

PROTOSCOLOS
DIABETES
MELLITUS
TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO VI

Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2

D. SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencia de Ávila

INTRODUCCIÓN

La DM provoca un deterioro del sistema vascular que termina siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes que la presentan. Este deterioro vascular engloba la alteración de los lechos capilares, causante de las complicaciones microvasculares, y la aceleración del proceso aterotrombótico, que ocasiona las complicaciones macrovasculares.

Las principales manifestaciones de las alteraciones microvasculares relacionadas con la DM son la retinopatía (RD), la nefropatía (NFD) y la neuropatía (NRD).

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares

La hiperglucemia es la causante de la microangiopatía diabética, y su duración y gravedad son el principal condicionante del riesgo de desarrollarla¹. La HTA es el factor que más contribuye al riesgo²; la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo se consideran factores de riesgo con menor peso. Hay determinantes genéticos que predisponen a su desarrollo, como señalan su mayor incidencia en determinadas etnias y en los pacientes que tienen antecedentes familiares de haberla presentado^{3,4}. La RD suele

empeorar durante la gestación⁵ y, transitoriamente, cuando se inicia un plan de estricto control glucémico con insulina.

Presentar complicaciones microvasculares en un territorio supone un alto riesgo de presentarlas en otro.

PATOGENIA

El proceso fisiopatológico, si es que es el único, por el que se desarrollan las complicaciones microvasculares en la DM no es bien conocido. Sin embargo, sabemos de dos hechos que están implicados, y probablemente interrelacionados, en el daño tisular. En los tejidos hay una acumulación de moléculas producidas en exceso en situaciones de hiperglucemia mantenida, como sorbitol y los productos glucosilados. Además, hay una alteración en los mecanismos de regulación de la microcirculación que provoca isquemia y, como una respuesta reactiva, la formación de nuevos vasos sanguíneos que tienen una permeabilidad aumentada, lo que favorece la exudación y el desarrollo de fibrosis en los tejidos. En la aparición de neovascularización y fibrosis tisular contribuyen los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial o el *insulin-like growth factor-1*^{6,7}.

Sin embargo, los modelos fisiopatológicos propuestos no han sido concluyentes y no se han conseguido respuestas terapéuticas satisfactorias al intervenir farmacológicamente sobre dichos procesos.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD, que puede ya estar presente en el momento del diagnóstico de la DM2, tiene una prevalencia que aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad (alcanzando el 60% tras 20 años de evolución) y es la complicación microvascular más frecuente^{4,8}.

Se distinguen dos formas de RD: no proliferativa y proliferativa, según la ausencia o la presencia de neovascularización en la retina. Los hallazgos que suelen aparecer en la forma no proliferativa son: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, manchas algodinosas, anomalías microvasculares intrarretinianas y/o arrosariamiento de las vénulas. La forma proliferativa se caracteriza por la presencia de nuevos vasos y la proliferación del tejido fibroso que les sirve de soporte.

El edema macular es otra lesión que puede acompañar a cualquiera de las formas de RD.

Es habitual clasificar los hallazgos para cada paciente según escalas pronósticas. La escala propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study⁹ se basa en el análisis de las imágenes obtenidas con pupila dilatada de 7 campos del fondo de cada ojo; es rigurosa y se aplica en ensayos clínicos, pero su laboriosidad dificulta su aplicación en la asistencia cotidiana. Por ello, en este ámbito la norma es aplicar la Escala Internacional de la Retinopatía Diabética¹⁰, detallada en la **Tabla 1**.

La RD se manifiesta con un deterioro de la agudeza visual. La alta prevalencia de la DM y la frecuencia con que los diabéticos desarrollan RD hacen de ésta la principal causa de ceguera en los adultos de las áreas industrializadas. El menoscabo de la agudeza visual suele ser progresivo, aunque puede haber pérdidas agudas cuando se producen hemorragias vítreas o desprendimientos de retina en relación con la neoformación vascular. Salvo que haya edema macular asociado, las fases no proliferativas iniciales suelen ser asintomáticas; por ello, es importante su búsqueda en este período para poder aplicar medidas que frenen su progresión antes de que aparezca deterioro funcional. La presencia de RD supone un marcador de riesgo de desarrollo de complicaciones macrovasculares¹¹⁻¹³.

