

Revisiones bibliográficas

Instituto Nacional de Endocrinología

Factores de riesgo asociados con la aparición de la retinopatía diabética

Dr. Manuel E. Licea Puig,¹ Dra. Elvira Maciquez Rodríguez² y Dr. Jeddú Cruz Hernández³

RESUMEN

La aparición de la retinopatía diabética (RD) se asocia con la presencia de varios factores de riesgo, que determinan tanto su aparición como el incremento de su severidad. Nos proponemos en este trabajo describir los factores que pueden influir en la aparición y progresión de la RD, lo que será de suma importancia para desarrollar medidas preventivas y de intervención dirigida a disminuir la morbilidad de esta complicación. Las personas con DM tipo 1 (DM 1) presentan con mayor frecuencia complicaciones oculares graves (RD proliferativa); de hecho, después de 5 años del inicio de la DM 1 el 23 % de estos diabéticos tienen una RD. La incidencia aumenta hasta 60 % después de 10 años evolución de la DM 1, y pasados los 15 años, puede encontrarse en el 80 % de estas personas. Por el contrario, en las personas con DM 2 la RD puede observarse en el 30 % antes de los 5 años de evolución de la DM 2, incluso confirmarse en el momento del diagnóstico clínico. Son varios los factores que se han asociado con la aparición de la RD. Se considera importante la edad del diagnóstico y el tiempo de evolución de la DM, el mal control metabólico, un perfil lipídico adverso, la presencia de microalbuminuria o enfermedad renal, la hipertensión arterial (HTA), el sexo, el hábito de fumar, la pubertad, el embarazo y los factores genéticos, entre otros.

Palabras clave: Diabetes mellitus, retinopatía diabética, factores de riesgo, morbilidad, prevención, microangiopatía.

INTRODUCCIÓN

La DM es una de las causas de ceguera adquirida más importantes en los países industrializados en edades comprendidas entre los 20 y 74 años.^{1,2} El riesgo de ceguera en las personas con DM es de 25 a 50 veces mayor que en la población general.¹⁻³

En la medida en que aumenta la esperanza de vida en los diabéticos, el problema de la RD se incrementa, y éste se agrava aún más, si consideramos que el número de diabéticos se duplica aproximadamente cada 15 años, y en el momento actual se estima que existen en el mundo 120 millones.³

Las personas con DM 1 presentan con mayor frecuencia complicaciones oculares graves (RD proliferativa); de hecho, después de 5 años del inicio de la DM 1, el 23 % de estos diabéticos tienen una RD. La incidencia aumenta hasta 60 % después de 10 años evolución de la DM 1, y pasados los 15 años, puede encontrarse en el 80 % de estas personas.⁴ Por el contrario, en las personas con DM 2 la RD puede observarse en el 30

% de estas antes de los 5 años de evolución de la enfermedad, e incluso confirmarse en el momento del diagnóstico clínico.^{3,4}

Son varios los factores que se han asociado con la aparición de la RD. Se consideran importante la edad del diagnóstico y el tiempo de evolución de la DM, el mal control metabólico, un perfil lipídico adverso, la presencia de microalbuminuria o enfermedad renal, la HTA, el sexo, el hábito de fumar, la pubertad, el embarazo y los factores genéticos.⁵⁻⁷

Nos proponemos en este trabajo describir los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo y progresión de la RD, lo que será de suma importancia para desarrollar medidas preventivas y de intervención dirigidas a disminuir la morbilidad de esta complicación.

FACTORES DE RIESGO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

Edad cronológica

Se ha confirmado una prevalencia mayor de RD en las personas con más de 60 años de edad al compararlas con las menores de 30.⁵ Klein y otros⁶ realizaron una revalorización del *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) y confirmaron que la edad, entre otros factores, aumenta la frecuencia de alteraciones vasculares (venosas y arteriolas). Resultados similares han sido comunicados por Licea⁷ y Roy,⁸ por su parte, Kullber y otros⁹ hallaron en su estudio que el riesgo de RD se eleva significativamente a medida que es mayor la edad, independientemente de la relación existente con la duración de la DM y el grado de control metabólico.

Sexo

La relación entre el sexo y la presencia de RD no está bien definida. Algunos autores han encontrado una mayor frecuencia de ésta y tendencia a la progresión a las formas proliferativas en el sexo masculino,^{4,10,11} mientras que otros, como Krolewsky y otros¹² no reportan esta diferencia entre ambos sexos.

