



Original

Factores clínicos y farmacológicos relacionados con los requerimientos de fotocoagulación láser en pacientes con nefropatía diabética secundaria a diabetes mellitus tipo 2

Ingrid Auyanet^{a,*}, Luis José Rodríguez^b, Ana Yurena Sánchez^a, Noemi Esparza^a, Francisco Cabrera^b, Elvira Bosch^a, Pedro Cardona^b y María Dolores Checa^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Insular Universitario de Gran Canaria, Las Palmas, España

^b Servicio de Oftalmología, Hospital Insular Universitario de Gran Canaria, Las Palmas, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2010

Aceptado el 9 de noviembre de 2010

On-line el 19 de abril de 2011

Palabras clave:

Fotocoagulación
Nefropatía diabética
Retinopatía diabética

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La retinopatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes mellitus cuya prevalencia está estrechamente relacionada con la presencia de nefropatía y la hipertensión. Los objetivos fueron estudiar qué factores clínicos y farmacológicos se relacionan con una mayor necesidad de fotocoagulación láser en pacientes con nefropatía y retinopatía diabética y, en segundo lugar, determinar las características diferenciales entre ambos subgrupos de pacientes diabéticos tipo 2 según si/no hubieran recibido fotocoagulación láser.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo transversal de 63 pacientes seguidos en consulta de Nefropatía Diabética. A los pacientes se les dividió en 2 grupos según hubiesen recibido o no previamente fotocoagulación. En cada subgrupo se estudiaron variables de tipo demográfico, antropométrico, analítico, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento que recibían los pacientes para el control de la hipertensión arterial, diabetes u otras enfermedades asociadas.

Resultados: Se observó que el grupo que había recibido fotocoagulación tenía más años de evolución de la diabetes, más antecedentes de enfermedad cardiovascular y un aclaramiento de creatinina inferior. Asimismo, el porcentaje de pacientes tratados con carvedilol era significativamente superior en el subgrupo que no había recibido fotocoagulación, mientras que el porcentaje de pacientes tratados con betabloqueantes era significativamente superior en el subgrupo que sí la había recibido, no observándose diferencias en el grado de control de la tensión arterial.

Conclusiones: Los factores clínicos y farmacológicos relacionados con una mayor necesidad de fotocoagulación fueron el tiempo de evolución de la diabetes, la historia previa de enfermedad cardiovascular, el grado de insuficiencia renal y el tratamiento con betabloqueantes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical and pharmacological factors related to the requirements of laser photocoagulation in patients with diabetic nephropathy due to type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Background and objective: Diabetic retinopathy is a microvascular complication of diabetes mellitus whose prevalence is closely related to the presence of nephropathy and hypertension. The aim was to study clinical and pharmacological factors that are associated with an increased need for laser photocoagulation in patients with diabetic nephropathy and retinopathy.

Patients and methods: Cross sectional study of 63 patients followed in the Diabetic Nephropathy consultation. Patients were divided into 2 groups according to whether or not previously have received photocoagulation. In each subgroup were studied demographic variables, anthropometric, laboratory, cardiovascular risk factors and treatment received by each patient for the control of hypertension, diabetes and others diseases.

Keywords:

Light coagulation
Diabetic nephropathy
Diabetic retinopathy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ingrid_auyanet@hotmail.com (I. Auyanet).

Results: We observed that the group had received photocoagulation had more years of diabetes evolution, more history of cardiovascular disease and a lower creatinine clearance. Similarly, the percentage of patients treated with carvedilol was significantly higher in the subgroup who had not received photocoagulation while the percentage of patients treated with beta-blockers was significantly higher in the subgroup that received photocoagulation; no significant differences was observed in the degree of control blood pressure.

Conclusions: Clinical and pharmacological factors related to the requirements of laser photocoagulation were years of diabetes evolution, history of cardiovascular disease, the stage of kidney disease and the treatment with beta-blockers.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes diabéticos tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que la población no diabética en los cuales se produce una serie de cambios a nivel vascular que favorece la aterosclerosis¹. En los países desarrollados, la primera causa de pérdida de visión está relacionada con la degeneración macular en los ancianos y la retinopatía diabética en las personas en edad laboral. Se estima que la diabetes mellitus (DM) afecta al 4% de la población mundial, casi la mitad de los cuales tiene cierto grado de retinopatía en algún momento dado. La pérdida de visión ocurre tanto debido a la proliferación vascular (retinopatía diabética proliferativa) como al aumento de la permeabilidad de los vasos retinianos (edema macular)².

