

# Dislipidemia como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética en pacientes de la consulta externa del hospital Luis Vernaza

Dyslipidemia as a risk factor for the development of diabetic retinopathy in the hospital outpatient clinic of the Luis Vernaza hospital

Dislipidemia como factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética en la consulta externa del hospital Luis Vernaza

SEGUNDA MEJOR TESIS DE GRADUACIÓN LII PROMOCIÓN DE MÉDICOS, 2013 - 2014, FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Andrés Fernando Pólit Hoyos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## RESUMEN

**Introducción:** la asociación entre retinopatía diabética y los niveles de lípidos sigue sin aclararse. En este estudio, se intenta investigar la asociación entre la retinopatía diabética y los niveles elevados de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2. **Métodos:** se seleccionaron los pacientes que acudieron a su primera consulta oftalmológica en el hospital Luis Vernaza desde agosto de 2013 a enero de 2014. Para el análisis fueron divididos en dos grupos, uno con menos de 10 años de diagnóstico con diabetes mellitus 2 y el otro con 10 o más años. **Resultados:** 67 ojos fueron incluidos, de los cuales 7 (10 %) presentaron retinopatía diabética proliferativa y 24 retinopatía diabética no proliferativa. 69% de los casos presentaron dislipidemia, 37 casos tuvieron menos de 10 años con diabetes mellitus 2 y 30 tuvieron 10 años o más. El grupo con dislipidemia presentó significativamente más RDNP y RDP que el grupo sin dislipidemia ( $p=0,0074$ ). **Conclusión:** los pacientes con dislipidemia se asociaron con porcentajes mayores de la retinopatía diabética. Por este motivo recomendamos que el control lipídico pudiera ayudar a disminuir el riesgo de retinopatía diabética.

**Palabras clave:** Retinopatía Diabética. Dislipidemia. Glucemia.

## ABSTRACT

**Introduction:** the relation between diabetic retinopathy and the levels of lipids is still unclear. In this study, we attempt to investigate the relation between diabetic retinopathy and the elevated levels of lipids in patients with type 2 diabetes. **Methods:** we selected patients that attended their first ophthalmologic consultation in the Luis Vernaza hospital since August, 2013 to January, 2014. For the sake of the analysis patients were divided into two groups; one of patients diagnosed with diabetes mellitus 2 no more than 10 years earlier and the other diagnosed more than 10 years earlier. **Result:** out of the 67 eyes included, 7 (10%) presented proliferative diabetic retinopathy (PDR) and 24 non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR). The 69% of the cases presented dyslipidaemia, 37 cases were diagnosed with diabetes mellitus 2 no more than 10 years earlier and 30 were diagnosed more than 10 years earlier. The group suffering from dyslipidaemia presented significantly more NPDR and PDR than the group without dyslipidaemia ( $p=0.0074$ ). **Conclusion:** patients with dyslipidaemia were associated with a higher percentage of diabetic retinopathy. Therefore, we suggested that the control of the level of lipids may help diminishing the risk of developing diabetic retinopathy.

**Keywords:** Diabetic Retinopathy. Dyslipidaemia. Blood Sugar..

## RESUMO

**Introdução:** a associação entre a retinopatía diabética e os níveis de lípidos segue sem se aclarar. Neste estudo, intentou-se investigar a associação entre a retinopatía diabética e os níveis elevados de lípidos em pacientes com diabetes tipo (2) dois. **Métodos:** selecionaram-se os pacientes que acudiram a sua primeira consulta oftalmológica no Hospital Luis Vernaza desde agosto de 2013 a janeiro de 2014. Para o análise foram divididos em dois grupos, um com menos de 10 anos de diagnóstico com diabetes mellitus tipo (2) dois e o outro com 10 o más años. **Resultados:** 67 olhos foram incluídos, dos quais 7 (10 %) tinham retinopatía diabética proliferativa e 24 retinopatía diabética não proliferativa. 69 % dos casos tinham dislipidemia, 37 casos tinham menos de 10 anos com diabetes mellitus tipo 2 (dois) e 30 tinham 10 anos ou mais. O grupo com dislipidemia tinha significativamente mais RDNP e RDP que o grupo sem dislipidemia ( $p = 0,0074$ ). **Conclusão:** pacientes com dislipidemia foram associados com maiores taxas de retinopatía diabética. Recomendamos, portanto, que o controle lipídico pode ajudar a reduzir o risco de retinopatía diabética.

