía diabética como predictor independiente de enfermedad cardiovascular subclínica en diabetes tipo 2. Series previas, incluida la de Reaven, relacionaron retinopatía proliferativa

con calcio coronario, lo que respalda la idea de que la retina no solo refleja riesgo microvascular, sino también una convergencia cardio-renal de daño vascular acumulado^{43,44,56}.

Desde una perspectiva integrada, esto tiene sentido clínico. La retina puede actuar como herramienta de entrada: identifica sujetos con alta probabilidad de lesión vascular relevante y selecciona a quién conviene someter a evaluación más profunda con laboratorio renal, tomografía computarizada coronaria o resonancia magnética cerebral, según contexto clínico. A la inversa, la radiología ofrece anclajes orgánicos para interpretar el significado sistémico de la señal retiniana y evitar una lectura reduccionista puramente oftálmica^{36,41,42,43}.

La gran limitación es que la mayoría de estudios con correlatos de radiología siguen siendo observacionales y no siempre sincronizan temporalmente la adquisición retiniana con la de tomografía computarizada o resonancia magnética. Aún faltan cohortes diseñadas desde el inicio como plataformas multimodales, con desenlaces renales y



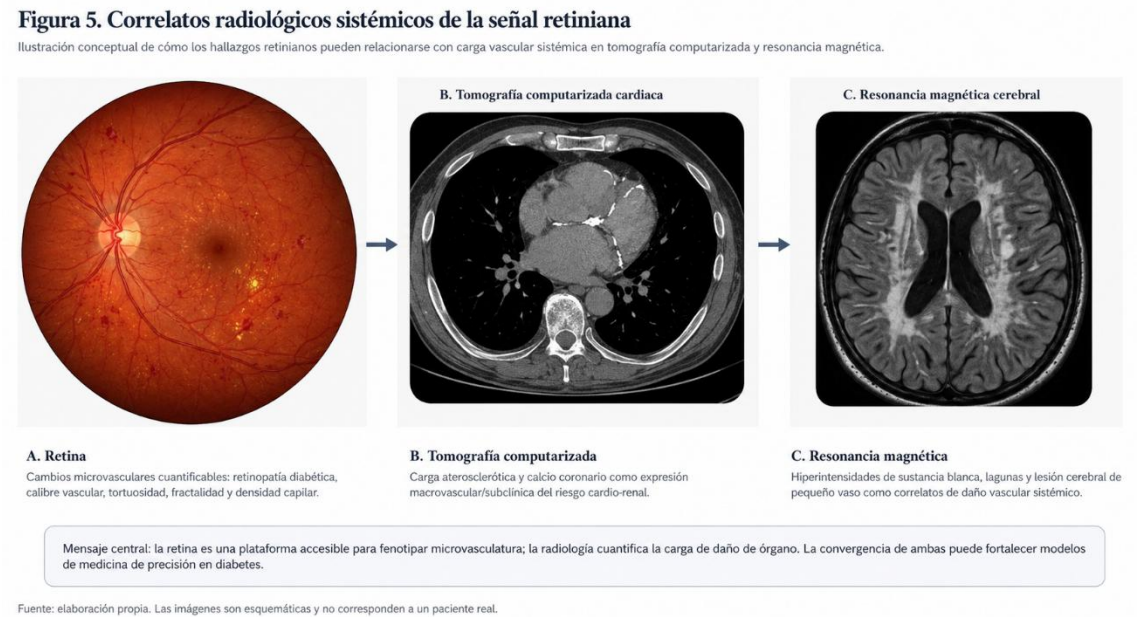
cardiovasculares duros, para determinar si la combinación retina-radiología mejora de forma significativa las decisiones clínicas. Los estudios clave y su interpretación crítica se sintetizan en la Tabla 5 y en la Figura 5.

Tabla 5. Correlatos sistémicos con radiología, tomografía computarizada y resonancia magnética.