Sin intervención, la retinopatía diabética proliferativa se desarrollará en el 60% de las personas con diabetes, resultando en una pérdida de visión en casi la mitad de ellos³. Muchos estudios han sido llevados a cabo para encontrar factores precipitantes de la retinopatía diabética tales como la duración y el tipo de diabetes, grado de control de la misma, embarazo, cambios en niveles hormonales, factores genéticos y microalbuminuria, entre otros⁴. Además, se han publicado estudios sobre fármacos que disminuyen la progresión de la retinopatía diabética. Así, se han demostrado efectos beneficiosos tanto con IECA (the EUCLID study⁵ con lisinopril, MICRO-HOPE⁶ con ramipril, UKPDS⁷ con captopril y ADVANCE⁸ con perinopril), como con ARA-II (DIRECT^{9,10} con candesartán) o fenofibratos (FIELD¹¹ con fenofibrato). Dado que la retinopatía diabética es una complicación microvascular de la DM cuya prevalencia está estrechamente relacionada con la presencia de nefropatía e hipertensión, en este trabajo se han estudiado los factores clínicos y farmacológicos que pudieran estar relacionados con los requerimientos de fotocoagulación láser en pacientes con nefropatía diabética secundaria a DM tipo 2.

Pacientes y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo transversal de 63 pacientes con DM tipo 2 seguidos en la consulta de Nefropatía Diabética. Se reclutó a los pacientes de forma consecutiva según acudían a revisión. A éstos se los dividió en 2 subgrupos según hubieran recibido o no previamente fotocoagulación ("Láser"/"No láser"). Los pacientes del subgrupo que no había recibido fotocoagulación correspondían a pacientes sin patología retiniana en el momento de la evaluación fundoscópica o que presentaban retinopatía diabética no proliferativa. Los pacientes del grupo que sí había recibido fotocoagulación correspondían a aquellos con retinopatía diabética proliferativa en diferentes estadios evolutivos o pacientes con edema macular. (Se excluyó a pacientes con degeneración macular asociada a la edad).

Las variables analizadas fueron las siguientes: demográficas (edad y sexo), antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal [IMC]), antecedentes de enfermedad cardiovascular

(cardiopatía isquémica [CI] y/o enfermedad vascular periférica [EVP] y/o enfermedad cerebrovascular [ECV]), antecedentes de tabaquismo, grado de control ambulatorio de presión arterial (AMPA) aportado por el paciente de forma escrita en los meses previos a la consulta (se realizó una media ponderada de la presión arterial sistólica [PAS] y diastólica [PAD]) y tratamiento que tomaba el paciente en el momento del estudio (inhibidores del sistema renina angiotensina, calcioantagonistas, diuréticos, beta-bloqueantes, alfabloqueantes, alfabetabloqueantes, estatinas, fibratos, pentoxifilina, antiagregantes, tratamiento para la anemia y tratamiento para la diabetes).

Asimismo se recogieron variables analíticas: hemoglobina glucosilada A1C (HbA1C) (mediante método de cromatografía líquida de alta resolución), creatinina (colorimetría, método de Jaffé), aclaramiento de creatinina según fórmula: $[(\text{diuresis orina } 24 \text{ horas} \times \text{Cr orina}) / (1.440 \times \text{Crp})]$, proteinuria (colorimetría) y microalbuminuria (inmunoturbidimetría) en orina de 24 horas, perfil lipídico: colesterol total, HDL, triglicéridos (colorimetría enzimática) y LDL (colesterol total - HDL - triglicéridos/5) y proteína C reactiva (inmunoturbidimetría).