**Palavras-chave:** Retinopatía Diabética. Dislipidemia. Glicemia.

## Introducción

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusiones de los pequeños vasos retinales en los pacientes con diabetes.<sup>1,2</sup> Es la primera causa de ceguera legal en los adultos jóvenes de los países occidentales.<sup>3-9</sup> Alrededor de la tercera parte (36 %) de los pacientes con Diabetes Mellitus presentaron RD en el estudio UKPDS. En diferentes estudios con diversos grupos étnicos el rango va desde el 18 al 46 %.<sup>1</sup> Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma se encuentran el tiempo de duración de la Diabetes Mellitus, los niveles de Hb1AC, la hipertensión arterial y la dislipidemia; por lo que el control metabólico es esencial para disminuir su progresión.<sup>10,11</sup> También se sabe que la hipertensión arterial mal controlada es un factor de riesgo de progresión del EMD y RD.<sup>10,11</sup> Aunque se sabe que la hiperlipidemia está asociada con la presencia y severidad de exudados céreos en la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y con el edema macular diabético (EMD), no está muy clara la contribución que tienen los lípidos para la patogénesis de éstas.<sup>2,11</sup>

Ciertos estudios han reportado relación entre la presencia de dislipidemia y el desarrollo de la RD.<sup>12, 13</sup> Aun así, sigue existiendo controversia para establecer el papel de los lípidos en su etiopatogenia. El DCCT mostró que mediciones séricas de lípidos estuvieron asociados con el riesgo de RD en diabéticos tipo 1.<sup>14,15,16</sup> Estudios FIELD y ACCORD indicaron que el fenofibrato redujo la progresión de RD y la necesidad de aplicar láser en diabéticos tipo 2, no obstante, los niveles de lípidos no se relacionaron con los resultados.<sup>10,14</sup> Recientemente ha habido interés en la relación de la apoA1 y la apoB con la RD.<sup>17</sup> Como la apoA1 refleja mejor la acumulación de lípidos en los tejidos periféricos y la apoB se encuentra presente en la retina de los pacientes con RD, éstas pueden estar más directamente relacionadas en los cambios biofisiológicos de esta afección.<sup>14,17-19</sup> En este estudio se intenta analizar a la dislipidemia como un factor asociado a la RD en los pacientes diabéticos tipo 2, y luego investigar si el control de la dislipidemia disminuiría el riesgo de pérdida de agudeza visual.

## Metodología

Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, descriptivo y analítico que intenta analizar a la dislipidemia como un factor asociado para el desarrollo y aparición de la Retinopatía Diabética en los pacientes diabéticos en su primera consulta de oftalmología. Los pacientes

que participaron en el estudio son todos aquellos diabéticos que acudieron a su primera consulta oftalmológica en el servicio de Oftalmología en la Consulta Externa del hospital Luis Vernaza. La recolección de información se realizó entre el 26 de agosto de 2013 y el 31 de enero de 2014.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acude por primera vez al oftalmólogo y que aceptara participar en el estudio.<sup>28</sup> Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban alguna de las siguientes condiciones: retinopatía no diabética (hipertensiva, oclusiones de vasos retinales, retinitis pigmentosa, enfermedades infecciosas de la retina, enfermedades parasitarias como la toxoplasmosis, etc.); otras patologías de retina (desprendimiento de retina, agujero retiniano); uveítis posterior; cirugía de retina previa; vasculitis con compromiso retiniano; glicemia > 500 mg/dL; patologías vítreas (degeneración vitreoretinal, hemorragia vítrea); dislipidemia hereditaria (hipercolesterolemia familiar); opacidad de medios que impida la visualización del fondo de ojo; o pacientes con datos incompletos.

Se les solicitaron los siguientes exámenes: fondo de ojo con fotografía, retinografía angiofluorescente (en caso de ser necesario), tomografía de coherencia óptica (OCT) de la mácula (en caso de ser necesario), perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos), glicemia y HbA1C.

