



Fenofibrato en la retinopatía diabética: de los resultados clínicos al mecanismo de acción

Rafael Simó

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Director del Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Fenofibrato;
Retinopatía diabética;
Microangiopatía
diabética

Resumen

La retinopatía diabética (RD) es la complicación más frecuente de la diabetes y una de las principales causas de ceguera en la población de edad laboral en los países industrializados. En los últimos años, 2 estudios (FIELD y ACCORD-EYE) han demostrado que el fenofibrato es una opción terapéutica en estadios precoces de la RD. En el estudio FIELD se observó una reducción del 30% de la necesidad de realizar tratamiento con fotocoagulación con láser en el grupo de pacientes tratados con fenofibrato. Este efecto beneficioso se ha confirmado en el estudio ACCORD-EYE, donde se observó una reducción de progresión de RD del 40% en los pacientes que seguían tratamiento con fenofibrato y simvastatina en comparación con los pacientes tratados con simvastatina y placebo. A pesar de la solidez de estos resultados clínicos, los mecanismos por los que ejerce un efecto beneficioso en la RD aún no están claros, pero se han relacionado con su acción antioxidante y antiinflamatoria, un efecto antiapoptótico, su capacidad para preservar la función de la barrera hematorretiniana, y posibles efectos de neuroprotección y antiangiogénico. También es posible que actúe a través de mecanismos lipídicos “no clásicos”, como el aumento de apo A1 o su capacidad para disminuir las partículas de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas. El conocimiento de estos mecanismos nos dará una perspectiva más clara de cómo posicionar este fármaco en el manejo de RD y también ayudará al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para intentar paliar los efectos devastadores de esta complicación de la diabetes.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fenofibrate;
Diabetic retinopathy;
Diabetic
microangiopathy

Fenofibrate in diabetic retinopathy: from clinical results to the mechanism of action

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the most frequent complication of diabetes and is one of the main causes of blindness in the population of working age in industrialized countries. In the last few years, two studies (FIELD and ACCORD-EYE) have shown that fenofibrate is a therapeutic option in the early stages of DR. In the FIELD study, a 30% reduction was

found in the need for laser photocoagulation therapy in the group of patients treated with fenofibrate. This beneficial effect was confirmed in the ACCORD-EYE study, which showed a 40% reduction in DR progression in patients treated with fenofibrate and simvastatin compared with those treated with simvastatin and placebo. Despite the solidity of these clinical results, the mechanisms through which fenofibrate exerts a beneficial effect in DR remain unclear. However, these effects have been related to its antioxidant and anti-inflammatory action, an antiapoptotic effect, its ability to preserve the function of the blood-retinal barrier, and possible neuroprotective and antiangiogenic effects. Fenofibrate may also act through "non-classical" lipid mechanisms such as an increase in apoA1 or its ability to decrease small, dense LDL particles. Knowledge of these mechanisms will provide a clearer perspective on the role of this drug in the management of DR and will also help to develop new therapeutic strategies to alleviate the devastating effects of this complication of diabetes.

© 2012 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la complicación más frecuente de la diabetes (DM) y una de las principales causas de ceguera en la población de edad laboral en los países industrializados. Estudios poblacionales sugieren que alrededor de una tercera parte de la población diabética tiene signos de RD y, aproximadamente, una décima parte tiene alteraciones importantes que comprometen la agudeza visual de forma significativa, como el edema macular diabético (EMD) y la RD proliferativa (RDP)¹⁻³.

El EMD es más frecuente en la DM tipo 2 (DM2) y, aunque no acostumbra a causar ceguera legal, es la principal causa de disminución de agudeza visual en la población diabética dada la elevada prevalencia de DM2. Por el contrario, la RDP es más frecuente en los pacientes con DM1 y, aunque menos prevalente, suele ser más agresiva y puede evolucionar a la ceguera. Sin embargo, el EMD y la RDP no son patologías excluyentes y un mismo paciente puede tener ambas entidades nosológicas. En este sentido cabe mencionar que cuando un paciente con DM2 presenta RDP, casi invariablemente también existirá un EMD asociado^{4,5}.

Desde el punto de vista del coste sociosanitario hay que tener en cuenta que los pacientes con RD consumen el doble de recursos sanitarios que los pacientes diabéticos sin retinopatía^{6,7}. Además, el promedio de gasto sanitario aumenta de forma proporcional con la severidad de la RD⁸. Por otra parte, cada vez hay más evidencias de que la RD es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular⁹⁻¹¹ y, por tanto, su prevención y tratamiento va a tener una gran influencia en los programas destinados a reducir el gasto sociosanitario asociado a la DM.

