

# Factores y tratamientos sistémicos asociados al edema macular diabético

## *Systemic factors and treatments associated with diabetic macular edema*

JL. Reverter Calatayud

### Resumen

El edema macular relacionado con la retinopatía diabética es una complicación potencialmente grave, que puede causar una disminución permanente de la agudeza visual. Su prevalencia se ha estimado que puede alcanzar a 1 de cada 15 pacientes con diabetes. Aparte del tratamiento oftalmológico, se ha comprobado que la actuación sobre los factores sistémicos puede reducir o retrasar su aparición y mejorar el pronóstico de las terapias intravítreas. Entre éstos destacan: el control de la glucemia, la hipertensión arterial y la dislipemia, con evidencias de que su tratamiento intensivo puede condicionar la evolución del edema macular. Sin olvidar que siempre existe una susceptibilidad individual de base genética aún no bien conocida. En grupos de riesgo como son las mujeres diabéticas embarazadas estos factores deben ser estrictamente controlados.

### Resum

L'edema macular relacionat amb la retinopatia diabètica és una complicació potencialment greu, que pot causar una disminució permanent de l'agudessa visual. La seva prevalència s'ha estimat que pot arribar a 1 de cada 15 pacients amb diabetes. Apart del tractament oftalmològic, s'ha comprovat que l'actuació sobre els factors sistèmics poden reduir o enderrir la seva aparició i millorar el pronòstic de les teràpies intravítrees. Entre aquests destaquen: el control de la glicèmia, la hipertensió arterial i la dislipèmia, amb evidències de que el seu tractament intensiu pot condicionar l'evolució de l'edema macular. Sense oblidar que sempre existeix una susceptibilitat individual de base genètica encara no ben coneguda. En grups de risc com són les dones embarassades aquests factors han de ser controlats de manera estricta.

### Abstract

Macular edema associated with diabetic retinopathy is a potentially serious complication that can cause a permanent decrease in visual acuity. Its prevalence is estimated at 1 in 15 patients with diabetes. Besides treatment of the eye it has been shown that intensive treatment of systemic factors can reduce or delay its onset and improve the prognosis of intravitreal therapies. These factors include glucose control, hypertension, and dyslipidemia, with evidences that intensive therapy can influence the development of macular edema, but with the influence of a not yet well known genetic susceptibility. In risk groups such as pregnant women with diabetes, these factors should be strictly controlled.

## 5.1. Factores y tratamientos sistémicos asociados al edema macular diabético

### Systemic factors and treatments associated with diabetic macular edema

**JL. Reverter Calatayud**

*Endocrinólogo. Centro de Oftalmología Barraquer. Profesor Asociado Clínico Universidad Autónoma de Barcelona.*