Duración de la DM

El tiempo de evolución de la DM es el parámetro que clásicamente se ha relacionado con la aparición de la RD, y se ha erigido como el factor de riesgo fundamental relacionado con su aparición; o sea, que en la medida en que éste es mayor, más elevada es la probabilidad de sufrir una RD.¹³

La mayoría de los investigadores le confieren un papel relevante a la duración de la DM como factor de riesgo de RD.^{4,5} En Cuba, diferentes investigadores han confirmado una asociación significativa de la edad con la presencia de RD.^{13,14} Licea y otros¹⁴ estudiaron 200 mujeres con DM 1, con edades comprendidas entre los 15 y los 45 años, y comprobaron que el 6,8 % de las que tenían una DM 1 < 10 años de evolución tenían una retinopatía no proliferativa (RDNP), mientras que en aquellas con una DM 1 ≥ 10 años, esta se presentó en el 64,3 %. La retinopatía proliferativa (RDP) la encontraron en el 19,5 % de las diabéticas con más de 10 años de evolución.

Hiperglucemia

En cuanto a la patogenia de la RD, se acepta que la hiperglucemia es el defecto metabólico primario a partir del cual se producen las otras alteraciones, como la actividad aumentada de la vía de los polioles (lo que produciría un incremento del sorbitol con su acción deletérea sobre la microcirculación), el aumento del estrés oxidativo (con generación de los tóxicos radicales libres)¹⁵⁻¹⁸ y de los dañinos productos de la glucosilación avanzada (PGA), y la activación de la proteína quinasa C, que está involucrada en la traducción de señales hormonales y la estimulación de la producción de factores de crecimiento, que promueven la proliferación de las células musculares lisas y la angiogénesis.^{14,15,19} En relación con los PGA, su propiedad química más importante es la de formar puentes intercatenarios entre las proteínas y alterar su estructura, y, como consecuencia, modificar sus funciones biológicas.²⁰

La HbA1c es un índice objetivo de control glucémico que no es sustituible por ningún otro, y, en cierta medida, da una idea de la probabilidad que tiene un diabético de presentar complicaciones crónicas. Su valor puede considerarse como la media de las concentraciones glucémicas del individuo en un período de 3 meses anteriores a su cuantificación, por lo que puede decirse que es un reflejo del control glucémico a mediano y largo plazo.

Ya es consabido que el mal control metabólico se asocia a un peor pronóstico de la RD, tanto en relación con su aparición como con su progresión, lo cual ha sido confirmado por múltiples estudios epidemiológicos y experimentales, entre ellos el WESDR,^{21,22} y se acepta que es el segundo factor de riesgo en importancia después del tiempo de evolución.

En 1982, el Informe Multinacional de la OMS sobre el estudio y análisis de las interrelaciones de la microangiopatía, la glucosa plasmática y otros factores de riesgo, realizado en 3 583 diabéticos, concluyó que la prevalencia de la RD y de la proteinuria eran mayores en las personas con glucemias más elevadas. El análisis de varianza demostró que el factor que tenía una asociación más importante con la RD era la duración de la DM, aunque los niveles de glucosa en plasma también tuvieron una relación altamente significativa.²²

El *Diabetes Control Complication Trial* (DCCT) continúa siendo hasta ahora el principal estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y a gran escala sobre las complicaciones microangiopáticas asociadas a la DM 1. Fue diseñado para obtener una respuesta definitiva al problema de la asociación entre la hiperglucemia y las complicaciones vasculares, en una población suficientemente grande y por un tiempo adecuado (10 años) como para permitir extraer conclusiones indiscutibles. Este estudio incorporó a 1 441 diabéticos tipo 1 de 29 centros médicos de los Estados Unidos y Canadá, y evaluó el efecto del tratamiento insulínico intensivo y el automonitoreo de la glucemia sobre el desarrollo de las complicaciones, demostrando la importancia del control glucémico en la reducción de la incidencia de la RD, la nefropatía y la neuropatía diabética (ND). Los investigadores se apoyaron en la HbA1c para evaluar el control glucémico durante períodos prolongados, y demostraron que su disminución desde niveles de 9 hasta 7 %, redujo la aparición y/o progresión de todas las complicaciones microvasculares. El DCCT documentó de forma concisa una reducción del riesgo de RD de 76 % en prevención primaria, un retardo en su progresión en el 54 % de los casos, así como una disminución del 47 % en el desarrollo de RDP o RDNP severa.²³

Por otro lado, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se erigió como el trabajo más importante en DM 2 acerca de la relación entre las complicaciones microangiopáticas y el grado de control glucémico. Fue un estudio prospectivo y randomizado que investigó, también durante 10 años, el efecto del tratamiento intensivo sobre 5 000 diabéticos tipo 2, y encontró que una reducción de la HbA1c de 10 a 9 %, es decir, de un 1 %, produjo una reducción en los indicadores de complicaciones de 35 % y de las muertes relacionadas con la DM de 25 %.²⁴⁻²⁶