El buen control glucémico y de la presión arterial son esenciales para prevenir la aparición de la RD. Sin embargo, los objetivos terapéuticos son difíciles de lograr, por lo que un elevado porcentaje de la población diabética (~30%) acabará presentando esta complicación. Una vez instaurada, el tratamiento reside en la fotocoagulación con láser, pero ésta sólo se indica en estadios ya avanzados de la enfermedad y no está exenta de efectos secundarios. Las inyecciones intravítreas de glucocorticoides o de agentes an-

ti-VEGF (*anti-vascular endotelial growth factor*) también se utilizan fundamentalmente en el EMD refractario al tratamiento convencional. Sin embargo se trata de un tratamiento agresivo, que sólo puede emplearse de forma limitada y en fases avanzadas de la enfermedad. Por último, la cirugía vitreoretiniana puede ser útil en casos de hemorragia vítrea o desprendimiento de retina por tracción, pero ya nos encontramos en situaciones de compromiso grave de la visión. Además precisa de un equipo experto, es cara y tiene una elevada tasa de fracasos. Por tanto, son necesarias nuevas estrategias encaminadas a tratar los estadios iniciales de la enfermedad¹².

Efectos del fenofibrato en la retinopatía diabética: evidencia de los ensayos clínicos

En los últimos años, 2 estudios muy importantes han demostrado que el fenofibrato es una opción terapéutica en estadios precoces de la RD. El primer estudio fue el estudio FIELD de RD¹³. En este ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo se incluyó un total de 9.795 pacientes con DM2 (la mayoría sin antecedentes de RD) que se siguieron durante un promedio de 5 años. El principal resultado fue que en los pacientes que recibieron tratamiento con fenofibrato ($n = 4.895$), el tratamiento con fotocoagulación con láser se redujo en un 30%. Este efecto beneficioso ha sido confirmado por el estudio ACCORD-EYE, en el que se observó una reducción de progresión de RD del 40% en los pacientes que seguían tratamiento con fenofibrato y simvastatina ($n = 806$), en comparación con los pacientes tratados con simvastatina y placebo ($n = 787$)¹⁴. Cabe mencionar que la reducción en la progresión de la RD obtenida con el fenofibrato fue incluso superior (el 40 frente al 33%) a la observada en los pacientes que siguieron un tratamiento intensivo de su DM y pasaron de una hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 10,4 al 7,3%. En ambos estudios se observó mayor efecto del fenofibrato en los pacientes en los que ya existía RD.

Por tanto, hay evidencia suficiente de que el fenofibrato frena la evolución natural de la RD, especialmente en los

pacientes en los que ya se ha iniciado la enfermedad. En definitiva, el fenofibrato puede considerarse una buena opción terapéutica en los pacientes DM2 y RD incipiente a fin de prevenir la evolución a estadios más avanzados de la enfermedad^{15,16}.

Mecanismos de acción del fenofibrato

A pesar del claro beneficio clínico observado en los estudios FIELD y ACCORD-EYE, los mecanismos por los cuales el fenofibrato ejerce su acción no están del todo claros. El conocimiento del mecanismo de acción del fenofibrato será importante no sólo para delimitar mejor en qué pacientes puede resultar más efectivo, sino para diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Mecanismos lipídicos

El fenofibrato es un agente hipolipemiante que fundamentalmente reduce los valores plasmáticos de triglicéridos, aunque también reduce el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aumenta la apolipoproteína (apo) A1 y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y reduce la concentración de las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL (sLDL). Sin embargo, tanto en el estudio FIELD como en el ACCORD-EYE no se observó ninguna relación entre el efecto hipolipemiante y los efectos beneficiosos del fenofibrato sobre la evolución de la RD. De hecho, la evidencia de que la dislipemia sea un factor de riesgo para desarrollar RD o empeorar una RD incipiente es mucho menos clara si la comparamos con otros factores, como la hiperglucemia o la hipertensión arterial¹⁷. Además hay estudios prospectivos de intervención donde se ha demostrado que no existe ninguna relación entre la reducción de los valores plasmáticos de lípidos y la progresión de la RD^{18,19}.

Sin embargo es posible que cambios en parámetros lipídicos no clásicos o alteraciones en la composición cualitativa de las lipoproteínas participen en la acción del fenofibrato en la RD. Así, por ejemplo, se desconoce si los efectos del fenofibrato en reducir los remanentes lipídicos y las sLDL contribuyen en su efecto beneficioso en la evolución de la RD.