Estudio	Modalidad sistémica	Fenotipo radiológico	Biomarcador retiniano	Lectura crítica
Biffi 2022	Resonancia magnética cerebral	Enfermedad cerebral de pequeño vaso	Diámetros vasculares, tortuosidad, fractalidad, adelgazamiento de capa de fibras	La asociación es consistente, pero la evidencia longitudinal sigue siendo escasa.
PRECISED 2019	Imagen cardiovascular subclínica	Carga cardiovascular subclínica	Retinopatía diabética	Sugiere que la retina aporta señal cardio-renal adicional en diabetes tipo 2.
Reaven 2008	Tomografía computarizada cardíaca	Calcio coronario	Retinopatía proliferativa	La enfermedad ocular avanzada se relacionó con mayor calcio coronario; estudio relevante pero anterior a la era terapéutica actual.
McGeechan 2009	Metaanálisis cardiovascular	Riesgo coronario	Calibre vascular retiniano	Refuerza la lectura sistémica del vaso retiniano; no específico para diabetes renal.
Aplicación clínica	TC/RM dirigidas por riesgo	Estratificación multimodal	Señal retiniana de alto riesgo	Campo aún emergente; faltan rutas asistenciales y ensayos pragmáticos.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 42-44 y 56.

Figura 5. Correlatos radiológicos sistémicos de la señal retiniana.



Fuente: elaboración propia. Las imágenes son esquemáticas y no corresponden a un paciente real.

Discusión

La lectura integradora de la literatura sugiere una jerarquía de evidencia bastante nítida. En el extremo más maduro se ubica la severidad de la retinopatía diabética, que sí aporta información clínica sobre riesgo renal y progresión. En un nivel intermedio se encuentran las métricas cuantitativas de fondo de ojo, con señal consistente pero moderada y menor estandarización. Más abajo, aunque con enorme interés fisiopatológico, se sitúan la TCO y la A-TCO por la dependencia de dispositivo y el predominio de estudios transversales. Finalmente, la inteligencia artificial lidera en escalabilidad potencial, pero sigue rezagada en demostración de impacto asistencial^{11,13,20,21,30,34,35}.

Ese gradiente explica por qué la imagen retiniana hoy sirve mejor como biomarcador complementario que como sustituto diagnóstico renal. El riñón diabético no es una entidad única: puede adoptar fenotipos albuminúricos y no albuminúricos, coexistir con nefropatías no diabéticas y evolucionar bajo tratamientos que modifican tanto laboratorio como microvasculatura. Ninguna modalidad retiniana, por

sofisticada que sea, reemplaza la necesidad de confirmar albuminuria persistente, vigilar la pendiente de la filtración glomerular o considerar biopsia renal cuando la presentación es atípica^{1,2,9,10,12,45}.

En términos de aplicación clínica inmediata, la señal más útil es pragmática. Cuando la retina muestra retinopatía diabética moderada o peor, o una firma microvascular claramente adversa, el clínico debería pensar no solo en el ojo, sino en una mayor probabilidad de daño cardio-reno-metabólico acumulado. Eso justifica intensificar vigilancia renal, optimizar bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona cuando esté indicado, reforzar estrategias con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 según guías vigentes, y valorar derivación temprana a nefrología^{1,2,20,46}.

Al mismo tiempo, la ausencia de retinopatía diabética no debe tranquilizar en exceso. En diabéticos con deterioro renal acelerado, hematuria glomerular, proteinuria desproporcionada o discordancia clínico-oftalmológica, la posibilidad



de nefropatía no diabética sigue siendo relevante. Por ello se propone el algoritmo clínico de la Figura 3, en el que la retina funciona como una capa adicional de información y no como filtro excluyente.

El futuro más interesante probablemente no reside en una sola modalidad, sino en modelos multimodales. La retina aporta accesibilidad y frecuencia; la radiología proporciona cuantificación de daño de órgano; el laboratorio renal entrega estado funcional; y la inteligencia artificial puede integrar patrones de alta dimensión. Pero para que esa convergencia sea científicamente defendible se necesitan estandarización analítica, definición uniforme de desenlaces, calibración externa, evaluación de equidad y ensayos de impacto con desenlaces clínicamente relevantes^{34,35,38,39,40,41}.