Asimismo, en el año 1993, se presentó, además del DCCT, el *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS) con un diseño similar, aunque con menor cantidad de individuos y duración. Este trabajo logró demostrar también inequívocamente que en los sujetos con glucemias más bajas se retrasan, tanto la aparición como la progresión de las complicaciones microvasculares.²⁷ Por su parte, el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), siguió a pacientes del DCCT durante 4 años, después de concluido este último, y encontró que el beneficio del control intensivo de la DM persiste aún cuando se incrementa la hiperglucemia (la HbA1c aumentó de 7,2 a 7,9 %), y también se mantiene, e incluso continúa incrementándose, el beneficio del buen control metabólico sobre la RD.²⁸ También el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), otro estudio de grandes proporciones sobre RD, que incluyó a diabéticos tipo 1 y 2, identificó al mal control metabólico (HbA1c elevada) como un significativo factor de riesgo para el desarrollo de la RD, su evolución hacia RDP, disminución de la agudeza visual y pérdida severa de visión o vitrectomía.²⁹

Rand y otros³⁰ estudiaron 111 sujetos con DM 1 de larga evolución y con RDP, y otros 86 diabéticos tipo 1 con similar duración de la enfermedad, pero sin RDP, y al comparar los niveles de glucemias de ambos grupos, encontraron que los que presentaban RDP habían tenido frecuentemente valores de glucemia superiores a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en determinaciones hechas al azar durante visitas médicas rutinarias a sus hogares. Por otro lado, *Janka* y otros³¹ encontraron que el riesgo de progresión hacia formas más severas de RD aumentaba desde 5,3 % con niveles normales de glucemia, hasta 26,1 % con concentraciones mayores, y concluyeron que los niveles de glucemia son el mejor predictor de progresión de RD. Resultados similares a estos también fueron observados posteriormente por *Kullberg* y otros,³² quienes hallaron una asociación significativa entre los valores elevados de HbA1c y el grado de RD.

Microalbuminuria y/o enfermedad renal

Licea y otros¹⁴ confirmaron en 200 mujeres con DM 1 en edad fértil, que la nefropatía diabética incipiente (NDI) estaba presente en solo el 8,1 % de las mujeres con < 10 años de evolución de la DM 1, mientras que esta cifra aumentó a un 46,8 % en las que tenían ≥ 10 años. Tanto la RD como la NDI fueron más frecuentes en aquellas que tenían un mal control metabólico.

La ND es una de las complicaciones de la DM que sigue un curso paralelo a la RD, y son muy similares los factores de riesgo que se asocian con la aparición de la primera (tiempo de evolución prolongado de la DM, pobre control metabólico, HTA y hábito de fumar, entre otros) a los que se han relacionado con el desarrollo de la RD.³³ Se puede aceptar que una persona con RD tiene un riesgo moderado de padecer ND, pero si está presente la ND, el riesgo de sufrir RD es muy superior. De la misma forma se ha demostrado que la proteinuria se asocia a una mayor prevalencia y severidad de la RD,

así como al edema macular. La RDP es 3 veces más frecuentes en personas con DM 1 con proteinuria, que en los que no la presentan, y sucede algo similar en los diabéticos tipo 2. En definitiva, la ND puede considerarse un indicador, pero no un factor de riesgo de RD.

La microalbuminuria se considera la primera evidencia de la existencia de ND.^{10,33} La correlación de la microalbuminuria con la ND puede objetivarse con la biopsia renal, que varía, desde hallazgos histológicos normales en personas con una excreción urinaria de albúmina (EUA) menor que 45 mg/día, a una clara evidencia de ND en los que tienen una microalbuminuria franca, y en aquellos que, además, presentan HTA o reducción del aclaramiento de creatinina.³⁴ La microalbuminuria es un marcador de daño orgánico comprobado, y se considera en la actualidad un factor predictivo de RD, de tal manera que cuando se evidencia RD sin ND, es poco probable que la primera sea de etiología diabética.³⁵ De los factores sistémicos, la determinación de la microalbuminuria es la prueba más fiable como indicador de riesgo de severa pérdida de visión o de RDP.⁴

Shukla y otros³⁶ realizaron un estudio tipo caso-control prospectivo desde enero hasta diciembre de 2001, que incluyó a 102 diabéticos, y pudieron comprobar un vínculo manifiesto entre el daño renal y la afectación visual en estos sujetos. Asimismo, esto ha sido demostrado por *Jawa* y otros,³⁷ además de otros investigadores.^{38,39}

Parving y otros⁴⁰ estudiaron 1 513 diabéticos tipo 2 con ND, y encontraron entre estos sujetos una prevalencia de RD del 65 %. El grupo de individuos con ND y RD, presentó un incremento del 52 % de la creatinina sérica, del 47 % del riesgo de ND avanzada y del 33 % del riesgo de muerte, en comparación con el grupo integrado por los diabéticos que solo tenían ND.