También es posible que esté implicado el aumento de apo A1. En este sentido es bien conocido que el fenofibrato estimula la producción de apo A1 en el hígado y, recientemente, se ha demostrado que la apo A1 circulante es un factor protector para el desarrollo de RD²⁰. Por tanto, uno de los mecanismos por los que el fenofibrato podría ejercer su efecto beneficioso sería a través del aumento de apo A1. Este dato no se analizó en los estudios FIELD y ACCORD-EYE.

Por último, cabe mencionar que los valores elevados de ácidos grasos libres inducen lesión endotelial mediante un efecto apoptótico directo²¹. Dado que el fenofibrato reduce en $\approx 30\%$ los valores plasmáticos de ácidos grasos libres, es posible que este efecto también pueda ser uno de sus mecanismos de acción en la RD.

Recientemente se ha demostrado que la apo A1 se expresa en la retina humana (especialmente en el epitelio pig-

mentario), donde desempeñaría un papel antioxidante y evitaría la lipotoxicidad mediante la extrusión de los lípidos que se acumulan en la retina²². Por tanto, otro foco de interés sería investigar si el fenofibrato es capaz de incrementar la síntesis de apo A1 en retina.

Mecanismos no lipídicos

Los principales mecanismos no lipídicos implicados por los que el fenofibrato o su metabolito activo, el ácido fenóbrico (FA), ejercen un efecto beneficioso en la RD son:

- *Mejoría de la función endotelial y actividad antiapoptótica.* El FA tiene un efecto inhibitorio de la apoptosis en las células endoteliales de retina y estimula la producción de óxido nítrico²³. Además, recientemente se ha demostrado que el FA ejerce una acción protectora del epitelio pigmentario a través de inhibir las señales proapoptóticas y estimular las señales provida²⁴.
- *Efecto antioxidante y antiinflamatorio.* La activación de los receptores PPAR α por parte del fenofibrato induce la síntesis de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa²⁵. Este efecto atenúa el estrés oxidativo, uno de los principales eventos patogénicos de la RD²⁶. La inflamación también es un elemento capital en la patogenia de la RD²⁷. La activación de los receptores PPAR α tiene propiedades antiinflamatorias y ejerce una acción inhibitoria de las moléculas de adhesión, las cuales son esenciales para la leucoestasis (unión irreversible de los leucocitos al endotelio) que, a su vez, es un paso clave para el inicio de la RDP²⁸⁻³⁰. Otro de los mecanismos por los que el fenofibrato podría ejercer una acción antiinflamatoria sería a través de su acción inhibitoria de la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2). Esta enzima se ha postulado como un biomarcador de riesgo cardiovascular, tiene una prominente actividad inflamatoria y se ha demostrado su presencia en el epitelio pigmentario de la retina^{31,32}. Además tiene una acción proangiogénica estimulando el VEGF en células del endotelio vascular³³. Por tanto, el efecto inhibitorio del fenofibrato sobre la Lp-PLA2 podría ejercer múltiples efectos positivos, pero hacen falta estudios que confirmen esta hipótesis.
- *Efecto preventivo de la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR).* La disrupción de la BHR es un elemento clave en la patogénesis del EMD. Recientemente se ha demostrado que el FA es capaz de prevenir la hiperpermeabilidad debida a disrupción de la BHR inducida por la DM en células humanas de epitelio pigmentario de retina³⁴. Además, el FA impide el acúmulo de proteínas de matriz extracelular (colágeno tipo IV y fibronectina) que existe en la diabetes y, por tanto, evita el engrosamiento de la membrana basal y la hiperpermeabilidad asociada³⁵.
- *Efecto neuroprotector.* Cada vez existe mayor evidencia de que la neurodegeneración de la retina es un proceso esencial en la patogénesis de la RD y que se instaura en estadios muy incipientes, incluso antes de que puedan detectarse anomalías en la microcirculación mediante el examen fundoscópico³⁶⁻³⁸. Diversos estudios han demos-

trado que la activación de los receptores PPAR α tiene efectos neuroprotectores en diversos modelos de isquemia cerebral y enfermedades neurodegenerativas³⁹. Sin embargo, el posible efecto neuroprotector del fenofibrato en la RD no se ha comunicado.