Tabla 1. Escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética

Grado	Signos
Sin retinopatía	Sin signos
Retinopatía no proliferativa leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferativa moderada	Microaneurismas y otras lesiones sin alcanzar grados más avanzados de gravedad
Retinopatía no proliferativa grave	Más de 20 hemorragias intrarretinianas Anomalías microvasculares intrarretinianas
Retinopatía proliferativa	Arrosariamiento de vénulas Neovascularización Hemorragia prerretiniana o vítrea

Wilkinson CP, et al.¹⁰.

TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Está demostrado que el adecuado control glucémico y de las cifras de PA en los pacientes con HTA reduce la progresión de la RD diabética^{1,2,4,14}. El tratamiento multifactorial intensivo de la DM2 es especialmente eficaz en disminuir la incidencia y la progresión de la RD, del global de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y de la mortalidad^{15,16}. Los objetivos serán una HbA_{1c} < 7% y unas cifras de PA < 130/80 mmHg¹⁷.

Se ha indicado que disminuir las cifras de PA puede contribuir a frenar la progresión de la RD¹⁴ en pacientes normotensos, especialmente con fármacos bloqueadores del SRA, gracias a las acciones específicas en la retina¹⁸⁻²¹, y estos fármacos se han propuesto para pacientes con RD aunque no sean hipertensos²².

Sin embargo, considerando que los estudios referidos tienen algunas limitaciones y que en otros estudios los bloqueadores del SRA no mostraron esta superioridad^{14,23-25}, consideramos que

no hay suficientes pruebas científicas como para recomendarlos de forma generalizada en la RD si no se requieren para normalizar las cifras de PA.

En el estudio FIELD²⁶, fenofibrato comparado con placebo redujo la necesidad de fotocoagulación por RD proliferativa y edema macular en pacientes con DM2. La reducción en la progresión de la RD no guardó relación con las concentraciones de lípidos, por lo que la hipótesis es que los resultados los consiguiera mediante acciones retinianas²². Algunas objeciones a su metodología requieren que sus resultados sean confirmados en nuevos estudios antes de recomendar el uso de fenofibrato para el tratamiento de la RD. En diabéticos tipo 2, el tratamiento con atorvastatina no demostró ser eficaz para reducir la progresión de la RD²⁷.

La antiagregación no tiene efectos sobre la RD²⁸, pero su presencia no supone una contraindicación si está justificada para la prevención cardiovascular.

El tratamiento oftalmológico específico de la RD^{4,22,29} consiste en la fotocoagulación con láser y está indicado en la forma proliferativa, en las formas graves de la no proliferativa y en casos de edema macular sintomático. Cuando la respuesta del edema macular sintomático a la fotocoagulación sea insuficiente, el oftalmólogo puede considerar la necesidad de tratamientos intravítreos con corticoides (triamcinolona); sin embargo, su uso está limitado por la necesidad de inyecciones repetidas y por el riesgo de incrementar la presión intraocular, de infecciones y de acelerar la formación de cataratas.

Algunos estudios han aportado resultados prometedores con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) de administración intravítrea, pero esta indicación aún no está autorizada.

Las complicaciones de la RD proliferativa, como la hemorragia vítrea o los desprendimientos retinianos por tracción, pueden requerir una vitrectomía.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La NFD se manifiesta con un aumento de la excreción urinaria de albúmina y alteraciones en la filtración glomerular.

Habitualmente, el signo más temprano es la presencia de microalbuminuria. Aunque ésta puede regresar, bien de forma espontánea o por un adecuado control glucémico y de las cifras de PA, lo habitual es que progrese con una tasa del 2,8% anual a macroalbuminuria, que puede llegar a alcanzar el rango nefrótico. La microalbuminuria, además de suponer una amenaza de desarrollar macroalbuminuria e insuficiencia renal, es un factor de riesgo independiente, y con un peso proporcional a su cuantía, de presentar ECV y de incremento de la mortalidad³⁰⁻³².

Aunque algunos pacientes pueden tener elevaciones de la creatinina sérica antes de que se detecte microalbuminuria, lo habitual en las fases iniciales del proceso es que haya un aumento de la filtración glomerular y que, coincidiendo con la fase de microalbuminuria, empiece un declive progresivo de ésta, que puede terminar en una insuficiencia renal avanzada³⁰⁻³². Cuando hay macroalbuminuria es frecuente que se eleven las cifras de PA, lo que acelera el declive de la filtración glomerular.

La NFD puede ya estar presente en el momento de realizar el diagnóstico de DM2. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, y se estima que a los 10 años oscila entre el 25 y el 40%. Incide más en determinados grupos étnicos, entre los que se encuentran los hispanos^{3,25,30,31}. La alta prevalencia de la DM y la frecuencia con que los diabéticos de-

sarrollan NFD hacen de ésta la principal causa de insuficiencia renal crónica en los países desarrollados.