También es esencial evitar un error frecuente de la literatura traslacional: confundir asociación con capacidad de reemplazo. Muchos estudios reportan áreas bajo la curva atractivas, pero pocas veces comparan de manera justa contra modelos basados en variables clínicas simples, y menos aún

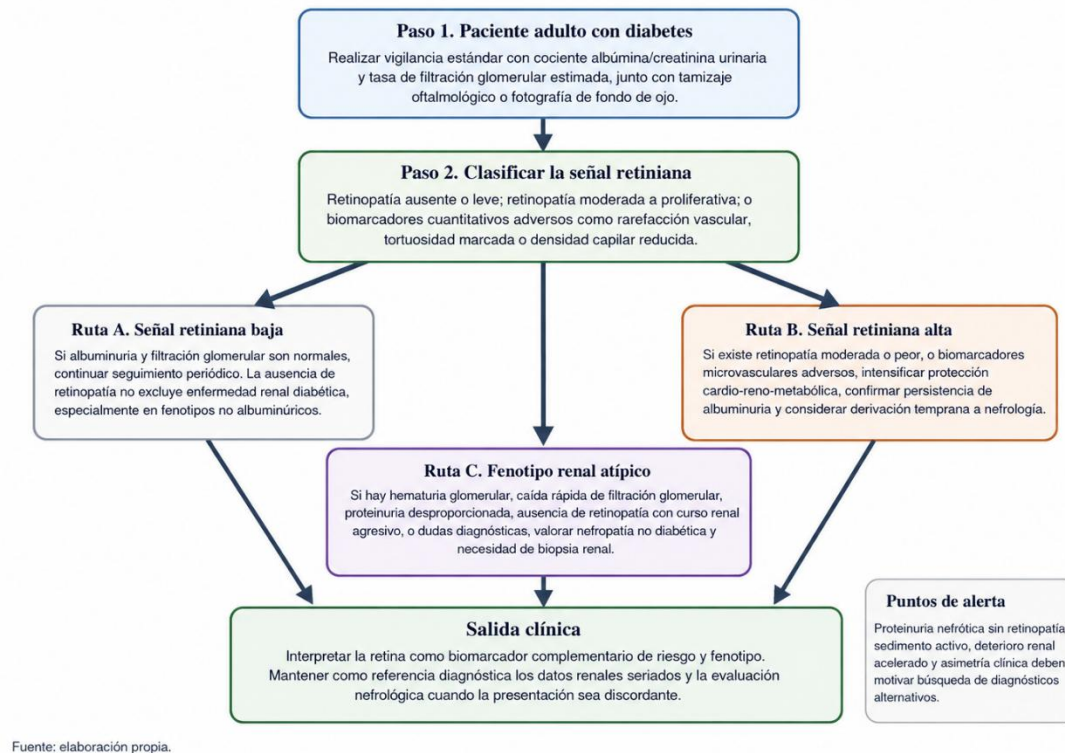
demuestran cambio en decisiones o resultados del paciente. La Tabla 6 resume la preparación traslacional de cada modalidad y la Figura 4 propone una ruta de validación más exigente para el campo.

La presente revisión tiene limitaciones. No se trató de una revisión sistemática registrada, no incluyó metaanálisis propio y la heterogeneidad de definiciones renales y oftálmicas impidió un resumen cuantitativo uniforme. Sin embargo, esa misma heterogeneidad es parte del problema científico que se quiso mostrar: la literatura disponible aún es suficientemente prometedora como para justificar investigación intensiva, pero todavía demasiado variable para sostener afirmaciones maximalistas.

Figura 3. Algoritmo clínico propuesto para integrar imagen retiniana y evaluación renal en diabetes.

Figura 3. Algoritmo clínico propuesto para integrar imagen retiniana y evaluación renal en diabetes

El algoritmo no sustituye el juicio clínico ni los estándares nefrológicos; orienta estratificación de riesgo y escalamiento diagnóstico.



Fuente: elaboración propia.

Fuente: elaboración propia

Tabla 6. Matriz crítica de preparación traslacional por modalidad de imagen retiniana.

