

RECOMENDACIONES. COMITÉ DE OFTALMOPATÍA

## ¿Es la patología oftálmica en diabetes una herramienta útil para categorizar el riesgo cardiovascular?

### *Is ophthalmic disease in diabetes a useful tool to categorize cardiovascular risk?*

Claudia Marcela Issa<sup>1</sup>, María Candelaria Domina<sup>2</sup>, María Laura Payero<sup>3</sup>, Santiago Lima<sup>4</sup>

#### RESUMEN

Actualmente nadie duda que la aparición de las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus (DM) se relaciona con la hiperglucemia crónica.

En la recientemente publicada guía de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2023 para el manejo de la enfermedad cardiovascular en DM, se establece nuevamente que la presencia de la retinopatía diabética (RD) junto con la nefropatía y la neuropatía colocan al paciente en categoría de muy alto riesgo cardiovascular.

Categorizar correctamente el riesgo cardiovascular del paciente nos permite prevenir y/o retrasar eventos cardiovasculares mayores, y tomar precauciones adecuadas frente a intervenciones quirúrgicas para evitar complicaciones intra o perioperatorias.

La recomendación de este Comité, previo al inicio de la medicación para la DM, es realizar una evaluación oftalmológica completa que incluya fondo de ojo y otros estudios oftalmológicos, como la retinofluoresceinografía y la tomografía de coherencia óptica, para la mejor categorización del riesgo de la persona con DM y la elección adecuada de la medicación a iniciar para el control glucémico.

**Palabras clave:** riesgo cardiovascular; retinopatía; edema macular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (46-49)

#### ABSTRACT

*Today, nobody doubts that the appearance of microvascular complications in diabetes is related to chronic hyperglycemia. The recently published ESC 2023 guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes reiterates that the presence of diabetic retinopathy together with nephropathy and neuropathy place the patient in a very high cardiovascular risk category.*

*Correctly categorizing the patient's cardiovascular risk allows us to prevent and/or delay major cardiovascular events, take appropriate precautions when performing surgical procedures, and avoid intra- or perioperative complications.*

*This committee recommends that before starting any course of medication for diabetes, a complete ophthalmological evaluation should be performed, including a funduscopy and other studies such as retinofluoresceinography and optical coherence tomography, to categorize the patient correctly and choose the most appropriate glycemic control medication.*

**Key words:** cardiovascular risk; retinopathy; macular edema.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (46-49)

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, Magíster en Diabetes, Diplomada en Cicatrización de Heridas, Coordinadora del Comité de Oftalmopatía, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Coordinadora de Diabetología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, Magíster en Diabetes, Medical Science Liaison Boehringer-Ingelheim (Argentina-Paraguay-Uruguay), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Medicina General y Familiar, especialista en Nutrición, Hospital Municipal San Cayetano, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes, Centro CEDIAB La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Claudia Issa

E-mail: clauissa@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/11/23

Fecha de trabajo aceptado: 22/3/24

**Conflictos de interés:** La Dra. Candelaria Domina se desempeña como disertante en el laboratorio Boehringer Ingelheim. El Dr. Santiago Lima se desempeña como disertante en los laboratorios Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Bagó y Casasco. Las Dras. Claudia Issa y Laura Payero declaran que no existe conflictos de interés.

## Patología oftálmica en diabetes: ¿es una herramienta útil para categorizar el riesgo cardiovascular?

Actualmente nadie duda que la aparición de las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus (DM) se relaciona con la hiperglucemia crónica. Trabajos como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) 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 DM.

Los hallazgos iniciales, tanto del UKPDS como del DCCT, vincularon el control glucémico a un menor desarrollo de complicaciones crónicas microvasculares, pero la evidencia en eventos cardiovasculares solo se demostró luego de décadas de seguimiento y con evidencia sutil. Esto podría hacernos pensar que son aspectos independientes. Sin embargo, datos de estudios subsecuentes<sup>1,2</sup> de seguimiento de los pacientes incluidos en el UKPDS y en el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), extensión del DCCT, demostraron que a largo plazo el adecuado control glucémico desde fases iniciales de la DM se relaciona con menor riesgo cardiovascular.

En los últimos años las metas buscadas en los pacientes con DM fueron cambiando desde un objetivo puramente glucocéntrico a objetivos cardiorrenometabólicos y centrados en la protección cardiovascular. Tal es así que en 2019 la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) en conjunto con la *European Society of Cardiology* (ESC) publicaron una guía de DM, prediabetes y enfermedad cardiovascular (ECV) donde propusieron una clasificación del riesgo que sitúa a los pacientes que presentan enfermedad microvascular como de alto riesgo cardiovascular.

Se sugiere estratificar el riesgo del individuo antes de iniciar cualquier terapia o tratamiento<sup>3</sup>. Luego, en 2020, dirigido en el mismo sentido, el *American College of Cardiology* (ACC) publicó un consenso de expertos que también posiciona a la RD como marcador de alto riesgo cardiovascular en pacientes con DM<sup>4</sup>.