Romero y otros³⁸ también encontraron en su estudio epidemiológico de RD en un área de salud, una asociación significativa entre la microalbuminuria y la aparición de RD, tanto en el análisis univariado, como tras la aplicación de la regresión logística múltiple, y concluyeron que la aparición de microalbuminuria es un factor a tener en consideración en las personas diabéticas, lo que obliga a prestar mayor atención al examen oftalmológico, mientras que la aparición de RD no implica la aparición de microalbuminuria y, por tanto, de ND, en la misma proporción. Sin embargo, este mismo autor realizó con posterioridad otro trabajo, con el objetivo de determinar la relación existente entre la presencia de microalbuminuria y la de RD, estudió (investigación prospectiva de 5 años de duración) 104 diabéticos tipo 1 y concluyó que la microalbuminuria no era un buen marcador de RD, entendido esto como que la presencia de lesión renal significase irremisiblemente la existencia de afectación retiniana; no obstante, aclaró con énfasis, finalmente, que la aparición de microalbuminuria sí obliga a vigilar con mayor regularidad el fondo de ojo en las personas con DM. *Manaviat* y otros⁴¹ en un estudio realizado en diabéticos tipo 2, también encontraron una asociación de la microalbuminuria con la RD.

Hipertensión arterial

La HTA se considera desde hace años un factor de riesgo de RD. La mayor parte de los estudios han demostrado una importante relación entre la RD y la HTA. Desde el punto de vista fisiopatológico, la elevación de la presión sanguínea puede producir por sí

misma daño vascular, y por ello, puede influir sobre la progresión de la RD. Los resultados de múltiples estudios demuestran que las personas con presión arterial diastólica (PAD) y sistólica (PAS) elevadas, padecen con mayor frecuencia RD, la misma progresa con mayor rapidez, y es más severa en estos casos, en relación con las personas no hipertensas.⁴⁻¹⁴

Un estudio (prospectivo, randomizado y controlado) realizado en la *University of Colorado Health Sciences Center* en diabéticos tipo 2, concluyó que el control estricto de la PA (logro de cifras < 128/75 mmHg) mantenido durante 5 años, disminuía la progresión de la RD,⁴² opinión que es compartida por otros investigadores.⁴³

El WESDR, el que pudiera considerarse como el estudio epidemiológico más importante sobre factores de riesgo de RD,⁴⁴ encontró que la progresión de la afectación ocular estaba asociada con la elevación mantenida de la PAD por más de 4 años, concluyendo que en los diabéticos juveniles la HTA es un factor de predicción muy significativo de RD.⁴⁵ En este estudio, también se demostró que la PAD elevada era un predictor significativo de progresión de RDNP a RDP, independientemente del mal control metabólico y la presencia de microalbuminuria, en diabéticos tipo 1 seguidos durante 14 años. Los sujetos con DM de largo tiempo de evolución, y que padecían a su vez HTA y RD, presentaron un riesgo más elevado de muerte que los que tenían HTA, pero no RD, y la limitación física relacionada con la progresión de la RD y con la HTA, era la causante, en parte, del aumento de la mortalidad en el grupo de sujetos afectados por ambas entidades.⁴⁶

En el UKPDS también se investigó la influencia del control estricto de la PA sobre las complicaciones de la DM. Este estudio randomizó a 1 148 personas con DM 2, que también padecían HTA, en 2 grupos: control de la PA poco estricto (PA < 180/105 mmHg) y muy estricto (PA < 150/85 mmHg), logrado con el uso de algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un β -bloqueador, como tratamiento antihipertensivo. Los investigadores encontraron que en los diabéticos que mantuvieron un control estricto y continuo de la PA por una media de tiempo de 8,4 años, se produjo una reducción de la progresión de la RD del 34 %, así como una reducción del 47 % del riesgo de deterioro de la agudeza visual de 3 líneas, en asociación con la reducción de 10/5 mmHg de la PA. Los efectos benéficos sobre la RD logrados con el control estricto de la PA, fueron independientes de los alcanzados con la mejoría del control glucémico. Estos hallazgos constituyen la evidencia más importante en la que se basaron los investigadores de este estudio para recomendar un control estricto de la PA en las personas con DM 2, si se quiere prevenir la pérdida de visión causada por la RD.^{47,48}