#### Correspondencia:

Jordi L. Reverter Calatayud

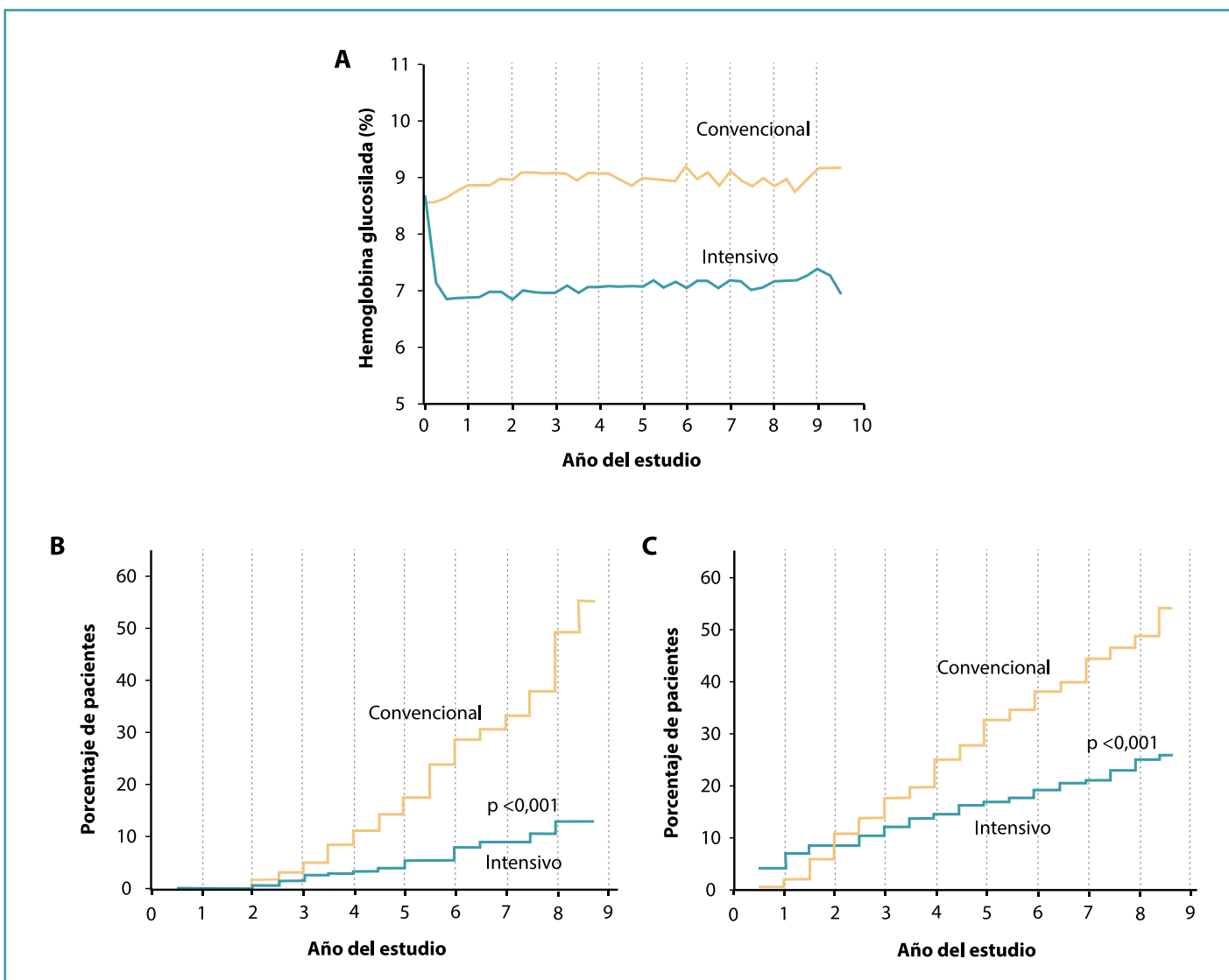
E-mail: [reverter@barraquer.com](mailto:reverter@barraquer.com)

Con el aumento de la prevalencia mundial de la diabetes mellitus (DM), la retinopatía diabética (RD) podrá ser la principal causa de deterioro de la visión en muchos países. La RD afecta a un tercio de las personas con diabetes y su prevalencia aumenta con la duración de la enfermedad, la hiperglucemia o la presencia de hipertensión arterial, así como de otros factores de riesgo como la pubertad, el embarazo o la dislipidemia. Por otra parte, cada vez se dispone de más datos sobre la epidemiología del edema macular diabético (EMD), una complicación avanzada de la RD que conlleva un gran riesgo de pérdida de visión, con estudios que sugieren que el EMD puede afectar hasta un 7% de las personas con DM.

#### Control metabólico

Siendo una complicación asociada a la RD, cabe pensar que las actuaciones terapéuticas que llevan a una menor aparición o progresión de la RD en general podrían también ser beneficiosas cuando aparece el EMD. En este sentido, y por lo que respecta al control metabólico, ya en los estudios clásicos en DM tipo 1, como el DCCT<sup>1</sup>, y en DM tipo 2<sup>2</sup>, la optimización de la glucemia con mejoría significativa de la hemoglobina glucosilada (HbA1c)