Las lesiones se caracterizan por la presencia de glomérulos con esclerosis de apariencia nodular por la presencia de depósitos eosinófilos que se tiñen con PAS (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson), con proliferación del mesangio, engrosamiento de la membrana basal glomerular y depósitos hialinos en las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo. En el riñón de los pacientes diabéticos también pueden encontrarse atrofia tubular y fibrosis intersticial, que pueden provocar alteraciones en la función del túbulo renal, la más característica de las cuales es la acidosis tubular tipo IV.

El diagnóstico de NFD se basa en detectar albuminuria y/o un descenso en la tasa de filtración glomerular en un paciente con DM^{17,32,33}. La determinación de la albúmina urinaria se realizará mediante una técnica específica, pues las tiras reactivas tienen una sensibilidad muy baja; efectuarla en una muestra aislada de orina, especialmente si se relaciona con la creatinina urinaria, tiene suficiente precisión diagnóstica como para no requerir que se realice de forma sistemática en la orina de 24 h. En la **Tabla 2** se definen las alteraciones en la excreción de albúmina. Hay situaciones, como el ejercicio físico, la fiebre, la presencia de infección en el tracto urinario, las cifras elevadas de PA o la presencia de insuficiencia cardíaca, que pueden provocar microalbuminuria, por lo que el diagnóstico de NFD requiere que su presencia se mantenga en dos o tres determinaciones efectuadas en un período de 3-6 meses. Se recomienda que la tasa de filtrado glomerular se calcule por las fórmulas de Cockcroft-Gault o Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) con los valores de creatinina sérica^{17,33}; sin embargo, ambas infraestiman la tasa de filtración glomerular en diabéticos y se están valorando métodos alternativos, como la determinación de la cistatina C^{32,34,35}.

Tabla 2. Definición de las alteraciones en la excreción de albúmina

Categoría	Creatinina en muestra de orina (µg/mg)	Total de orina de 24 h (mg)
Normal	< 30	< 30
Microalbuminuria	30-299	30-299
Macroalbuminuria	> 300	> 300

La proteinuria y el deterioro del filtrado glomerular pueden tener otras causas diferentes de la DM, pero se admite el diagnóstico de NFD, sin requerirse la biopsia renal, si se presentan en un paciente diabético que no muestre signos adicionales o atípicos que indiquen otra enfermedad renal.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se ha demostrado que el adecuado control glucémico y de las cifras de PA en los pacientes con HTA reduce la progresión de la NFD^{1,2,14,23,23,36-38}. El tratamiento multifactorial intensivo de la DM2 se ha mostrado especialmente eficaz en disminuir la incidencia y la progresión de la NFD, del global de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y de la mortalidad^{15,16}. El objetivo es mantener unas cifras HbA_{1c} < 7% y de PA < 130/80 mmHg^{17,33}.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son los hipotensores de primera elección si se consideran las amplias pruebas científicas disponibles, que indican que son los más eficaces para reducir la progresión de la NFD y porque han demostrado prevenir las complicaciones macrovasculares. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren más de un hipoten-

tensor para lograr el objetivo y, en este supuesto, lo recomendado es asociar diuréticos y/o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. La combinación de ARA II más IECA o aliskiren mostró reducir la excreción de albúmina³⁹⁻⁴³; sin embargo, despierta dudas porque los referidos estudios, con un seguimiento corto, no valoraron los efectos sobre la filtración glomerular y, en un estudio a largo plazo con 25.620 pacientes de alto riesgo cardiovascular, de los que un 37% era diabético, la asociación de ramipril más telmisartán, aunque disminuyó la incidencia de albuminuria, no mejoró los resultados cardiovasculares y aumentó los efectos adversos, el declive de la filtración glomerular y la necesidad de diálisis⁴⁴.

En algunos estudios, el bloqueo de SRA disminuyó el riesgo de progresión de la NFD en pacientes con microalbuminuria considerados normotensos, aunque pocos tenían las cifras < 130/80 mmHg actualmente recomendadas^{14,45}. Aunque con escaso nivel de evidencia, es razonable indicar el uso de IECA o ARA II en pacientes con microalbuminuria y cifras normales de PA. La ingesta de proteínas se restringirá a menos de 0,8 g/kg peso/día¹⁷.