Se estudiaron 63 pacientes, 37 hombres y 26 mujeres. Su edad media era de 62,53 (7,46) años. El 81% de los pacientes tenía más de 10 años de evolución de la diabetes, siendo la media de 17,29 (7,99) años. El 44,4% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, siendo la más frecuente la CI (18,8%), seguida de la EVP (12,5%) y la ECV (3,1%). El 7,8% de los pacientes presentaban CI y EVP, el 1,6% CI y ECV y el 1,6% EVP y ECV. El 12,7% de los pacientes eran fumadores activos, el 42,9% no fumadores y el 38,1% ex fumadores. El IMC medio de la población fue de 32,53 (5,94) Kg/m². El valor medio de la PAS, PAD y presión arterial media (PAM) fue de 136,87 (14,67), 74,17 (9,57) y 93,45 (11,8) mmHg respectivamente, teniendo el 57,1% de los sujetos un valor de AMPA superior a 130/80 mmHg y un 42,9% inferior al mismo.

En cuanto al tratamiento para el control de su diabetes, el 38,3% de los pacientes recibía sólo antidiabéticos orales, el 21,7% sólo insulina, el 40% ambos y el 4,8% no precisaba tratamiento farmacológico. Respecto al tratamiento antihipertensivo, el 98,2% estaban tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina (17,0% con IECA, 53,2% con ARA-II, 28% con IECA más ARA-II), un 85,7% recibían diuréticos, un 42,9% calcioantagonistas, un 23,8% betabloqueantes, un 19% alfabloqueantes y un 11% alfabetabloqueantes. En cuanto al tratamiento hipolipidemiante, el 82,5% recibían estatinas y el 6,3% fibratos. El 3,2% de los pacientes recibían pentoxifilina y un 73% antiagregantes (57,1% con ácido acetilsalicílico). El 9,5% de los pacientes recibían agentes estimuladores de la eritropoyesis, y un 6,4% hierro oral.

Respecto a los valores analíticos, la HbA1C media fue de 7,51 (1,4%), estando el 48,4% de los pacientes con HbA1C inferior a 7%. La creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas medio fue de 1,51 (0,49) mg/dl y 61,58 (41,22) ml/min, respectivamente. En relación al perfil lipídico, el colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos medios fue de 167,68 (43), 85,01 (29,61), 42,8 (10,73) y 185,96 (111,16) mg/dl, respectivamente. Treinta y nueve pacientes tenían proteinuria

superior a 0,3 g/24 horas, siendo el valor promedio de 0,65 (0,48) g/24 horas. Dieciocho pacientes tenían microalbuminuria inferior a 30 mg/24 horas y sólo 6 pacientes entre 30 y 300 mg/24 horas.

En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones típicas. Las proporciones se compararon mediante el test de independencia de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y para variables continuas se utilizó el test de la t-Student. Mediante un modelo de regresión logística dicotómica se estimaron los perfiles de los grupos "Láser"/"No láser". Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,05. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS (versión 17.0).

Resultados

Las variables a estudio fueron analizadas en cada uno de los subgrupos "Láser" y "No láser" obteniéndose que el porcentaje de pacientes que había recibido fotocoagulación era superior en el grupo de más de 10 años de evolución de la diabetes respecto a los de menos de 10 años de evolución ($p = 0,049$), siendo la media de años en el grupo "Láser" de 19,41 (8,32) años frente al 14,27 (6,52) años en el grupo "No láser" ($p = 0,01$). Además, entre los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, un 75% había recibido fotocoagulación frente al 25% que no la había recibido ($p = 0,018$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, edad, IMC o historia de tabaquismo.

Respecto al tratamiento recibido, los pacientes en tratamiento con betabloqueantes recibieron más láser (80%) con respecto a los que no los tomaban (52,1%) ($p = 0,047$). En contraposición, el porcentaje de pacientes que recibieron láser estando con alfabloqueantes fue inferior al del grupo que no tomaba dicho fármaco (14,3 vs 64,3%) ($p = 0,017$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento con diuréticos, calcioantagonistas, alfabloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina, pentoxifilina, estatinas, fibratos,

tratamiento para la anemia, antiagregación o tratamiento para la diabetes. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en la PAS, PAD o PAM entre ambos grupos (tabla 1).

En referencia a los valores analíticos, los pacientes que habían recibido láser tenían un aclaramiento de creatinina menor que los que no lo habían recibido: 59,91 (22,11) vs 71,26 (34,49) ml/min ($p = 0,024$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros analíticos (tabla 2).