redujo de un 30% a un 76% la aparición o la progresión de la RD (Figura 1). Varios estudios han demostrado una asociación entre la incidencia o la progresión de EMD, o ambas, con factores metabólicos como el mal control glucémico<sup>3</sup>. La relación entre la HbA1c y el riesgo de complicaciones microvasculares está bien establecida, y los valores de HbA1c >8% se han asociado con un mayor riesgo de EMD (por ejemplo, valorado por un espesor central de la fóvea  $\geq 325 \mu\text{m}$ ). Recientemente, en el estudio ACCORD<sup>4</sup> se observó un enlentecimiento de la progresión de la RD con tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes de 62 años de edad media, con 10 años de duración de su diabetes, aunque el efecto fue menor en los casos de RD más avanzada. Teniendo en cuenta que el EMD es una complicación de la diabetes, se podría esperar una asociación entre un mal control de la concentración de glucosa en la sangre y el deterioro en el EMD. Sin embargo, los datos son discordantes. En el caso del tratamiento con insulina, se ha descrito que puede producir un empeoramiento del EMD durante un corto período de tiempo tras el inicio de su administración<sup>5</sup>. De hecho, en una serie de casos retrospectivos, los pacientes diabéticos tratados previamente con fármacos contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) para el EMD y que recibían insu-



**Figura 1.** Valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en el grupo de tratamiento intensivo (azul) comparados con los del grupo de tratamiento convencional (naranja) (A), y disminución de los casos de retinopatía diabética en prevención primaria (B) o secundaria (C) observados en el estudio DCCT<sup>1</sup>.

lina todavía presentaron mejoras significativas en la agudeza visual que fueron comparables a las de aquellos que tomaban hipoglucemiantes orales. A los 4 años del inicio del tratamiento con insulina, no se observó un aumento significativo en el riesgo de progresión de la RD<sup>6</sup>. Por lo tanto, puede concluirse que cualquier efecto adverso de la insulina sobre el EMD sería de corta duración y de menor intensidad que los beneficios del control estricto de la glucemia que se consiguen con su administración. En el caso de las glitazonas, recientemente

se ha cuestionado su utilización ya que, a pesar de su efecto beneficioso sobre la concentración de glucosa en sangre, se ha descrito que pueden empeorar el EMD<sup>7</sup>. Un estudio retrospectivo de pacientes con EMD tratados con tiazolidindionas mostró una reducción del edema macular en el 73% de ellos después del cese del tratamiento<sup>8</sup>. Se ha propuesto que estos fármacos producen una sobrecarga de líquidos y un aumento de la concentración del VEGF en plasma, lo que podría explicar su efecto adverso sobre el EMD.

## Dislipidemia

Las alteraciones de los lípidos plasmáticos se han asociado con un empeoramiento del EMD. Más específicamente, un mejor control del colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se relaciona con la mejora del EMD<sup>9</sup>. Esto no parece que se produzca en el caso del colesterol ligado lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por lo que respecta a los triglicéridos, se ha descrito que su elevación puede ser un factor de riesgo para la RD. Sin embargo, a los 5 años, datos longitudinales del estudio WESDR no mostraron una asociación entre las concentraciones de colesterol y la RD o el EMD<sup>10</sup>. Un aspecto interesante en la relación entre los lípidos y el EMD es el efecto beneficioso que se ha observado con la utilización de fenofibrato, con una reducción del 40% en la progresión de la RD a los 4 años con 160 mg/día de fenofibrato comparado con simvastatina sola<sup>4</sup>. Sin embargo, el estudio MacuFen, comparando fenofibrato (135 mg/día) con placebo, no encontró ningún cambio significativo en la agudeza visual ni en el volumen macular total a los 12 meses<sup>11</sup>. Posibles explicaciones podrían ser que, dado que no hubo un cambio significativo en las concentraciones de colesterol total en este estudio, la dosis de fenofibrato podría no haber sido suficiente para mejorar el EMD, o bien, según exponen los propios autores, podría ser que el estudio no fue suficiente para detectar cualquier efecto beneficioso significativo del fenofibrato. Por lo tanto, parece que se necesitan estudios con un poder estadístico adecuado para determinar si el ácido fenofíbrico podría mejorar el EMD y, en caso afirmativo, la dosis adecuada.