Modalidad	Plausibilidad biológica	Robustez analítica	Validez clínica	Escalabilidad	Barrera principal	Mejor uso actual
Retinopatía diabética clínica	Alta	Alta	Alta para riesgo; moderada para etiología	Alta	No excluye nefropatía no diabética	Estratificación pronóstica y selección de vigilancia renal intensiva
Geometría vascular en fondo de ojo	Alta	Moderada	Moderada	Alta	Variabilidad de software y estandarización	Firma complementaria de riesgo poblacional
Tomografía de coherencia óptica	Moderada-alta	Moderada	Moderada	Moderada	Dependencia de dispositivo y contexto ocular	Fenotipificación estructural en centros especializados
Angiografía por TCO	Alta	Moderada-baja	Moderada	Moderada	Artefactos, segmentación y falta de normas interdispositivo	Investigación temprana y estratificación terciaria
Inteligencia artificial en fondo de ojo	Alta	Variable	Prometedora	Muy alta	Validez externa, sesgo y gobernanza	Tamizaje oportunista y apoyo a decisión clínica



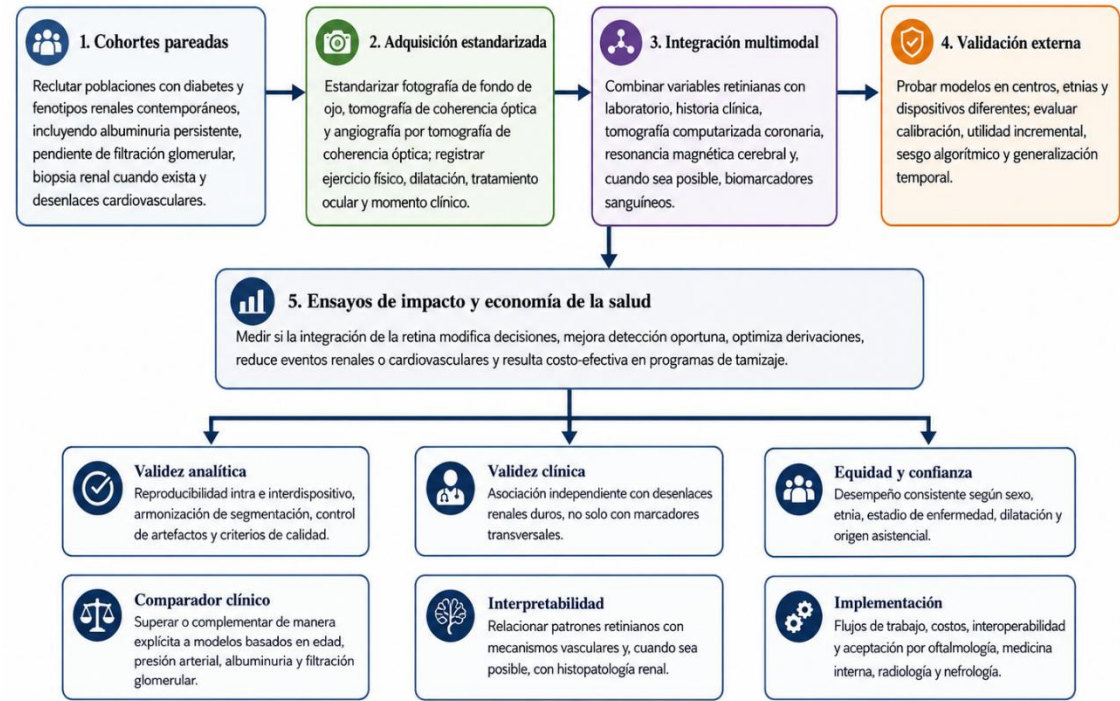
Retina + laboratorio + radiología	Muy alta	En desarrollo	Potencialmente alta	Moderada	Falta de cohortes multimodales e impacto demostrado	Medicina de precisión e investigación traslacional
-----------------------------------	----------	---------------	---------------------	----------	---	--

Fuente: elaboración propia.

. **Figura 4.** Algoritmo de investigación para validación multimodal y medicina de precisión.

Figura 4. Algoritmo de investigación para validación multimodal y medicina de precisión

Ruta propuesta para trasladar la señal retiniana desde asociación observacional hacia utilidad clínica robusta.



Fuente: elaboración propia.

Fuente: elaboración propia.