Los estudios realizados de fondo de ojo y angiografía se analizaron por los retinólogos del hospital Luis Vernaza y se clasificaron según la escala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); para medir los niveles de los lípidos se usaron las pruebas realizadas en los laboratorios del mismo hospital y los parámetros estándar que se utilizaron son los recomendados por el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III).

Para el análisis estadístico se utilizó el Test de Kruskal-Wallis (test no paramétrico) para ver significancia entre tres grupos según el grado de retinopatía diabética, esta se clasificó en sin retinopatía (NR), retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). Para calcular el valor p de las variables cualitativas se usó Chi cuadrado con el programa Epi-Info, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Bartlett. Se separaron los pacientes en dos grandes grupos: aquellos con más de 10 años de diagnóstico de Diabetes Mellitus (incluyendo aquellos con 10 años)

y aquellos con menos de 10 años de diagnóstico de Diabetes Mellitus. Se catalogó con presencia de dislipidemia a aquel paciente que tuviera al menos un valor alterado del perfil lipídico (Colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos).

## Resultados

Un total de 67 ojos fueron incluidos y analizados en el estudio. En la tabla 1 se muestran las variables separadas en dos grupos dependiendo de la presencia o ausencia de dislipidemia.

Variables	Con dislipidemia (n=46)	Sin dislipidemia (n=21)
Edad†	63,56 ± 12,5	62,7 ± 8,9
Sexo*		
Masculino	26 (57%)	5 (24%)
Femenino	20 (43%)	16 (76%)
Tiempo de diagnóstico de DM (años)†	9,39 ± 5,57	4,6 ± 3,2
Perfil lipídico† HDL	42,54 ± 7,8	50,48 ± 8,26
LDL	130,3 ± 37,5	110,19 ± 32,28
Colesterol total	216,45 ± 58,83	156 ± 31,3
Triglicéridos	365,28 ± 267,19	171,42 ± 27,46
Glicemia†	150,07 ± 52,17	143,95 ± 54,99
Hb1AC†	7,7 ± 0,92	7,90 ± 1,74
Grado de Retinopatía Diabética (RD)		
NR	19 (41,3%)	17 (81%)
RDNP	20 (43,5%)	4 (19%)
RDP	7 (15,2%)	0 (0%)

† variable continua, se reporta en media y desviación estándar  
\* variable categórica, se reporta en frecuencia y porcentaje

En la tabla 1 se observa diferencia entre los grados de retinopatía y la presencia de dislipidemia. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa (valor p: 0,0074) entre los grados de retinopatía y la presencia de dislipidemia, encontrando mayor cantidad de pacientes con retinopatía diabética proliferativa en los pacientes con dislipidemia.

En la tabla 2 se muestran las variables separadas en dos grupos por tiempo de diagnóstico de DM, el que incluía pacientes con menos de 10 años de diagnóstico de Diabetes Mellitus y el otro con 10 o más años de diagnóstico con Diabetes Mellitus. En el grupo de menos de 10 años con Diabetes Mellitus hubo 37 casos, mientras que en el otro grupo hubo 30 casos. Todos los pacientes que presentaron

retinopatía diabética proliferativa pertenecían al grupo de más de 10 años de diagnóstico con Diabetes Mellitus y tenían dislipidemia, sin embargo el 53% de los casos del grupo con más de 10 años con DM presentaron retinopatía diabética no proliferativa.

Variables	Menos de 10 años (=37)	Más de 10 años (n=30)
Edad	61,4 ± 9,5	65,57 ± 13,24
Sexo		
Masculino	18 (49%)	13 (43%)
Femenino	19 (51%)	17 (57%)
Tiempo de diagnóstico de DM (años)	3,59 ± 7,58	13,2 ± 2,14
Perfil lipídico		
HD	46,64 ± 7,7	43,03 ± 9,57
LDL	124,3 ± 29,5	123,57 ± 44,95
Colesterol total	192,4 ± 69,7	203,76 ± 41,97
Triglicéridos	309,98 ± 307,93	297,8 ± 110,43
Glicemia	153,27 ± 67,49	141,83 ± 24,42
Hb1AC	7,83 ± 1,5	7,7 ± 0,76
Grado de retinopatía diabética (RD)		
NR: 30 (81%)		NR: 6 (20%)
RDNP: 7 (9%)		RDNP: 17 (57%)
RDP: 0 (0%)		RDP: 7 (23%)
Presencia de dislipidemia	Si: 19 (51%) No: 18 (49%)	Si: 27 (90%) No: 3 (10%)

\* significativo.