## Hipertensión arterial y nefropatía diabética

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo para diversas enfermedades crónicas, en las que controlar la presión arterial se ha demostrado beneficioso. Se han realizado investigaciones que han establecido la importancia del control de la HTA para prevenir el desarrollo y la progresión de las complicaciones oculares de la DM. Sin embargo, los resultados de determinados estudios no han sido concluyentes en lo que se refiere al beneficio ocular de la intervención sobre la HTA. En una reciente revisión sistemática<sup>12</sup>, los autores concluyen que las evidencias de los trabajos valorados apoyan un beneficio del tratamiento intensivo de la HTA respecto a la incidencia a 4-5 años de RD (riesgo relativo [RR]: 0,80; 0,71-

0,92) y de la combinación de incidencia y progresión (RR: 0,78; 0,63-0,97). Sin embargo, las evidencias actuales en la progresión a RD proliferativa o EMD clínicamente significativo no apoyan un beneficio de la intervención sobre la presión arterial (RR: 0,95 [0,83-1,09] y 1,06 [0,85-1,33], respectivamente), tras 4 a 5 años de seguimiento. Los autores concluyen que el control de la HTA puede tener al menos un efecto beneficioso en la prevención de la RD a 5 años. Sin embargo, la falta de evidencias sobre el hecho de que una presión arterial controlada enlentezca la progresión de la RD o la aparición de EMD disminuye la posibilidad de que solamente el control de la presión arterial pueda prevenir la RD. Por lo que respecta a los diferentes tratamientos de la HTA, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden tener efectos beneficiosos sobre el EMD. Lo que resulta de interés es que estos efectos aún se aprecian a pesar del hecho de que no se produzcan cambios significativos en la presión arterial, lo que sugiere que estos medicamentos pueden mejorar el EMD a través de mecanismos diferentes a la reducción de la presión arterial<sup>13</sup>, como es la inhibición del VEGF. Un estudio comparó el efecto del captopril por vía oral con placebo y halló que una proporción significativamente mayor de pacientes en tratamiento con captopril tuvo una mejora en la agudeza visual y un retraso en la progresión de DR<sup>14</sup>. De nuevo, en este estudio no se produjeron cambios significativos en la HbA1c en todo el seguimiento, eliminando la mejora del control de la glucosa en sangre como factor de confusión<sup>14</sup>.

En relación con la HTA, la nefropatía diabética por sí misma también puede causar progresión del EMD. En este sentido, se ha demostrado una asociación entre la microalbuminuria y la RD, así como con el empeoramiento del EMD<sup>15</sup>. Esto podría explicarse por la retención de fluidos secundaria a la hipoalbuminemia causada por la enfermedad renal. Es de señalar que no parece que el tratamiento de hemodiálisis en los casos de insuficiencia renal terminal tenga efecto en el EMD. Los pacientes con insuficiencia renal terminal presentan anemia debido a la alteración en la producción de eritropoyetina (EPO) por los riñones, por lo que son tratados con inyecciones subcutáneas de EPO recombinante. Los efectos beneficiosos de la EPO sobre el edema macular se describieron en la década de 1990<sup>16</sup>, y estudios clínicos recientes que han comparado el edema macular secundario a oclusión de la rama venosa central y el EMD han hallado que las concentraciones de EPO son más elevadas en este último grupo, lo que sugiere que, en lugar de causar edema macular, la EPO podría ser producida

como resultado del EMD debido a sus efectos neuroprotectores<sup>17</sup>. Incluso se ha propuesto su utilización como tratamiento intravítreo en casos de EMD<sup>18</sup>.

## Anemia

La anemia es otro de los factores que se cree que puede empeorar el EMD. De hecho, algunos estudios han demostrado que la concentración de hemoglobina por debajo de 12 g/dl duplica el riesgo de padecer RD<sup>19</sup>. Esto podría explicar por qué el tratamiento sistémico con EPO puede mejorar el EMD, probablemente a través de un aumento en las concentraciones de hemoglobina, lo que da lugar a aumento de la oxigenación de la retina y, en última instancia, una menor producción de VEGF inducida por la isquemia. Otro posible mecanismo es por la función neuroprotectora de la EPO en la retina, como se mencionó anteriormente.