Se recomienda realizar los esfuerzos necesarios para abandonar el tabaquismo porque retrasa la progresión de la nefropatía⁴⁶ y por el efecto beneficioso que tiene sobre la ECV y el estado global de salud.

Cuando la insuficiencia renal se encuentra en fase moderada o avanzada, el tratamiento de la anemia y los trastornos metabólicos, las restricciones en la prescripción de determinados fármacos (entre los que se encuentran la mayoría de los antidiabéticos orales, los IECA y ARA II) y los planteamientos de diálisis o trasplante renal son similares a los realizados en la insuficiencia renal de otra etiología.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La NRD⁴⁷ es un grupo heterogéneo de alteraciones del sistema nervioso periférico que puede expresarse en cualquier localización corporal con alteraciones sensitivas, motoras, autonómicas o mixtas. Puede tener una distribución de polineuropatía o de mononeuropatía, focal o multifocal (múltiple) (**Tabla 3**). A su vez, puede tener un curso agudo o crónico. Según se combinen los criterios anteriores, se han propuesto diferentes clasificaciones.

La mononeuropatía puede implicar a algún nervio craneal, el par III es el más frecuentemente afectado.

Las formas más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora crónica distal de extremidades inferiores y la disfunción autonómica.

La afectación sensitiva tiene síntomas deficitarios, como la hiporreflexia o la hipostesia; esta última puede suponer la pérdida de la sensación protectora, lo que aumenta el riesgo de desarrollar lesiones en los pies. Además, es frecuente la presencia de disestesias o dolor de predominio nocturno y que, en ocasiones, puede resultar discapacitante.

Tabla 3. Expresión clínica de la neuropatía diabética

Según la distribución	Según los síntomas
Mononeuropatía:	Sensitiva
• Periférica	Motora
• Craneal: III, IV,VI	Autonómica:
Polineuropatía	• Cardiovascular
Multineuropatía	• Digestiva
	• Disfunción eréctil
	• Disfunción de vejiga
	Mixta

Según el territorio implicado, la disfunción autonómica puede tener una expresión muy variada. Los trastornos más característicos son las alteraciones en el tránsito gastrointestinal (gastroparesia, diarrea o estreñimiento), disfunción eréctil, disfunción vesical, alteraciones pupilares, alteraciones en la sudación, hipotensión ortostática o la presencia de una frecuencia cardíaca inadecuada. La disfunción autonómica cardiovascular se asocia a un incremento del riesgo de isquemia miocárdica silente y de muerte súbita⁴⁸.

El diagnóstico de NRD no debe basarse exclusivamente en la sintomatología referida porque puede estar presente de forma asintomática. Se recomienda el examen periódico en busca de signos que la indiquen: presencia de amiotrofias, debilidad o hiporreflexia; pérdidas de la percepción de la vibración con diapason de 128 Hz o de la presión con el monofilamento de 10 g; o hallazgos indicativos de disfunción autonómica. Sin embargo, conviene destacar que la afectación del sistema nervioso periférico en un paciente diabético puede deberse a causas diferentes de la DM, como el hipotiroidismo, la insuficiencia renal, el déficit de vitamina B₁₂ o la polineuropatía crónica desmielinizante, que suelen tener una expresión similar a la NRD pero para las que disponemos de tratamientos específicos. Por este motivo, el diagnóstico de neuropatía diabética requiere la exclusión de otras etiologías alternativas.

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

En la actualidad no disponemos de ningún medicamento específico y eficaz para la NRD, aunque se ha valorado un gran número de fármacos que actúan sobre los procesos patogénicos. Por tanto, el tratamiento consistirá en mantener glucemias

adecuadas y estables y en el tratamiento de los síntomas. Apenas se ha valorado de manera específica si un estricto control glucémico mejora la evolución de la NRD; en algunos estudios fue una de las variables secundarias analizadas y los resultados fueron negativos^{15,16,49}, probablemente porque no todas las lesiones que se incluyen en la NRD tienen el mismo proceso patogénico.

Sin embargo, está recomendado porque disponemos de pruebas científicas que indican que previene y mejora el resto de complicaciones microvasculares y porque se ha descrito que grandes fluctuaciones glucémicas pueden empeorar los síntomas.

Los pacientes con déficit motor se benefician con programas de rehabilitación. Múltiples fármacos pueden mitigar el dolor de la neuropatía diabética: analgésicos, antiepilépticos (pregabalina, gabapentina, carbamacepina y topiramato) y antidepresivos (tríclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina), pero no disponemos de datos concluyentes para categorizar su indicación y en ocasiones es necesario combinarlos. Pregabalina, gabapentina, amitriptilina, imipramina y duloxetina tienen especificada la indicación en el dolor neuropático.