Las variables que alcanzaron diferencias significativas fueron incluidas en el modelo de regresión logística dicotómica y se utilizó un sistema de selección de variables por pasos, de manera que el perfil de los subgrupos "Láser" y "No láser" indicó que en el subgrupo de pacientes que había recibido láser, el tiempo de evolución de la diabetes era mayor ($p = 0,018$) y el número de pacientes que habían recibido alfabloqueantes era menor ($p = 0,012$) (tabla 3).

Discusión

Nuestro estudio ha mostrado que la mayor necesidad de tratamiento con fotocoagulación con láser está estrechamente relacionada con los antecedentes de enfermedad cardiovascular. Es conocido que la retinopatía diabética comparte características fisiopatológicas con el proceso de la aterosclerosis, ya que en ambos procesos existe disfunción endotelial, neovascularización, inflamación, apoptosis y un estado de hipercoagulabilidad¹². Además, se ha demostrado que la retinopatía diabética proliferativa predice mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular y por enfermedad arterial coronaria en ambos sexos, siendo esta asociación independiente del antecedente de tabaquismo, HTA, colesterol total, HDL-colesterol, control glucémico, duración de la diabetes y proteinuria¹³.

Asimismo, en nuestro estudio pudimos objetivar que la duración de la diabetes es un factor que acelera el daño en la retina de los pacientes con la enfermedad. Aunque no llegamos a establecer una asociación estadísticamente significativa, sí

Tabla 1
Variables clínico-demográficas en ambos grupos

	Láser	No láser	p-valor
<i>Tiempo evolución diabetes (años)</i>			
< 10	4 (33,3%)	8 (66,7%)	0,049*
> 10	33 (64,7%)	18 (35,3%)	
<i>Antecedentes CV</i>			
No	16 (45,7%)	19 (54,3%)	0,018*
Sí	21 (75%)	7 (25%)	
<i>Tabaquismo</i>			
No	19 (61,3%)	12 (38,7%)	0,440*
Sí (activo y ex)	18 (56,3%)	14 (43,8%)	
<i>AMPA (mmHg)</i>			
< 130/80	14 (51,9%)	13 (48,1%)	0,241*
> 130/80	23 (63,9%)	13 (36,1%)	
<i>Tratamiento</i>			
IECA	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,658**
ARA-II	22 (66,7%)	11 (33,3%)	
IECA + ARA-II	9 (50%)	9 (50%)	
Diuréticos no/sí	5 (55,6%)/32 (59,3%)	4 (44,4%)/22 (40,7%)	0,557*
Calcioantagonistas no/sí	17 (53,1%)/20 (64,5%)	15 (46,9%)/11 (35,5%)	0,254*
Betabloqueantes no/sí	25 (52,1%)/12 (80%)	23 (47,9%)/3 (20%)	0,047*
Alfabloqueantes no/sí	29 (56,9%)/8 (66,7%)	22 (43,1%)/4 (33,3%)	0,389*
Alfabetabloqueantes no/sí	36 (64,3%)/1 (14,3%)	20 (35,7%)/6 (85,7%)	0,017*
Estatinas no/sí	6 (54,5%)/31 (59,6%)	5 (45,5%)/21 (40,4%)	0,505*
Pentoxifilina no/sí	37 (60,7%)/0 (0%)	24 (39,3%)/2 (100%)	0,166*
Fibratos no/sí	35 (59,3%)/2 (50%)	24 (40,7%)/2 (50%)	0,555*

* p-valor obtenido mediante test Chi-cuadrado para nivel de significación < 0,05.

** p-valor obtenido mediante ANOVA de un factor para nivel de significación < 0,05. Los términos en negrita indican las variables en las cuales existieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los subgrupos "láser/no láser".

Tabla 2
Valores analíticos en ambos subgrupos

	Láser			No láser			p-valor*
	N	Media	Desv. Típ.	N	Media	Desv. Típ.	
Cr plasmática (mg/dl)	37	1,52	0,44	26	1,49	0,57	p = 0,809
Aclaramiento Cr (ml/min)	37	52,91	22,11	26	71,26	39,49	p = 0,024
Proteinuria (g/24 h)	37	0,878	1,18	26	1,138	1,42	p = 0,433
HbA1c (%)	37	7,68	1,54	26	7,27	1,15	p = 0,259
PCR (mg/dl)	37	0,285	0,32	26	0,513	0,74	p = 0,117
Colesterol total (mg/dl)	37	168,21	47,06	26	166,92	37,37	p = 0,908
LDL (mg/dl)	37	84,28	28,66	26	86,05	31,46	p = 0,818
HDL (mg/dl)	37	41,86	10,29	26	44,20	11,38	p = 0,400
TG (mg/dl)	37	185,51	121,55	26	188,03	96,74	p = 0,903

* p-valor obtenido mediante t student para muestras independientes para nivel de significación < 0,05.