## Embarazo

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos, algunos de los cuales parecen ser la causa de una rápida progresión de la RD. Estudios recientes asocian el control metabólico con la progresión de la RD en el embarazo<sup>20</sup>, aunque no está comprobado si se trata de un empeoramiento transitorio sin aumentar el riesgo de agravamiento de la RD a largo plazo. Un control estricto de la glucemia y de la presión arterial durante todo el embarazo y posteriormente puede disminuir el potencial efecto negativo de la gestación en la RD.

## Susceptibilidad genética

Los estudios DCCT<sup>1</sup> y UKPDS<sup>2</sup> mostraron de manera inequívoca la importancia del control de la glucosa en sangre para reducir la incidencia y la progresión de la RD, pero sin impedir por completo estas complicaciones. Análisis estadísticos complejos demuestran que la glucemia o la HbA1c explican solo un 11% de la reducción de las complicaciones microvasculares. En un estudio se halló que los familiares diabéticos de primer grado de los sujetos del estudio que progresaron a RD proliferativa tenían una razón de riesgo para dicha progresión de aproximadamente 3,1 en comparación con los familiares diabéticos de primer grado de los sujetos de estudio que no desarrollaron progresión a RD grave. Esto sugiere una influencia genética en el desarrollo de la RD y ha conducido a

intentos de encontrar un gen, o genes, implicados en el desarrollo de la retinopatía grave, pero estos intentos han sido infructuosos hasta la fecha. En el estudio FIND<sup>21</sup> se evaluó la base genética para la nefropatía diabética en etapa terminal y la retinopatía en cuatro grupos étnicos diferentes en los Estados Unidos, sin que se hallara una correlación definitiva. Tampoco se han podido detectar variaciones genéticas en sujetos que desarrollaron edema macular. Sin embargo, el número de pacientes que desarrollaron estas complicaciones graves en la cohorte DCCT era pequeña, y estos resultados no se han repetido en otras poblaciones.

Si bien no hay duda de que las influencias genéticas son importantes en la patogénesis de la retinopatía y de otras complicaciones de la diabetes, el descubrimiento de estos genes es una línea de investigación futura en grandes cohortes de población con el apoyo de métodos estadísticos complejos y sistemas informáticos de gran potencia.

Recientemente se ha descrito una asociación entre diversos grados de RD y EMD con polimorfismos del gen del VEGF independientemente de otros factores controlados, como son el tipo y la duración de la diabetes, el sexo, la edad, la HTA, la presencia de nefropatía y el tabaquismo<sup>22</sup>. Los autores encontraron tres polimorfismos de susceptibilidad, uno de ellos, el rs17697515, específicamente relacionado con el EMD en pacientes con DM tipo 2. También hallaron dos haplotipos, en este caso relacionados con una menor incidencia de RD y, por tanto, con eventual efecto protector.

Aunque la dotación genética de cada persona no sea modificable, podría tener una gran importancia conocer la susceptibilidad individual a padecer RD y EMD con el fin de personalizar al máximo la prevención, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

## Influencia de los factores sistémicos en la respuesta a tratamientos intraoculares del edema macular diabético

Existen evidencias de que las alteraciones de factores metabólicos como la glucemia, la HTA o los lípidos podrían condicionar la respuesta visual o anatómica al tratamiento con anti-VEGF en casos de RD<sup>23</sup>. En este sentido, en estudios retrospectivos se ha descrito una relación inversa con la HbA1c, encontrándose que valores de HbA1c por encima del 7% se asocian con una menor respuesta del espesor macular y de agudeza visual<sup>24</sup>. Sin embargo,

esta asociación no parece ser tan evidente en el caso del EMD. Los resultados de los ensayos clínicos RIDE y RISE, realizados con 415 pacientes tratados con ranibizumab y seguidos hasta 24 meses, no mostraron que la mejoría en la agudeza visual obtenida se viera influenciada significativamente por los valores iniciales o los cambios durante el seguimiento de los parámetros controlados, como la glucosa, la HbA1c, la función renal, el índice de masa corporal y la presión arterial<sup>25</sup>. Estos resultados deberán ser confirmados con nuevos datos, y aunque de ellos se deduce que los tratamientos intravítreos pueden utilizarse de forma independiente del estado metabólico del paciente sin que se vea comprometida su eficacia, no debe relajarse la intensidad del control sistémico de estos pacientes por la repercusión indudable que tiene en la evolución de la RD en particular y de las complicaciones microvasculares y macrovasculares en general.