Por su parte, el *Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes* (EUCLID), que estudió el efecto del lisinopril administrado durante 2 años a personas con DM 1 que eran normotensos y normo o microalbuminúricos, demostró, en general, una reducción significativa del 50 % de la progresión de la RD en todos los que tomaron lisinopril durante este tiempo, al compararlos con los que no tenían tratamiento antihipertensivo alguno, después que se realizó el ajuste del efecto logrado con la mejoría del control metabólico. La progresión de la RD se redujo un 82 % en el grupo que tomó lisinopril, en comparación con el grupo tratado con placebo.^{49,50} También, recientemente, el *Diabetic Retinopathy Candesartan Trial* (DIRECT), un extenso ensayo clínico controlado y randomizado, con el que se pretendió demostrar la eficacia

del candersartan (bloqueador de los receptores de la angiotensina II) para la prevención de la incidencia y progresión de la RD en la DM 1 y DM 2, demostró que la HTA constituye un factor de riesgo mayor de RD, y la importancia del estricto control de la PA para evitar la progresión de la enfermedad ocular.⁴⁶ *Barclay*⁵¹ también demostró que la HTA es un importante factor de riesgo de RD.

En Japón, *Yoshimura* y otros⁵² estudiaron 750 personas con DM (34 tipo 1 y 673 tipo 2), y encontraron que la progresión de la RD hacia sus formas más severas se incrementaba con la presencia de la HTA. *Licea* y otros⁵¹ comprobaron una mayor frecuencia y severidad de la RD en las personas con DM cuando los valores de PA eran superiores a 140/85 mmHg, concluyendo que el control óptimo de la PA puede disminuir de forma significativa la frecuencia, progresión y severidad de la RD. Estos autores sugieren que, en los diabéticos, las cifras deseadas de PA deben ser <130/85 mmHg, lo que sería beneficioso no solo para disminuir la incidencia de la RD, sino también del resto de las complicaciones vasculares en estos individuos.

Hábito de fumar

El consumo de tabaco es otro de los factores cuya influencia sobre la aparición de la RD es discutida. Aunque en algunos trabajos se ha conseguido demostrar su papel patogénico, en otros no ha podido ser comprobado. No obstante, la lógica debe hacernos sospechar la existencia de alguna relación entre ambos, no solo por la demostrada nocividad del tabaco para toda la vasculatura, sino porque, atendiendo a la fisiopatología de la RD, está sobradamente demostrado el papel preponderante de la hipoxia en todo el proceso, y el hábito de fumar predispone a padecer aterosclerosis, implicando la presencia de esta última, irremisiblemente en la existencia de hipoxia. El consumo de cigarrillos también puede producir por sí mismo disminución de la oxigenación tisular, al aumentar los niveles de monóxido de carbono. Además, la nicotina, uno de los componentes fundamentales del tabaco, produce aumento de la agregación plaquetaria. En general, en el fumador está incrementado el daño endotelial, la oxidación lipídica y la viscosidad sanguínea.⁵³

Recientemente, *Magrini* y otros⁵⁴ realizaron una investigación en 78 mujeres diabéticas tipo 1 y concluyeron que el efecto del tabaco sobre la RD depende de la interacción con otros factores genéticos, que se ha supuesto intervienen en su patogénesis. *Cundiff* y *Nigg*⁵⁵ publicaron los resultados de un estudio retrospectivo, que incluyó a los 1 441 diabéticos tipo 1 que participaron en el DCCT, y se plantearon como objetivo precisar la influencia de la dieta rica en grasa o fibra, y el tabaquismo, en la aparición de la RD. Estos investigadores encontraron que el consumo de tabaco estaba significativamente asociado con la progresión de la RD, y consideraron al tabaquismo como un factor de riesgo relacionado con esta complicación. *Morgado* y otros⁵⁶ demostraron una disminución del flujo sanguíneo retiniano en los diabéticos que consumen tabaco, infiriendo los autores que estas alteraciones pueden provocar un empeoramiento de las áreas preexistentes de isquemia de la retina, provocadas por las alteraciones locales causadas por la RD. *Santos* y otros⁵⁷ identificaron, en sus respectivos estudios, al tabaquismo como un factor de riesgo de RD. *Licea* y otros^{10,11} en diabéticos tipo 2, informaron que el hábito de fumar no influye significativamente en la aparición de la RD, aunque vale aclarar que el porcentaje de fumadores en la muestra estudiada era escasa.