Variables	NR (n=6)	RDNP (n=17)	RDP (n=7)	Valor p
Edad†	63,7 ± 18,7	65,9 ± 11,4	66,3 ± 14,2	0,36
Sexo				
Masculino	1 (83%)	8 (47%)	4 (57%)	0,30
Femenino	5 (17%)	9 (53%)	3 (43%)	
Tiempo de diagnóstico de DM (años)†	12,5 ± 1,6	12,9 ± 2,2	14,4 ± 2,2	0,76
Perfil lipídico†				
HDL	37,7 ± 9,1	46,6 ± 10	39 ± 5	0,22
LDL	95 ± 55,4	121,3 ± 43,3	153,6 ± 17,8	0,05*
Colesterol total	175,7 ± 45,6	202,8 ± 40,4	230,3 ± 28,5	0,05*
Triglicéridos	328,30 ± 142,9	289,1 ± 118,9	292,9 ± 55,2	0,10
Glicemia†	159,2 ± 37,9	132,7 ± 11,1	149,1 ± 27,5	0,94
Hb1AC†	7,77 ± 0,38	7,6 ± 0,89	7,8 ± 0,76	0,15
Presencia de dislipidemia				
Sí	5 (83%)	15 (12%)	7 (100%)	0,56
No	1 (17%)	2 (88%)	0 (0%)	

\* significativo.

En la tabla 3 se observa en los pacientes con antecedente de diabetes mellitus mayor a 10 años una diferencia estadísticamente significativa el media de niveles de lípidos y el grado de retinopatía diabética, presentando los niveles de lípidos más elevados los pacientes con grados más severos de retinopatía diabética.

## Discusión

Encontramos que la presencia de dislipidemia, y el antecedente de más de 10 años con DM, se asoció con la severidad de la retinopatía diabética. Es conocido que el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus, los niveles elevados de hemoglobina glicosilada y los valores elevados de glicemia son los factores influyentes para el desarrollo de retinopatía diabética,<sup>20</sup> sin embargo ahora la dislipidemia es otro factor que podría predisponer el desarrollo y progresión de esta retinopatía que produce ceguera.<sup>12,21-23</sup>

Hay que considerar que a pesar de haber obtenido diferencias significativas con relación al grado de retinopatía diabética y la presencia de dislipidemia, los resultados pudieron verse influenciados por los años de evolución de la DM.<sup>24,25</sup>

Aunque las desventajas del estudio fue la poca cantidad de pacientes incluidos entendemos que se debió a la presencia de datos incompletos en las historias clínicas de los mismos, esto puede servir de sustento para valorar la necesidad de estandarizar los datos que se ingresan en la historia clínica de pacientes oftalmológicos.

Entre algunos análisis recomendables para futuros estudios habría que definir el tiempo de diagnóstico y años con antecedente de DM. También sería interesante realizar un estudio analizando las apolipoproteínas para verificar si tienen influencia en el desarrollo de retinopatía diabética y así poder hacer énfasis en el tratamiento con finalidad de prevenir la progresión de la retinopatía diabética.<sup>13,17-19</sup> Otro punto de análisis es establecer el límite en el que el valor elevado de lípidos comienza a ser significativo para desarrollar retinopatía diabética y definir cuál de los parámetros del perfil lipídico podría tener mayor influencia en el desarrollo de esta trágica enfermedad.<sup>26</sup>