En la recientemente publicada guía ESC 2023 para el manejo de la ECV en DM, se establece nuevamente que la presencia de la RD junto con la nefropatía y la neuropatía ubican al paciente en categoría de muy alto riesgo cardiovascular<sup>5</sup>.

La relación entre la RD y la mortalidad se demostró en la década de 1970. Los estudios marcaban que la mortalidad era mayor en presencia de RD y que se relacionaba con la mayor gravedad de la afectación retiniana<sup>6</sup>. Este trabajo, sin embargo, no ofrecía información sobre las causas de las muertes observadas. Posteriormente se encontró una relación entre la presencia de la RD y la mortalidad de causa cardiovascular.

Cuando se estudiaron los factores de riesgo de ECV y de RD, muchos son comunes a ambos procesos, por lo que resulta lógico que coexistan. Juutilainen et al.<sup>7</sup> estudiaron una muestra de 824 pacientes con RD, pero sin ECV al inicio del estudio, con un seguimiento de 18 años. Al ajustar para otros factores comunes a ambos procesos (edad, sexo, hemoglobina glicosilada A1c, tabaco, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, duración de la DM y proteinuria), quedó una fuerte asociación entre la RD y la mortalidad cardiovascular y por cardiopatía isquémica, de forma que se mostró que la RD precedía a la ECV.

Otros estudios hallaron que esta relación ocurría tanto con la enfermedad cerebrovascular como con la enfermedad coronaria<sup>8,9,10</sup>, y Cooper et al.<sup>11</sup> evidenciaron que las lesiones que se observaban en la RD, como estrechamientos arteriovenosos o microaneurismas, coexistían con microinfartos visibles en imágenes de resonancia magnética. Estos hallazgos se han corroborado en otros estudios. Aún más, recientes trabajos proponen el agregado de parámetros retinales y calibre arterio venular de la retina a parámetros clínicos de laboratorio como proteína C reactiva (PCR) y filtrado glomerular para la mejor adecuación de los *scores* de riesgo cardiovascular en pacientes con DM<sup>12</sup>.

En la publicación *Japan Diabetes Complications Study*<sup>13</sup> se siguieron durante 8 años a 2.033 personas con DM2 sin ECV 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. Otros estudios y metaanálisis demostraron la relación entre la RD, el edema macular diabético (EMD) y los eventos cardiovasculares, tanto

en DM1 cómo en DM2, y como la presencia de RD se relacionaba con el aumento de mortalidad cardiovascular y por todas las causas<sup>14,15,16,17</sup>.

El seguimiento de los pacientes del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) mostró que la presencia de RD, su gravedad y su progresión se relacionaban con la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>18</sup>. Comparando con los pacientes sin retinopatía, la retinopatía leve tenía una HR de 1,49 (IC 95%=1,12-1,97) y la grave de 2,35 (IC 95%=1,47-3,76).

Otra publicación en pacientes con DM de la India<sup>19</sup> demostró que la puntuación de riesgo cardiovascular del Framingham predice también la presencia de RD.

También se ha comprobado la relación entre la RD y el desarrollo de insuficiencia cardíaca<sup>20</sup>, complicación cardiovascular muy frecuente en la población con DM, y que al sumar RD y nefropatía diabética el riesgo de mortalidad aumenta considerablemente<sup>21</sup>.

La asociación entre RD y EMD con los eventos cardiovasculares de cualquier tipo (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca) y la mortalidad cardiovascular es clara. Cuanto más avanzada esté la lesión retiniana, mayor será el riesgo de presentar algún evento cardiovascular. El médico tratante debe tener en cuenta esta asociación de riesgo en la valoración integral del paciente, incluso para el momento de decidir una intervención o tratamiento.

Categorizar correctamente el riesgo cardiovascular del paciente permite prevenir y/o retrasar eventos cardiovasculares mayores, y tomar precauciones adecuadas frente a intervenciones quirúrgicas para evitar complicaciones intra o perioperatorias.

## RECOMENDACIONES

Es recomendación de este Comité, que previo al inicio de la medicación para la DM, se realice una evaluación oftalmológica completa que incluya fondo de ojo para la mejor categorización del riesgo cardiovascular de la persona con DM y la elección adecuada de la medicación a iniciar en el control glucémico. La información aportada por el fondo de ojos y otros estudios oftalmológicos, como la retinofluoresceinografía y la tomografía de coherencia óptica (OCT), aportan valiosa información del estado vascular de la retina, y permite extrapolar al resto de los terrenos vasculares del organismo de manera no invasiva y con relativo bajo costo.

Si el paciente es categorizado como de alto riesgo cardiovascular, en presencia de evento cardiovascular establecido, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal, las últimas guías de la *American Diabetes Association* (ADA)<sup>22,23</sup> recomiendan, independientemente del control glucémico y del uso de metformina, incorporar al tratamiento del paciente grupos farmacológicos con demostrada reducción de eventos cardiovasculares y/o renales (análogos del péptido similar a glucagón 1, AGLP-1 e inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2, iSGLT-2).