4. Conclusiones

La imagen retiniana posee una base biológica convincente y una evidencia clínica acumulada que la respaldan como biomarcador complementario de enfermedad renal crónica y daño microvascular sistémico en diabetes. La señal más robusta sigue siendo la severidad de la retinopatía diabética; los biomarcadores cuantitativos de vasculatura retiniana añaden

información, pero con heterogeneidad analítica; la TCO y la A-TCO son prometedoras para detección temprana; y la inteligencia artificial puede hacer escalable el tamizaje, aunque todavía no justifica reemplazar los estándares nefrológicos.

Desde la perspectiva integrada de oftalmología, medicina interna y radiología, la principal fortaleza de la retina es su capacidad para actuar

como ventana de microvasculatura y como plataforma de selección de riesgo. Su mayor limitación es la falta de especificidad etiológica renal. La agenda más fértil consiste en vincular la retina con laboratorio renal, tomografía computarizada y resonancia magnética dentro de cohortes multimodales, validadas externamente y orientadas a desenlaces clínicos. Esa es la vía más sólida para transformar una asociación atractiva en una herramienta real de medicina de precisión.

Conflictos de interés: Los autores declaran ausencia de conflictos de interés relacionados con el contenido de esta revisión.

Financiamiento: No se recibió financiación externa específica para la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5 Suppl):S1-S127.
2. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90.
3. Hamzah NAA, Abdul Rani NS, Abdul Halim WH, et al. Retinal imaging and oculomics biomarkers for diabetes mellitus. *PeerJ.* 2024;12:e17786.
4. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(2):161-76.
5. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16012.
6. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15018.
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
8. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137-88.



9. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an American Diabetes Association Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864-83.
10. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pisano A, Biesen WV, Tripepi G, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):97-110.
11. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(3):457-66.
12. Liang S, Zhang XG, Cai GY, Zhu HY, Zhou JH, Wu J, et al. Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(5):e64184.
13. Aronov M, Nasser S, Sergeyeva O, Amit U, Aharon A, Yagil Y, et al. Retinal vascular signs and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med.* 2021;11(7):665.
14. Ooi QL, Tow FK, Deva R, Alias MA, Kawasaki R, Wong TY, et al. The microvasculature in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1872-8.
15. Sng CCA, Sabanayagam C, Lamoureux EL, Liu E, Lim SC, Tai ES, et al. Fractal analysis of the retinal vasculature and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2252-8.
16. Liew G, Wong TY, Mitchell P, Wang JJ. Retinal microvascular signs are associated with chronic kidney disease in persons with and without diabetes. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(6):589-94.
17. Yip W, Sabanayagam C, Teo BW, Tay WT, Ikram MK, Wang JJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and risk of renal failure in Asian populations. *Sci Rep.* 2017;7:9374.
18. Nusinovici S, Sabanayagam C, Teo BW, Tan GSW, Tai ES, Lim SC, et al. Retinal microvascular signs and risk of diabetic kidney disease in Asian and White populations. *Sci Rep.* 2021;11:4898.
19. Benitez-Aguirre P, Craig ME, Sasongko MB, Jenkins AJ, McKay R, Wong TY, et al. Retinal vascular geometry predicts incident renal

- dysfunction in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2275-80.
20. Gupta M, Venkataraman K, Gella L, Ravindran RD, Mohan V, Sharma T, et al. Diabetic retinopathy is a predictor of progression of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hypertens*. 2022;2022:3922398.
 21. Zhuang X, Cao D, Zeng Y, Yang D, Hu Y, Yang C, et al. Association of retinal vessel density and thickness with impaired renal function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108373.
 22. Alé-Chilet A, Cejka C, Hernández T, Hernández C, Simó-Servat O, Ortega E, et al. Optical coherence tomography angiography biomarkers in diabetic kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Med*. 2022;11(1):197.
 23. Surawatsatien N, Mahawong W, Ruamviboonsuk P, Srisawat N, Kantachuvesiri S, Tham YC, et al. Relationships between retinal vascular characteristics and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: the Diabetic Eye and Kidney Disease Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2023;12(4):19.
 24. Tom E, Kesler A, Goldstein M, Dotan G, Habet-Wilner Z. Retinal capillary nonperfusion on optical coherence tomography angiography and estimated glomerular filtration rate in diabetes with chronic kidney disease: a proof-of-concept study. *Retina*. 2020;40(8):1564-72.
 25. da Silva MO, Almeida FK, Bernardi L, Bortolotto PB, Lavinsky D. Retinal neurovascular and choroidal structural changes in patients with type 1 diabetes with early renal dysfunction. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7:73.
 26. da Silva MO, Bernardi L, Bortolotto PB, Lavinsky D. Longitudinal retinal neurovascular and choroidal changes associated with early diabetic kidney disease in type 1 diabetes. *BMC Ophthalmol*. 2024;24:85.
 27. Vadalà M, Castellino N, La Blasca T, Guarrasi G, Terrasi M, Marrone G, et al. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1687-98.
 28. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55.



29. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100.
30. Sabanayagam C, Xu D, Ting DSW, Nusinovici S, Banu R, Hamzah H, et al. A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations. *Lancet Digit Health.* 2020;2(6):e295-e302.
31. Betzler BK, Chen J, Lin H, Sabanayagam C, Xu D, Hu Y, et al. Detecting diabetic kidney disease from retinal photographs in patients with diabetes using deep learning. *J Am Med Inform Assoc.* 2023;30(12):1904-16.
32. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(3):158-64.
33. Zhang K, Liu X, Xu J, Yuan J, Cai W, Chen T, et al. Deep-learning models for the detection and incidence prediction of chronic kidney disease and type 2 diabetes from retinal fundus images. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(6):533-45.
34. Zhao X, Wu Z, Zhao Y, Zhang H, Peng Y, Wang X, et al. Development and validation of an ultrawide-field fundus photography-based deep learning system for chronic kidney disease screening. *npj Digit Med.* 2024;7:275.
35. Wu Q, Zhou Y, Wang X, Li H, Zhao Y, Chen F, et al. Retinal image foundation model-enabled noninvasive kidney screening and pathology prediction. *Nat Commun.* 2025;16:6962.
36. Wagner SK, Fu DJ, Faes L, Liu X, Huemer J, Khalid H, et al. Insights into systemic disease through retinal imaging-based oculomics. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(2):6.
37. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(2):167-75.
38. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med.* 2019;17:195.
39. Roberts M, Driggs D, Thorpe M, Gilbey J, Yeung M, Ursprung S, et al. Common pitfalls and

- recommendations for using machine learning to detect and prognosticate disease from imaging. *Nat Mach Intell.* 2021;3:199-217.
40. Sounderajah V, Ashrafian H, Golub RM, Shetty S, De Fauw J, Hooft L, et al. Developing trustworthy artificial intelligence for health care. *Nat Med.* 2021;27(8):1321-9.
 41. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56.
 42. Biffi E, Stanzione A, D'Anna L, Cicala G, Rella E, Cirillo M, et al. Retinal biomarkers of cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266974.
 43. Simó R, Hernández C, Porta M, Bandello F, Grauslund J, Harding SP. Diabetic retinopathy as an independent predictor of subclinical cardiovascular disease in type 2 diabetes: the PRECISED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000845.
 44. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BEK, et al. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;151(6):404-13.
 45. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-45.
 46. Młynarska E, Gawrysiak P, Franczyk B, Rysz J. Novel insights into diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(18):10222.
 47. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:156-86.
 48. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices, and public health challenges. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(6):513-23.
 49. 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.
 50. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(12):657-84.



51. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digit Med*. 2018;1:39.
52. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:1-29.
53. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(2):104-14.
54. Jiang S, Yu T, Ding X, Zhang X, Xia L, Liu Q, et al. Diagnostic performance of retinopathy in the detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 45 studies. *Ophthalmic Res*. 2020;63(6):624-36.
55. Ren D, Wang N, Zhang P, Li X, Li C, Han B. Meta-analysis of diagnostic accuracy of retinopathy in distinguishing diabetic kidney disease from nondiabetic renal disease in type 2 diabetes. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):1119-29.
56. Reaven PD, Emanuele N, Moritz TE, Klein R, Davis MD, Glander K, et al. Proliferative diabetic retinopathy and coronary artery calcium in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(5):952-7.
57. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902-12.
58. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(1):99-127.
59. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.