La disfunción eréctil mejora con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

PREVENCIÓN

En varios estudios se ha demostrado que un control glucémico intensivo desde el inicio produce una reducción significativa del riesgo de desarrollar complicaciones microcirculatorias^{1,15,49} y que sus efectos se mantienen bastantes años después^{16,50}.

Normalizar las cifras de PA en el diabético con HTA también previene el desarrollo de complicaciones microvasculares⁵¹, y están especialmente recomendados los IECA o los ARA II, que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollar microalbuminuria^{2,25,52,53}.

En la actualidad no disponemos de suficientes pruebas científicas que indiquen que en diabéticos sin HTA ni microalbuminuria los IECA o ARA II prevengan el desarrollo de microangiopatía^{19,53,54}, y no están recomendados en esta situación, salvo que haya insuficiencia cardíaca.

PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO

La búsqueda activa de la microangiopatía diabética es importante si se considera que, en la mayoría de las ocasiones, no es sintomática hasta las fases avanzadas del proceso y que el tratamiento temprano enlentece su progresión y retrasa la aparición de los síntomas y las complicaciones.

En los pacientes con DM2 se efectuarán un examen neurológico, una valoración oftalmológica y una analítica en busca de una posible NFD en el momento del diagnóstico y posteriormente con una periodicidad anual¹⁷.

Las dos últimas también se efectuarán durante el primer trimestre en caso de gestación (**Tabla 4**).

El desarrollo de la teleoftalmología, mediante la cual las imágenes y la información clínica pertinente se obtienen en atención primaria y se remiten para su análisis a los servicios oftalmológicos, ha facilitado el seguimiento del programa recomendado de revisiones por un número mayor de pacientes.

Tabla 4. Búsqueda de microangiopatía en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	En el diagnóstico	Frecuencia
Retinopatía diabética: Examen con pupila dilatada por un especialista (posibilidad de teleoftalmología)	Sí	Anual Primer trimestre de gestación
Nefropatía diabética:	Sí	Anual Primer trimestre de gestación
• Cociente albúmina/ creatinina urinaria en la orina aislada		
• Creatinina sérica y cálculo del filtrado glomerular		
Neuropatía diabética:	Sí	Anual
• Preguntar por síntomas específicos		
• Trofismo/fuerza muscular		
• ROT		
• Sensibilidad vibratoria (diapasón 128 Hz) y de presión (monofilamento de 10 g)		
• Respuesta pupilar		
• PA decúbito/bipedestación		

PA: presión arterial; ROT: reflejo osteotendinoso.

Bibliografía

1. 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.

2. 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.
3. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type 2 diabetes population: the Pathways study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:219-28.
4. Mohamed A, Gillies MC, Wong TY, et al. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:902-16.
5. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13:34-40.
6. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288:2579-88.
7. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:215-38.
8. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:48-58.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991; 98: 786-806.
10. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110: 1677-82.
11. Van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2005;28:1383-9.

12. Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2008;25:45-50.
13. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Progr Retin Eye Res.* 2008;27:161-76.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
16. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
17. ADA. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32:S13-61.
18. Chattervedi N, Sjolie AK, Stephenson AM, et al. and the EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998;351:28-31.
19. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40-51.
20. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effects of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;372:1394-402.
21. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes

- (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1385-93.
22. Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009;32:1556-62.
 23. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64.
 24. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risk of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631-40.
 25. 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): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
 26. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
 27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
 28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*. 1991;98:757-65.

29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
30. Newman DJ, Mattock MB, Dawmay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Asses*. 2005;9:163.
31. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
32. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1373-81.
33. KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:S12-154.
34. Rossing P, Rossing K, Gaede P, et al. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29:1024-30.
35. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GRF by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-years follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1404-12.
36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;354:870-8.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective affect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in

- patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;354:851-60.
38. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;354: 861-9.
 39. Morgensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321:1440-4.
 40. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1874-80.
 41. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2002;25:95-100.
 42. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care.* 2003;26:2268-74.
 43. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
 44. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
 45. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma crea-

- tinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:577-81.
46. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirum T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 2008;335:284-91.
 47. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:956-62.
 48. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1895-901.
 49. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
 50. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
 51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
 52. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
 53. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3081-91.
 54. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:11-20.