Estas mismas guías recomiendan implementar estrategias para ayudar a las personas con DM a alcanzar objetivos glucémicos con el fin de reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD<sup>24</sup>.

En cuanto al grupo farmacológico de AGLP-1y retinopatía, la ADA informa sobre un metaanálisis de datos de estudios de resultados cardiovasculares que no mostró asociación entre el tratamiento con AGLP-1y la retinopatía *per se*, excepto a través de la asociación entre la retinopatía y la reducción promedio de la hemoglobina A1C en el seguimiento de 3 meses y 1 año. A largo plazo, el impacto del control glucémico mejorado en la retinopatía no se ha estudiado en estos ensayos. Sin embargo, se ha demostrado que los AGLP-1, incluyendo liraglutida, semaglutida y dulaglutida, se asocian con un mayor riesgo de empeoramiento rápido de la RD en ensayos aleatorizados.

Se necesitan más datos de estudios clínicos con un seguimiento a largo plazo diseñados específicamente para la evaluación del riesgo de RD, particularmente incluyendo individuos con RD establecida. El estado de la RD debe evaluarse al intensificar las terapias para disminuir la glucosa, como las que utilizan AGLP-1, ya que las reducciones rápidas en la hemoglobina A1c pueden asociarse con un empeoramiento inicial de la RD<sup>24,25</sup>.

El ensayo FOCUS en curso (identificador de ClinicalTrial.gov: NCT03811561) examinará los efectos a largo plazo de la semaglutida en comparación con el placebo en la RD mediante evaluaciones oftálmicas validadas<sup>26</sup>.

En los estudios *Cardiovascular Outcome Trials* (CVOTs) realizados con iSGLT-2 no se han evidenciado efectos negativos en relación con la RD<sup>27</sup>. Más aún, los hallazgos sugieren que los iSGLT-2 pueden tener una asociación no solo con un menor riesgo de nefropatía diabética, sino también con la lenta progresión de la RD en pacientes con DM<sup>28,29</sup>.

## 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. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
4. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL Jr, Kalyani RR, Kosiborod M, Magwire M, Morris PB, Neumiller JJ, Sperling LS. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037.
5. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC. Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 Jul;25(7):1688-1695. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009.
10. Zhu XR, Zhang YP, Bai L, Zhang XL, Zhou JB, Yang JK. Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure: Evidence from epidemiological observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5894. doi: 10.1097/MD.0000000000005894.
11. 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.
12. Ho H, Cheung CY, Sabanayagam C, Yip W, Ikram MK, Ong PG, Mitchell P, Chow KY, Cheng CY, Tai ES, Wong TY. Retinopathy signs improved prediction and reclassification of cardiovascular disease risk in diabetes: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2017 Feb 2;7:41492. doi: 10.1038/srep41492.
13. 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.
14. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011 May;34(5):1238-44. doi: 10.2337/dc11-0079.
15. Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R, Aragona M, Campi F, Lucchesi D, Daniele G, Miccoli R, Francesconi P, Del Prato S, Penno G. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol* 2019 Nov 16;18(1):159. doi: 10.1186/s12933-019-0961-7.
16. Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of retinopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009 May 15;103(10):1364-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.345.
17. Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein B, Varma R, Shaw JE, Klein R, Mitchell P, Lamoureux EL, Wong TY. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2017 Jun 1;135(6):586-593. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0988.
18. 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.
19. 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.
20. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, Wong TY; ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 22;51(16):1573-8. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.076.
21. Sabanayagam C, Chee ML, Banu R, Cheng CY, Lim SC, Tai ES, Coffman T, Wong TY. Association of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease with all cause and cardiovascular mortality in a multiethnic asian population. *JAMA Netw Open* 2019 Mar 1;2(3):e191540. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1540.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S179-S218. doi: 10.2337/dc24-S010.
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S231-S243. doi: 10.2337/dc24-S012.
25. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(1):290-296. doi: 10.2337/dc20-1815.
26. Novo Nordisk A/S. A research study to look at how semaglutide compared to placebo affects diabetic eye disease in people with type 2 diabetes (FOCUS); [about 9 screens]. In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD, National Library of Medicine (US), 2000. NLM Identifier: NCT03811561. Accessed 11 September 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>.
27. Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, Zwiener I, Kaspers S, Clark D, George JT, Zinman B. Retinopathy outcomes with empagliflozin vs placebo in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2019 Apr;42(4):e53-e55. doi: 10.2337/dc18-1355.
28. Yen F, Wei JC, Yu T, Hung Y, Hsu C, Hwu C. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinopathy in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open* 2023;6(12):e2348431. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.48431.
29. Li JX, Hung YT, Bair H, Hsu SB, Hsu CY, Lin CJ. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor add-on therapy for metformin delays diabetic retinopathy progression in diabetes patients: a population-based cohort study. *Sci Rep* 2023 Oct 10;13(1):17049. doi: 10.1038/s41598-023-43893-2.