Tabla 3
Modelo de regresión logística dicotómico

Variable	B	ET	Chi ²	OR	OR inf 95%	OR sup 95%	p
Años evolución diabetes	-1,822	0,768	5,631	1	0,018	0,162	0,036
Alfabetabloqueantes	2,989	1,187	6,341	1	0,012	19,859	1,940

Variable resultado: láser.

B: valor del coeficiente; Chi²: Chi-cuadrado de Wald; ET: error típico; OR: odds ratio.

observamos un peor control de la diabetes en los pacientes que recibieron láser con respecto a los que no lo recibieron (7,68 vs 7,27%, p = 0,259). En este sentido, estudios de gran trascendencia clínica como DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)¹⁴⁻¹⁹ o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{20,21} han mostrado la eficacia del control glucémico en reducir la incidencia y progresión de la retinopatía.

Estudios realizados en población de edad avanzada y largo tiempo de evolución de la diabetes no han demostrado que el control intensivo de la misma reduzca los eventos cardiovasculares ni las complicaciones microvasculares, incluida la retinopatía^{22,23}. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la necesidad de fotocoagulación en relación a la edad de los pacientes.

También el control de la presión arterial (PA), al margen del control glucémico, se ha relacionado con el desarrollo y progresión de la retinopatía, y aunque en nuestro estudio no pudimos observar diferencias significativas, han sido numerosos los estudios que han mostrado una asociación entre hipertensión y la presencia y severidad de la retinopatía diabética²⁴⁻²⁷. Se ha postulado que el incremento de la PA a través de incrementos en el flujo sanguíneo daña a las células endoteliales de los capilares retinianos en los ojos de pacientes con diabetes²⁸. En contraposición a esto, recientemente, en el ACCORD Eye Study se objetivó que no existían diferencias en la progresión de la retinopatía diabética en los pacientes que tenían un estricto control de la PA con respecto a los que no lo tenían²⁹.

En nuestro estudio pudimos observar que el uso de betabloqueantes (atenolol y bisoprolol) se asoció con una mayor necesidad de tratamiento con láser. En relación a este grupo de fármacos, en estudios experimentales en ratas se ha observado que no existía una diferencia significativa entre los niveles intravítreos y retinianos del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en ratas diabéticas tratadas con propanolol, a pesar de su efecto sobre el descenso de la PAS³⁰. En pacientes diabéticos a los que se les midió el flujo sanguíneo intrarretiniano a través de doppler láser con velocímetro, se ha sugerido que los betabloqueantes promueven un ambiente hemodinámico desfavorable en la circulación retiniana que hace progresar la retinopatía diabética³¹.

Por otro lado, en este estudio se ha observado una menor necesidad de láser en los pacientes que recibían tratamiento con

alfabloqueantes respecto a los que no lo recibían. Así, en trabajos experimentales en ratas diabéticas se ha podido demostrar un efecto protector del carvedilol sobre la función cardíaca a través de mecanismos antioxidantes³². Además, en otro estudio experimental se pudo comprobar que el tratamiento con carvedilol tiene efectos protectores sobre el daño perivascular inducido por la infusión de angiotensina II sobre el corazón, el hígado y el riñón de ratas. Así, el uso del carvedilol ha mostrado tener efectos sobre el estrés oxidativo a través de la supresión de especies reactivas de oxígeno y, de esta forma, controlar y frenar las complicaciones debidas al proceso de la aterogénesis³³. Este efecto también se ha demostrado con la pentoxifilina a través de la reducción de citoquinas inflamatorias³⁴. Dado que no existían diferencias en la PA entre los pacientes que sí/no habían recibido láser, se podría hipotetizar que el efecto del carvedilol es independiente de la PA. En la revisión de la literatura no hemos encontrado ningún trabajo experimental o clínico que estudie el efecto del carvedilol sobre la retinopatía diabética. Recientemente, nuestro grupo ha sugerido que el efecto del carvedilol sobre la retinopatía diabética podría estar mediado por su efecto sobre la disfunción endotelial de los capilares retinianos, lo que abriría nuevos caminos hacia la investigación³⁵. Hay que recordar también que algunos de los efectos beneficiosos de algunos fármacos sobre la retinopatía diabética sólo se han objetivado en pacientes con grado leve de esta, pero no en aquellos con retinopatía moderada o severa, lo que confirma el hecho de que una vez la lesión isquémica es extensa, el tratamiento médico tiene menos impacto en la progresión de la retinopatía diabética³⁶.