Pubertad

La RD clínica es prácticamente inexistente antes del inicio de la pubertad, lo que ha llevado a especular que modificaciones en los niveles de la hormona del crecimiento y/o incrementos en los esteroides sexuales, pudieran contribuir a su exacerbación, y facilitar así que se intensifique y se vuelva clínicamente importante.⁵⁸

Embarazo

En las diabéticas que comienzan un embarazo sin tener RD, el riesgo de desarrollar RDNP durante el mismo es de aproximadamente un 10 %. En aquellas mujeres con DM en la que existe una RDNP antes de la gestación, esta última puede agravarse durante la misma, produciéndose en estos casos un incremento de las hemorragias, de los exudados blandos y del edema macular; e incluso, en algunos casos, la RDNP puede evolucionar a una RDP.

Larinkari y otros⁵⁹ confirmaron la aparición de RD en el 18 % de su serie de casos de gestantes diabéticas, y un incremento de la severidad de la RD en el primer trimestre del embarazo en las que ya presentaban esta complicación y tenían una prolongada duración de la DM y un mal control metabólico. Por su parte, *Malon* y *Drury*⁶⁰ informaron en su estudio una incidencia de RD del 40 % en las gestantes diabéticas que no la tenían al comienzo del embarazo, mientras que en aquellas que iniciaron el embarazo con una RDNP, esta progresó en el 53 % de los casos. En las mujeres en las que se presentó una progresión de la RD, se hallaron valores de glucemia en ayunas y de HbA1c más elevados, así como un aumento de los requerimientos de insulina que en las gestantes, en las cuales la complicación se mantuvo detenida.

Genética

No podemos dejar de mencionar la aparición en los últimos años de marcadores genéticos que podrían influir en el desarrollo de esta complicación, como la presencia de un fenotipo HLA-DR4, DR3 y/o B15.^{61,62}

Factores de crecimiento

La retina responde a la hipoxia con un incremento de los factores de crecimiento celular. Entre los factores de crecimiento angiogénico se señalan: el *basic fibroblastic growth factor*, el *beta transforming growth factor*, el *platelet derived growth factor*, el *Insulin-like growth factor*, el *epidermal growth factor*, la hormona de crecimiento, la angiotensina I y la endotelina 1. Estos factores de crecimiento juegan un importante papel en el desarrollo y progresión de la RD.^{3,4,63}

PREVENCIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

La prevención de la RD debe dirigirse a controlar de forma óptima los factores de riesgo modificables de esta complicación.^{14,17,64} La prevención primaria se refiere a todas las acciones que se ejecuten tendientes a prevenir la aparición de la RD, para lo cual se debe insistir en la educación diabetológica, en obtener un control estricto de la glucemia y un perfil lipídico adecuado, así como en eliminar el tabaquismo.

La prevención secundaria incluye todas las acciones necesarias para evitar la progresión de la RDNP a la RDP, entre las que se señalan: garantizar una educación diabetológica adecuada, lograr un control estricto de la glucemia y la presencia de un perfil lipídico no

aterogénico, suprimir el tabaquismo, prescribir un tratamiento antihipertensivo intensivo (de preferencia, uso de IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II), evitar los ejercicios que aumenten la presión intraabdominal, los de contacto rudo entre individuos y/o los que incluyan movimientos bruscos de la cabeza, y la fotocoagulación precoz con laser, cuando esté indicada.^{7,10-12,43-45,55}

La prevención terciaria incluye las acciones encaminadas a evitar la evolución de la RDP a la ceguera (edema macular, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina). Entre las acciones que han de realizarse para ello se reconocen: brindar una amplia educación diabetológica, lograr un control glucémico estricto y un perfil lipídico no aterogénico, suprimir el hábito tabáquico, lograr un control óptimo de la presión arterial (con IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II), y prescribir inhibidores de la proteína quinasa C y de los factores de crecimiento celular.^{53,54,63,64}

En conclusión, consideramos que la morbilidad de la RD, en particular la de sus formas más graves, se puede disminuir significativamente si se pone especial interés en el control de sus factores de riesgo modificables. La ceguera por RD representa un gran drama humano y social, si tenemos en consideración que cuando esta se presenta muchos de los afectados están en edades en las que pueden ser social y ampliamente útiles. Por ello debe lucharse para lograr la detección precoz y el tratamiento adecuado de la RD, para lo cual puede ser aconsejable incrementar la dotación de personal adecuadamente entrenado en el estudio y la terapia de esta complicación de la diabetes, y desarrollar programas de detección e intervención temprana de la RD.

