

# Relación entre retinopatía diabética y riesgo cardiovascular

Juan Adrián Girbés Borrás

Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

## INTRODUCCIÓN

Nadie duda hoy en día de que la aparición de complicaciones microvasculares está relacionada con la hiperglucemia crónica. Trabajos como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) han demostrado que el control de la glucemia se acompaña de una menor frecuencia de aparición de complicaciones microvasculares. La retinopatía diabética (RD) es, entre las complicaciones microvasculares, la que ha servido para definir, incluso, las cifras que dan el diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

Los hallazgos iniciales tanto del UKPDS como del DCCT, que vinculaban el control glucémico a un menor desarrollo de complicaciones crónicas microvasculares, pero no macrovasculares, podrían hacernos pensar que son aspectos independientes. Sin embargo, datos de estudios diversos<sup>1,2</sup>, entre ellos el seguimiento de los pacientes incluidos en el UKPDS y el EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), extensión del DCCT, mostraron que, a largo plazo, un mejor control glucémico desde fases iniciales de la DM se relaciona con un menor riesgo cardiovascular. Como veremos, disponemos de muchas pruebas que evidencian una relación epidemiológica entre el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, y entre estas últimas está la RD.

## RELACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ENTRE RETINOPATÍA DIABÉTICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La relación entre retinopatía y mortalidad ya fue puesta de manifiesto en 1979, en un estudio de Davis et al.<sup>3</sup> que mostraba que la mortalidad era mayor en presencia de retinopatía y que se relacionaba con la mayor gravedad de la afectación retiniana. Este trabajo, sin embargo, no ofrecía información sobre las causas de las muertes ob-

servadas. Posteriormente, Rajala et al.<sup>4</sup> encontraron una relación entre la presencia de RD y mortalidad de causa cardiovascular.

Cuando se estudian los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de RD, muchos son comunes a ambos procesos, por lo que resulta lógico que coexistan. Juutilainen et al.<sup>5</sup> estudiaron una muestra de 824 pacientes con RD pero sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, con un seguimiento de 18 años. Al ajustar para otros factores comunes a ambos procesos (edad, sexo, hemoglobina glucosilada A1c, tabaco, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, duración de la DM y proteinuria), quedó una fuerte asociación entre RD y mortalidad cardiovascular, y por cardiopatía isquémica, de forma que se mostró que la RD precedía a la enfermedad cardiovascular.

Cheung et al.<sup>6</sup> hallaron que esta relación ocurría tanto con la enfermedad cerebrovascular como con la enfermedad coronaria, y Cooper et al.<sup>7</sup> evidenciaron que las lesiones que se observaban en la RD, tales como estrechamientos arteriovenosos o microaneurismas, coexistían con microinfartos visibles en imágenes de resonancia magnética. Estos hallazgos se han corroborado en otros estudios.

En el recientemente publicado Japan Diabetes Complications Study<sup>8</sup> se siguieron, durante ocho años, 2033 japoneses con DM tipo 2 sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio. Tras ajustar para los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la presencia de retinopatía no proliferativa leve y moderada se asociaba a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica (*hazard ratio* [HR] = 1,69; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,17-2,97) e ictus (HR = 2,69; IC del 95 % = 1,03-4,86). La presencia de hemorragias retinianas o microaneurismas se relacionaba con la cardiopatía isquémica, pero no con el ictus, y los exudados algodonosos se asociaban con la incidencia de ictus, pero no de cardiopatía isquémica.

El seguimiento de los pacientes del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>9</sup> mostró que la presencia de RD, su gravedad y su progresión se relacionaban con la incidencia de eventos cardiovasculares. Comparando con los pacientes sin retinopatía, la retinopatía leve tenía una HR de 1,49 (IC del 95 % = 1,12-1,97), y la grave, de 2,35 (IC del 95 % = 1,47-3,76).

Una reciente publicación en pacientes con DM de la India<sup>10</sup> muestra que la puntuación de riesgo cardiovascular de Framingham predice también la presencia de RD. Este trabajo ha recibido, no obstante, varias críticas. Se ha indicado, por una parte, que la presencia de retinopatía precede a la microalbuminuria y, por otra, que no hay una explicación plausible de esta relación<sup>11</sup>.

Revisaremos ahora las posibles explicaciones de la relación entre la retinopatía, que tiene un origen microvascular, y la enfermedad macrovascular arteriosclerótica.

### **RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE RETINOPATÍA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Hay múltiples factores que pueden desempeñar un papel en la relación<sup>12</sup>. Se señalan algunos a continuación.

#### **Vía de la hexosamina**

En la DM se ha descrito un aumento de flujo en esta vía, en la que la fructosa-6-fosfato se convierte en glucosamina-6-fosfato y, al final, acaba en UDP-N-acetilglucosamina. Esta es sustrato de glucosiltransferasas que se han relacionado con la resistencia a la insulina, así como con la acumulación lipídica en las células musculares lisas vasculares. La glucosamina es, además, un precursor de los glucosaminoglucanos, que generan proteoglucanos, implicados en la función endotelial. Así pues, esta vía sería un mecanismo patogénico común a la retinopatía y la arteriopatía<sup>12</sup>.

#### **Activación de la proteína cinasa C**

Es bastante conocido su papel en la RD. También se ha relacionado con cambios hemodinámicos, con la hipertensión arterial y con el estrés oxidativo. Aunque la inhibición de estas cinasas parece prometedora tanto en la enfermedad cardiovascular como en la RD, debido a los efectos adversos no hay, por el momento, una terapia basada en este mecanismo<sup>12</sup>.