Dado el escaso número de pacientes estudiados y que se trata de un estudio retrospectivo, no se pueden obtener conclusiones claras sobre cómo afectan los factores farmacológicos a la sí/no necesidad de fotocoagulación láser en este grupo de pacientes con nefropatía diabética secundaria a diabetes tipo 2. Con las limitaciones mencionadas, se podría concluir que los pacientes que estaban tratados con carvedilol habían tenido menor necesidad de fotocoagulación láser y que los pacientes tratados con betabloqueantes habían tenido una mayor necesidad de la misma. En estudios posteriores de tipo prospectivo aleatorizados sería interesante determinar si los betabloqueantes se asocian al desarrollo o progresión de la retinopatía diabética y si el carvedilol previene o disminuye la progresión de la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rodríguez-Poncelas A, Quesada Sabate M, Coll de Tuero G, Caula Ros J, Gelada-Batlle E, Gómez-Marcos MA, et al. Prevalencia de insuficiencia renal oculta y variables asociadas en una población de pacientes con diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:239-45.
- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris 3rd FL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21:143-56.
- Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:839-41.
- Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. *BMC Ophthalmol*. 2004;4:9.
- Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, 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.
- Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. HOPE Study. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus, results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risks of progression and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631-40.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). *Lancet*. 2007;370:829-40.
- Wright AD, Dodson PM. Diabetic retinopathy and blockade of the renin-angiotensin system: new data from the DIRECT study programme. *Eye (Lond)*. 2010;24:1-6.
- Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al., DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1385-93.
- Ansquer JC, Foucher C, Aubonne P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes—insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des*. 2009;15:537-52.
- Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2293-300.
- 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.
- The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:36-51.
- Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995;102:647-661.
- The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289-98.
- Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA*. 1996;276:1409-15.
- Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PT. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al., ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-30.
- Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stenvens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). *BMJ*. 2000;320:1373-8.
- Davis MD. Diabetic retinopathy, diabetic control, and blood pressure. *Transplant Proc*. 1986;18:1565-8.
- Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, Kawakuchi Y, Ueda H, Shintani M, et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy in type II diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:522-6.
- Chase HP, Garg SK, Jackson WE, Thomas MA, Harris S, Marshall G, et al. Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1990;97:155-9.
- Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM. Hypertension and diabetic retinopathy—what's the story? *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1083-7.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al., ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Glycemic, lipid control but not blood pressure reduces retinopathy progression. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.
- Zheng Z, Chen H, Xu X, Li C, Gu Q. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2007;84:745-52.
- Patel V, Rassam SM, Chen HC, Jones M, Kohner EM. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril and beta-blockade with atenolol on retinal blood flow in hypertensive diabetic subjects. *Metabolism*. 1998;47(12 Suppl 1):28-33.
- Huang H, Shan J, Pan X, Wang H. Carvedilol protected diabetic rat hearts via reducing oxidative stress. *Univ Sci B*. 2006;7:725-31.
- Vailati Mdo C, Rocha NS, Matsubara LS, Schwartz DS, Matsubara BB, Padovani CR. Protective effects of carvedilol on systemic vascular damage induced by angiotension II: organ-specific effects independent of antihypertensive effects. *Med Sci Monit*. 2010;16:6-10.
- Leyva-Jiménez R, Rodríguez-Orozco AR, Ortega-Pierres LE, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Álvarez-Aquilar C. Efecto de la pentoxifilina sobre la evolución de la nefropatía diabética. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:772-8.
- Auyanet I, Rodríguez LJ, Esparza N, Cabrera F, Rossique P, Suria S, et al. ¿Minimiza el carvedilol los requerimientos de fotocoagulación láser en la retinopatía diabética? *Nefrología*. 2010;30:473-4.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-7.