## Otros factores implicados en el edema macular diabético

Existen condiciones clínicas que se han relacionado con una aparición más precoz y una progresión más rápida y grave de la RD en general<sup>26</sup>, como son el tabaquismo y el síndrome de apnea del sueño, aunque existen escasos datos sobre su efecto en el EMD y la eventual influencia de su tratamiento en la evolución de la afectación ocular. En el caso de la apnea del sueño, se ha descrito tanto su asociación clínica<sup>27</sup> como la mejoría de la agudeza visual tras el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea<sup>28</sup>. La influencia del tabaquismo parece más consistente tanto en la RD como en el EMD<sup>29</sup>. En el sentido opuesto, se ha descrito que la miopía podría ser un factor protector de la RD, sin que se haya establecido si su corrección mediante lentes o cirugía puede influir en su evolución<sup>30</sup>.

## Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
3. Chou TH, Wu PC, Kuo JZ, et al. Relationship of diabetic macular oedema with glycosylated haemoglobin. *Eye (Lond)*. 2009;23:1360-3.
4. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2443-51.
5. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2015;2015:794036.
6. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6:494-508.
7. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diab Res Clin Pract*. 2013;100:298-330.
8. Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina*. 2006;26:562-70.
9. Klein BE, Klein R, Moss SE. Is serum cholesterol associated with progression of diabetic retinopathy or macular edema in persons with younger-onset diabetes of long duration? *Am J Ophthalmol*. 1999;128:652-4.
10. Klein BE, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology*. 1991;98:1261-5.
11. Massin P, Peto T, Ansquer JC, et al. MacuFEN Study Investigators. Effects of fenofibric acid on diabetic macular edema: the MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21:307-17.
12. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;31(1):CD006127.
13. Chaturvedi N, Sjolte AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998;351:28-31.
14. Wang N, Zheng Z, Jin HY, et al. Treatment effects of captopril on non-proliferative diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:287-92.
15. Romero Aroca P, Sagarra Álamo R, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Méndez Marín I. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2010;17:251-65.
16. Friedman EA, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *J Kidney Dis*. 1995;26:202-8.
17. García-Arumí J, Fonollosa A, Macià C, et al. Vitreous levels of erythropoietin in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions: a comparative study with diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2009;23:1066-71.
18. Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:992-5.
19. Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:153-8.
20. Egan AM, McVicker L, Heerey A, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:310239.

21. Williams RC, Elston RC, Kumar P, *et al.* FIND Research Group. Selecting SNPs informative for African, American Indian and European Ancestry: application to the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *BMC Genomics*. 2016;17:325.
22. Kaidonis G, Burdon KP, Gillies MC, *et al.* Common sequence variation in the VEGFC gene is associated with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015;122:1828-36.
23. Matsuda S, Tam T, Singh RP, *et al.* The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2014;28:166-70.
24. Ozturk BT, Kerimoglu H, Adam M, *et al.* Glucose regulation influences treatment outcome in ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2011;25:298-302.
25. Singh RP, Karishma BA, Justis P, *et al.* The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2016;123:1581-7.
26. Scanlon PH, Aldington SA, Stratton IM. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20:293-300.
27. Mason RH, West SD, Kiire CA, *et al.* High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32:1791-8.
28. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, *et al.* Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respiration*. 2012;84:275-82.
29. Asensio-Sánchez VM, Gómez-Ramírez V, Morales-Gómez I, Rodríguez-Vaca I. Clinically significant diabetic macular edema: systemic risk factors. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:173-6.
30. Lim LS, Lamoureux E, Saw SM, *et al.* Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 2010;117:524-30.