ABSTRACT

Risk factors associated with the appearance of diabetic retinopathy

The appearance of diabetic retinopathy (DR) is associated with the presence of several risk factors determining their emergence and the increase of its severity. The aim of this paper was to describe the factors that may influence on the appearance and progression of DR, which will be very important to take preventive and intervention measures to reduce the morbidity of this complication. Persons with type 1 DM have severe ocular complications more frequently (proliferative DR). In fact, 5 years after the beginning of type 1 diabetes mellitus, 23 % of these diabetics have DR. On the contrary, in persons with type 2 DM, it may be observed in 30 % of the patients before the 5 years of evolution, and it may also be confirmed at the time of the clinical diagnosis. Diverse factors have been associated with the appearance of DR. The age on the diagnosis, the time of evolution of DM, a deficient metabolic control, an adverse lipid profile, the presence of microalbuminuria or renal disease, arterial hypertension, sex, smoking habit, puberty, pregnancy and the genetic factors, among others, are considered important.

Key words: Diabetes mellitus, diabetic retinopathy, risk factors, morbidity, prevention, microangiopathy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-83.
2. Grassi G. Diabetic retinopathy. *Minerva Med*. 2003;94:419-35.
3. Kowluru RA. Effect of advanced glycation end products on accelerated apoptosis of retinal capillary cells under in vitro conditions. *Life Sci*. 2005;76:1051-60.
4. Frank RN. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:48-58.
5. Sivakurma R, Ravindran G, Mathayya M, Lakshminarayanan S, Velmurughendran CU. Diabetic retinopathy analysis. *J Biomed Biotechnol*. 2005; 2005:20-7.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology*. 2003;110:2118-25.
7. Licea ME. Tratamiento de la retinopatía: consideraciones generales. En: Licea ME. Tratamiento de la diabetes mellitus. Brasilia: Ideal; 1995.p.131-44.
8. Roy MS. Diabetic retinopathy in African Americans with type I diabetes: the New Jersey 725, Part II. Risk Factors. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:105-19.
9. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, Finnström K, Ludvigsson J, VISS Study Group. Prevalence of retinopathy differs with age of onset of diabetes in a population of patient with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:924-31.
10. Licea ME, Fernández H, Cabrera-Rode E, Masiques E. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con DM2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol*. 2002;13:43-52.
11. Licea ME, Lemañe M, Rosales C, Haug M. Relación de la presión arterial y la retinopatía diabética. *Rev Cubana Med*. 1988;27:48-54.
12. Krolewski AS, Warran HG, Rand LI, Christieb AR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes: a 40 years follow-up study. *Diabetes Care*. 1986;9:443-52.
13. Crespo N, Padilla JC, González R, Crespo N, Rodríguez M, Hernández JD. Prevalencia de retinopatía diabética en pacientes del nivel primario de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2004;20:1-11.
14. Licea ME, Barroso O, Mesa JA. Frecuencia de complicaciones microangiopáticas en mujeres con diabetes tipo 1 (DM1) en edades ≤ 45 años. *Av Diabetol*. 2003;15:77-82.
15. Curtis TM, Scholfield CN. The roles of lipids and protein kinase Cs in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res*. 2004; 20:28-43.
16. Khan ZA, Chakrabarti S. Growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*. 2003;4:287-301.
17. Chantelau E, Volaco A, Meyer-Schwickerath R. New insights into the pathogenesis of diabetic retinopathy-hormonal rather than metabolic factors are important. *Vasa*. 2004;33:205-10.
18. Yilmaz MI, Sonmez A, Acikel C, Celik T, Bingol N, Pinar M, et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:135-40.
19. Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3349-60.

20. Thomas A. Glycated haemoglobin-quality assurance: the MK experience. In: W Garry J. Monitoring glycaemic control in the diabetic patient. Londres: Ed. Excerpt Med Public; 2002:103-22.
21. Klein R, Klein BEK. Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care*. 1998;21:39-43.
22. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, Grab B, Grabauskas V, Mateo de Acosta O, et al. Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3 583 diabetic patients: a multinational study. *Diabetologia*. 1982;22:412-20.
23. The Diabetic Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995;102:647-61.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. VIII Study Design, Progress and Performance. *Diabetologia*. 1997;34:977-90.
25. 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.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin or complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
27. Reichard P, Rosenqvist V. The effect of long term intensified insulin treatment the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304-9.
28. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes four years after a trail of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
29. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report # 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:233-52.
30. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 1985;313:1433-8.
31. Janka HU, Warran JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes*. 1989;38:460-4.
32. Kullberg CE, Arnqvist HJ. Elevated long-term glycated hemoglobin precedes proliferative diabetic retinopathy and nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:961-5.
33. Vogin GD. New hope for microvascular complications of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:2285-93.
34. Calvo A, Monge N, Gómez R, Cruz M. La microalbuminuria como factor de riesgo cardiovascular. *SEMERGEN*. 2004;30-03:110-3.
35. Figueroa V, Urroz KM, Arguedas C. Importancia clínica de la proteinuria en diabetes mellitus. *Acta Med Costarric*. 2001;43:1-9.
36. Shukla DE, Kolluru CM, Singh J, John RK, Soman M, Gandhi D, et al. Macular ischoemia as a marker for nephropathy in diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52:205-10.