- **Actividad antiangiogénica.** Hay algunas evidencias de que el fenofibrato inhibe la angiogénesis in vitro e in vivo¹², pero no existen estudios al respecto en células endoteliales de retina o en modelos de RD.

Conclusiones

Los resultados de 2 ensayos clínicos relevantes, el estudio FIELD y el ACCORD-EYE, han demostrado, de forma contundente, que el fenofibrato ejerce un efecto beneficioso en la RD. Sin embargo, los mecanismos por los que actúa aún están por aclarar y están siendo motivo de investigación. El conocimiento de estos mecanismos nos dará una perspectiva más clara de cómo posicionar este fármaco en el manejo de RD y también ayudará al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para intentar paliar los efectos devastadores de esta complicación de la DM.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido ayudas para la investigación de Novo Nordisk, Lilly y Abbot. Asimismo, forma parte de diversos consejos asesores de estas compañías.

Bibliografía

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124-36.
- Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1587-97.
- Lamoureux EL, Wong TY. Diabetic retinopathy in 2011: Further Insights From New Epidemiological Studies and Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2011;34:1066-7.
- Tong L, Vernon SA, Kiel W, Sung V, Orr GM. Association of macular involvement with proliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:388-94.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:527-32.
- Pelletier EM, Shim B, Ben-Joseph R, Caro JJ. Economic outcomes associated with microvascular complications of type 2 diabetes mellitus: results from a US claims data analysis. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:479-90.
- Lee LJ, Yu AP, Cahill KE, Oglesby AK, Tang J, Qiu Y, et al. Direct and indirect costs among employees with diabetic retinopathy in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1549-59.
- Heintz E, Wiréhn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LA. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53:2147-54.
- Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007;30:1742-6.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007;30:292-9.
- Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis*. 2011;218:13-8.
- Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009;32:1556-62.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al; ACCORD Eye Study Group. ACCORD Study Group; Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.
- Simó R, Hernández C. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from large, randomized trials. The emerging role of fenofibrate. *Rev Recent Clin Trials*. 2011;7:71-80.
- Wong TY, Simó R, Mitchell. Fenofibrate: a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *Am J Ophthalmol*. En prensa 2012.
- Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:93-105.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye*. 2005;19:861-8.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Shaw JE, Jenkins AJ, Wang JJ. Novel versus traditional risk markers for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2012;55:666-70.
- Piro S, Spampinato D, Spadaro L, Oliveri CE, Purrello, Rabuazzo AM. Direct apoptotic effects of free fatty acids on human endothelial cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:96-104.
- Simó R, García-Ramírez M, Higuera M, Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:319-25.
- Kim J, Ahn JH, Kim JH, Yu YS, Kim HS, Ha J, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res*. 2007;84:886-93.
- Miranda S, González-Rodríguez A, García-Ramírez M, Revuelta-Cervantes J, Hernández C, Simó R, et al. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions. *J Cell Physiol*. 2012;227:235-62.
- Bordet R, Ouk T, Petraut O, Gelé P, Gautier S, Laprais M, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans*. 2006;34:1341-6.
- Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1227-39.
- Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30:343-58.
- Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998;273:25573-80.
- Israelian-Konarakis Z, Reaven PD. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic

- mechanisms to clinical implications. *Cardiol Rev.* 2005;13: 240-6.
30. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, Hernández C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2:71-98.
31. Carlquist JF, Muhlestein JB, Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target. *Expert Rev MolDiagn.* 2007;7:511-7.
32. Van Tehmsche C, Jacob M, Salesse C. Human retinal epithelium secretes phospholipase A2 and contains two novel intracellular phospholipases A2. *Biochem Cell Biol.* 2001;79:1-10.
33. Barnett JM, McCollum GW, Penn JS. Role of cytosolic phospholipase A(2) in retinal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1136-42.
34. Villarroel M, García-Ramírez M, Corraliza L, Hernández C, Simó R. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1B by suppressing AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Diabetologia.* 2011;54:1543-53.
35. Trudeau K, Roy S, Guo W, Hernández C, Villarroel M, Simó R, et al. Fenofibric acid reduces fibronectin and collagen type IV overexpression in human retinal pigment epithelial cells grown in conditions mimicking the diabetic milieu: functional implications in retinal permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6348-54.
36. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006;55:2401-11.
37. Villarroel M, Ciudad A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes.* 2010;1:57-64.
38. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1156-63.
39. Bordet R, Ouk T, Petraut O, Gelé P, Gautier S, Laprais M, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans.* 2006;34:1341-6.