Gracias a los avances tanto de diagnóstico como de tratamiento de la Diabetes Mellitus, se ha podido mejorar la prevención del desarrollo de la retinopatía diabética, y se desea seguir desarrollando herramientas y marcadores

biológicos que nos ayuden a controlarla.<sup>1</sup> No obstante, el porcentaje sigue siendo elevado, llegando hasta el 46 % en algunas poblaciones.<sup>1</sup> Es por eso que se debe seguir investigando y para con los nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento poder controlar las complicaciones de esta enfermedad.<sup>27</sup>

## Conclusión

Con los resultados de este estudio se puede concluir que la dislipidemia es un factor influyente para el desarrollo de retinopatía diabética, sin embargo, hay que tener en cuenta que los años con diagnóstico pueden influir en esta asociación. Recomendamos promover la realización de análisis sistémico completo y reconocemos su importancia al valorar un paciente diabético con algún grado de retinopatía. Creemos que mejorar el control lipídico en estos pacientes será uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la retinopatía diabética.

## Referencias bibliográficas

1. Simó R, Hernández C. Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy: Evidence from Large, Randomized Trials. The Emerging Role of Fenofibrate. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2012, 7, 71-80
2. Aldebasi YH, Mohieldein AH, Almansour YS, Almutairi BL. Dyslipidemia and lipid peroxidation of Saudi type 2 diabetics with proliferative retinopathy. *Saudi Med J* 2013; Vol 34
3. Asensio-Sánchez VM, Gómez-Ramírez V, Morales-Gómez I, Rodríguez-Vaca I. Edema macular diabético clínicamente significativo: factores sistémicos de riesgo. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2008; 83: 173-176
4. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(4):347-370.
5. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304: 649-656.
6. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869-1875.
7. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.
8. Wang FH, Liang YB, Zhang F, Wang JJ, Wei WB, Tao QS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: The Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116:461-7.
9. Cetin E, Bulgu Y, Ozdemir S, Topsakal S, Akin F, Aybek H, Yildirim C. Association of serum lipid levels with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013; 6(3): 346-349
10. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.

11. Alvarez R. Retinopatía diabética. Boletín de la escuela de medicina. 2006. Vol 31 N°2.
12. Ozer PA, Unlu N, Demir MN, Hazirolan DO, Acar MA, Duman S. Serum lipid profile in diabetic macular edema. *J Diabetes Complications*. 2009;23(4):244-248.
13. Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports* 2007; 7: 228-234.
14. Muhammad Bayu Sasongko, MD, MEPI, Tien Y. Wong, MPH, PHD, Thanh T. Nguyen, MBBS, PHD, Ryo Kawasaki, MPH, PHD, Alicia Jenkins, MBBS, MD, Jonathan Shaw, MD, and Jie Jin Wang, MMED, PHD. Serum Apolipoprotein AI and B Are Stronger Biomarkers of Diabetic Retinopathy Than Traditional Lipids. *Diabetes Care*. 2011 February; 34(2): 474-479.
15. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
16. Idiculla J, Nithyanandam S, Joseph M, Mohan VA, Vasu U, Sadiq M. Serum lipids and diabetic retinopathy: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S492-494.
17. Simo R, Garcia-Ramirez M, Higuera M, Hernandez C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2009;147:319-325 e311.
18. Hu A, Luo Y, Li T, Guo X, Ding X, Zhu X, et al. Low serum apolipoprotein A1/B ratio is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 957-962.
19. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, et al. Serum Apolipoprotein AI and B Are Stronger Biomarkers of Diabetic Retinopathy than Traditional Lipids. *Diabetes Care* 2011; 34: 474-479.
20. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, Lim SC, Tai ES, Mitchell P. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869-1875.
21. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, Fenwick E, Dirani M, Wong TY, Lamoureux EL. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7464-7469.
22. Sachdev N, Sahni A. Association of systemic risk factors with the severity of retinal hard exudates in a north Indian population with type 2 diabetes. *J Postgrad Med*. 2010;56(1):3-6.
23. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, Racheppalle SR, Kumaramanickavel G, Sharma T. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. *Ophthalmology*. 2010;117(4):766-772.
24. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: The twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
25. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307-13.
26. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54: 280-90.
27. David A. Antonetti, Ph.D., Ronald Klein, M.D., M.P.H., and Thomas W. Gardner, M.D. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1227-39.