37. Jawa A, Kcom TJ, Fonseca VA. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am.* 2004;88:1001-36.
38. Brownlee M, Aiello LIP, Friedman E, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Tratado de Endocrinología.* 10ma. ed. Madrid; Ed. Elsevier; 2004:1625-702.
39. Parving HH, Mogensen CE, Thomas MC, Brenner BM, Cooper ME. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy: insights from the RENAAL study. *QJM.* 2005;98:119-26.
40. Romero P, Salvat M, Méndez I, Martínez I. Is microalbuminuria a risk factor for diabetic retinopathy? *J Fr Ophtalmol.* 2003;26:680-4.
41. Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. *BMJ Ophthalmol.* 2004;4:9.
42. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;161:1086-97.
43. Licea ME, Singh O, Smith A; Martínez R. Frecuencia y características clínicas y resultados terapéuticos de la hipertensión arterial en diabéticos tipo 2 de un área de salud. *Rev Cubana Endocrinol.* 2002;13:142-53.
44. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:1193-8.
45. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. Is blood incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med.* 1989;149:2427-32.
46. Klein R, Klein BEK. Blood pressure control and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:365-7.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703-13.
48. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS report No. 39. *BMJ.* 1998;317:713-20.
49. The EUCLID Study Group. The effect of lisinopril on retinopathy in people with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetologia.* 1997;40(Suppl 1):A500.
50. Chaturverdi N, Sjolie AK, Stephenson JM, P 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;351:28-31.
51. Barclay L. Tight BP control may reduce risk of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2004;122:1631-40.
52. Yoshimura H, Fujii H, Miyakawa T. Aggravation/progression factors of diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1997;40(Suppl 1):A 500.
53. Hernández I, Romero PJ, González JM, Romero A, Ruiz MJ. Tabaquismo en la mujer. Revisión y estrategias futuras. *Rev Preven Tabaquismo.* 2000;2:45-54.
54. Magrini A, Bottini N, Nicotra M, Cosmi E, Bottini E, Bergamaschi A. Smoking and the genetics of signal transduction: and association study on retinopathy in type 1 diabetes. *Am J Med Sci.* 2002;324:310-3.
55. Cundiff DK, Nigg CR. Diet and diabetic retinopathy: insights from the diabetes control and complications trial (DCCT). *Medscape General Med.* 2005;7:1-3.

56. Morgado PB, Chen HC, Patel V, Herbert L, Kohner EM. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology*. 1994;101:1220-6.
57. Santos KG, Tschiedel B, Schneider JR, Souto KEP, Roisenberg I. Prevalence of retinopathy in Caucasian type 2 diabetic patients from the South of Brazil and relationship with clinical and metabolic factors. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:221-5.
58. Ben Mehidi A, Massin P, Guyot-Argenton C, Erginay A, Guillausseau PJ, Gaudric A. Diabetic retinopathy in children and adolescents. *Diabet Metab*. 2003;29:300-6.
59. Larinkari J, Laatikainen L, Moorone P. Metabolic control and serum hormone levels in relation to retinopathy pregnancy. *Diabetologia*. 1982;22:327-30.
60. Maloney JBM, Drury MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1982;93:745-50.
61. Taverna MJ. Genetic of diabetic complications: retinopathy. *Ann Endocrinol*. 2004;65(Suppl):17-25.
62. Warpecha KM, Chakravarthy U. Molecular genetic of microvascular disease in diabetic retinopathy. *Eye*. 2003;17:305-11.
63. Urban B, Pecczynska J. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Klin Oczna*. 2003;165:319-21.
64. Ruiz M. Prevención de la nefropatía diabética. *Rev Asoc Latinoamer Diabetes*. 2006;XIV:10-1.

Recibido: 11 de julio de 2007. Aprobado: 10 de noviembre de 2007.

Dr. *Manuel E. Licea Puig*. Centro de Atención al Diabético. Calle 17 esquina a D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: licea@infomed.sld.cu

¹Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Profesor Auxiliar del INEN.

²Especialista de I Grado en Oftalmología del INEN.

³Especialista de I Grado en MGI y Endocrinología. MSc. Atención Integral a la Mujer. Profesor Asistente. Hospital Ginecoobstétrico "América Arias".

[Índice Anterior](#) [Siguiente](#)