#### **Estrés oxidativo**

Se ha relacionado tanto con la arteriosclerosis como con las complicaciones microvasculares de la DM<sup>12</sup>. Tampoco en este caso ha habido, por el momento, un reflejo en los tratamientos disponibles.

#### **Papel del eje renina-angiotensina-aldosterona**

Hay datos que muestran una relación entre la estrechez de los vasos retinianos y los eventos cardiovasculares, de forma independiente de la tensión arterial. Además, se ha observado un aumento de la actividad de renina en la retina de los pacientes con DM. Los estudios DIRECT (DIabetes REsearch on patient strATification)<sup>13</sup> y EUCLID (Examining Use of tiCagrelor In paD)<sup>14</sup>, con candesartán y lisinopril, revelaron que la inhibición o bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene un efecto preventivo del desarrollo de RD. Por otro lado, el bloqueo del receptor de angiotensina en pacientes hipertensos mostró que disminuía los eventos cardiovasculares en el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)<sup>15</sup>.

#### **Productos de glucosilación avanzada**

Se forman por la adición no enzimática de glucosa a proteínas, se encuentran en la retina de pacientes con DM tipo 2 y se correlacionan con la progresión de la retinopatía. Existen unos receptores en las membranas celulares de estos productos; son unas proteínas llamadas receptores de productos de glucosilación avanzada (RAGE). Los niveles plasmáticos de la forma soluble de estos receptores (sRAGE) se relacionaban, en el estudio prospectivo de complicaciones diabéticas EURODIAB, con la incidencia de enfermedad cardiovascular y también con la gravedad de la retinopatía, en pacientes con DM tipo 1. También se ha descrito una correlación entre los niveles de sRAGE y la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en la DM tipo 1<sup>12</sup>.

#### **Papel de la inflamación**

Hay diversos mecanismos que se han implicado como factor patogénico de ambos procesos<sup>12</sup>:

- Mayor liberación de citocinas inflamatorias.
- Mayor adhesión leucocitaria a las células endoteliales.
- Insulina y factores de crecimiento semejantes a la insulina: aumentan las concentraciones de monocitos,

la expresión de citocinas proinflamatorias y otros factores relacionados con ambos procesos.

- Factor de crecimiento del endotelio vascular.
- Factor de crecimiento de fibroblastos.
- Aumento de actividad de la core 2  $\beta$ 1, 6-N-acetilglucosaminiltransferasa: es una enzima glucosilante que tiene un papel en el sistema inmune. Se la ha relacionado con el aumento de leucocitos en la retina y parece desempeñar una función en la arteriosclerosis en los animales de experimentación y en la protección de esta en los animales con déficit congénito de esta enzima.

### Anomalías lipídicas

El papel de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la arteriosclerosis se conoce bien. Aunque en general no se relacionan las alteraciones lipídicas propias de la DM tipo 2 con la patogenia de la retinopatía, recientemente se ha descrito la presencia de macrófagos y lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la retina de pacientes con retinopatía proliferativa, con datos que sugieren una toxicidad sobre los pericitos retinianos. No hay pruebas de efectos beneficiosos de las terapias hipolipemiantes sobre la RD<sup>12</sup>.

### Alteración de los *vasa vasorum*

Aunque hay pocos estudios, el examen de carótidas con ultrasonidos con contraste ha mostrado que los pacientes con RD presentan una angiogénesis aumentada de los *vasa vasorum*. Esto indica una complicación microangiopática de la pared de las grandes arterias, lo que podría contribuir a la enfermedad cardiovascular de la DM y podría ser un mecanismo patogénico común a la retinopatía y, en cierta medida, a la arteriosclerosis<sup>16</sup>.

### CONCLUSIONES

La RD y la arteriosclerosis tienen muchos mecanismos patogénicos comunes. Hay muchas pruebas de asociación epidemiológica entre ambos procesos, pero parece que las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, se relacionan más con la hiperglucemia crónica, que influirá también, aunque algo más tarde, en las complicaciones macrovasculares, sobre las que intervienen de forma importante también otros aspectos, como la presión arterial y los lípidos. La retina es, pues, una ventana a la microcirculación del paciente con DM y, en parte también, al riesgo de complicaciones macrovasculares.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes —outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud* 2011;8(3):432-40.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
3. Davis MD, Hiller R, Magli YL, Podgor MJ, Ederer F, Harris WA, et al. Prognosis for life in patients with diabetes: relation to severity of retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:144-70.
4. Rajala U, Pajunpää H, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23(7):957-61.
5. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30(2):292-9.
6. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007;38(2):398-401.
7. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006;37(1):82-6.
8. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, et al.; Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013;120(3):574-82.
9. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013;36(5):1266-71.
10. Damkondwar DR, Raman R, Suganeswari G, Kulothungan V, Sharma T. Assessing Framingham cardiovascular risk scores in subjects with diabetes and their correlation with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(1):45-8.

11. Roy P. Assessing Framingham cardiovascular risk scores in subjects with diabetes and their correlation with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(1):40-1.
12. Ellis TP, Choudhury RH, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Tarr JM, et al. Diabetic retinopathy and atherosclerosis: is there a link? *Curr Diabetes Rev* 2013;9(2):146-60.
13. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al.; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9647):1385-93.
14. Chaturvedi N, Sjølie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351(9095):28-31.
15. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004-10.
16. Arcidiacono MV, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Betriu A, Hernández M, et al. Microangiopathy of large artery wall: a neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013;228(1):142-7.