

RETINOPATIA DIABÉTICA E CONDIÇÕES ASSOCIADAS Que Relação? Um estudo em doentes com diabetes mellitus tipo 2

Celso NABAIS, José PEREIRA, Patrícia PEREIRA,
Rui CAPOTE, Sheila MORBECK, João RAPOSO

RESUMO

Introdução e Objectivos: A retinopatia diabética é a maior causa de cegueira em adultos nos países ocidentais. Existem poucos estudos acerca desta complicação microvascular na população portuguesa

O objectivo do presente estudo é o estabelecimento da relação entre a retinopatia diabética, factores de risco e condições associadas, num grupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo caso-controlo, descritivo e transversal, que incluiu 874 doentes – 437 com e 437 sem retinopatia diabética respectivamente. Os dados foram recolhidos dos registos clínicos informáticos da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal, com primeira consulta de Diabetologia.

Resultados: O grupo com retinopatia apresentou valores significativamente mais elevados de HbA1c, pressão arterial sistólica e de anos de doença diagnosticada, em comparação com o grupo sem retinopatia ($p < 0,05$).

Relativamente aos níveis de HbA1c, ambos os grupos apresentaram mais de 70% dos doentes fora do valor-alvo ($HbA1c > 6,5\%$) mas no subgrupo com retinopatia a percentagem de doentes nestas condições era maior (91,3%) em relação ao grupo controlo (73,2%) ($p < 0,05$).

A prevalência de hipertensão arterial na amostra foi de 73%. Verificou-se que o grupo com retinopatia apresentou uma prevalência significativamente superior de doentes hipertensos (79,6% versus 66,4%).

A prevalência de nefropatia foi superior no grupo com retinopatia (35,6% versus 20,8%) ($p < 0,05$).

Conclusões: Existe uma correlação positiva entre a retinopatia e a hipertensão arterial, controlo glicémico e nefropatia. Assim, é de primordial importância o controlo da pressão arterial e a educação dos doentes sobre os benefícios de um bom controlo glicémico.

CN, JP, PP, RC, SM, JR:
Associação Protectora dos
Diabéticos de Portugal (APDP).
Portugal.

Departamento de Saúde Pública
da Faculdade de Ciências
Médicas, Universidade Nova de
Lisboa, Portugal.

SUMMARY

DIABETIC RETINOPATHY AND ASSOCIATED CONDITIONS WHAT RELATIONSHIP?

A study in Portuguese patients with type 2 diabetes

Background and Aims: Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness in adults in Western countries. There are few studies about this microvascular complication in the Portuguese population.

The aim of the present study is to establish the relationship between diabetic retinopathy, risk factors and associated conditions, in a group of patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and Methods: We performed a descriptive, transversal and case-control study that

included 874 patients – 437 with and 437 without diabetic retinopathy, respectively. Data were collected from electronic medical records, in the Portuguese Diabetes Association with a first consult of Diabetology.

Results: The group with retinopathy had significantly higher values of HbA1c, systolic blood pressure and years of diagnosis, compared with the group without retinopathy ($p < 0.05$).

Regarding the levels of HbA1c, both groups showed more than 70% of patients outside the target value ($HbA1c > 6.5\%$) but in the subgroup with retinopathy, the percentage of patients in these conditions was higher (91.3%) compared to control group (73.2%) ($p < 0.05$).

The prevalence of hypertension in the sample was 73%. It was found that the group with retinopathy had a significantly higher prevalence of hypertensive patients (79.6% versus 66.4%) ($p < 0.05$).

The prevalence of nephropathy was higher in the group with retinopathy (35.6% versus 20.8%) ($p < 0.05$).

Conclusion: There is a positive correlation between retinopathy and hypertension, glycaemic control and nephropathy. Thus, it is extremely important to control blood pressure and to educate patients about the benefits of a good glycaemic level.

INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica progressiva, cuja prevalência tem vindo a aumentar consideravelmente desde a década passada, atingindo actualmente proporções epidémicas a nível mundial.

Segundo dados da International Diabetes Federation existem cerca de 246 milhões de diabéticos (6,0% da população mundial), constituindo a 8.^a causa de morte nos países desenvolvidos. Em Portugal estima-se uma prevalência de 11,7% (acima dos 20 anos de idade) sendo que apenas se encontram declarados 6,6%^{1,2}. Cerca de 85 a 95% dos doentes com diabetes são do tipo 2 e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) prevêem-se 350 milhões de diabéticos deste tipo em 2030^{1,3}.

A DM é uma doença sistémica multifactorial, associada a diversas complicações crónicas que, classicamente, se dividem em microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença cardiovascular)⁴.

A retinopatia diabética é, actualmente, a maior causa de cegueira nos adultos entre os 20 e os 74 anos de idade. A prevalência desta complicação aumenta com a duração da doença e afecta mais de 60% dos doentes com diabetes do tipo 2 com mais de 20 anos de doença^{5,6}.

Clinicamente, esta complicação microvascular é classificada em vários estádios, de acordo com os achados observáveis no rastreio oftalmológico – a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e a retinopatia diabética proliferativa (RDP) são os principais estádios. Nem todos os indivíduos com RDNP desenvolvem uma RDP, porém quanto mais grave for a doença não proliferativa, maior será a probabilidade de evolução para uma retinopatia proliferativa em 5 anos⁷. A RDP ameaça a visão dos doentes, podendo levar à cegueira, pelo que o objectivo *major* de controlo da retinopatia deverá ser evitar o desenvolvimento deste estádio^{8,9}.

Os factores de risco que estão classicamente implicados no aparecimento e desenvolvimento da retinopatia diabética são os seguintes: anos de evolução da DM, controlo glicémico, hipertensão e dislipidémia^{8,9}. Alguns estudos consideram que os anos de evolução da diabetes e a gravidade da hiperglicémia constituem os 2 factores de risco major¹⁰. Um bom controlo glicémico e da pressão arterial podem reduzir significativamente o risco de desenvolvimento da retinopatia diabética, objectivos que são difíceis de atingir na prática clínica¹¹.

Os avanços terapêuticos dos últimos 40 anos permitiram diminuir o risco de cegueira desta doença, no entanto, pelo facto da diabetes ser tão comum entre nós, a retinopatia permanece como um problema marcante¹². Em Portugal, os estudos existentes não são muitos, constituindo este uma contribuição no sentido do melhor conhecimento desta patologia na população portuguesa.

OBJECTIVO

O objectivo deste estudo é analisar a relação da retinopatia diabética com alguns factores de risco e condições associadas, num grupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é descritivo transversal e teve como base uma amostra de conveniência constituída por doentes com diabetes mellitus tipo 2, que no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008 tiveram uma primeira consulta de Diabetologia na Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP). Foram incluídos no estudo todos os doentes com

idades compreendidas entre os 55 e os 75 anos de idade (exclusive), com doença diagnosticada há menos de 20 anos. Excluíram-se aqueles doentes que no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Dezembro de 2008 não realizaram nenhum dos seguintes exames complementares de diagnóstico: retinografia, doseamento de albumina urinária e doseamento de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}).

Desta amostra de doentes analisados (n=1421), 437 apresentavam retinopatia diabética, passando a constituir o grupo de casos deste estudo. Dos restantes foram seleccionados aleatoriamente 437 doentes sem retinopatia para constituir o grupo controlo, perfazendo um total de 874 doentes.

Variáveis

As variáveis estudadas foram: sexo, idade, anos de diagnóstico da diabetes, controlo glicémico, pressão arterial, dislipidémia, Índice de Massa Corporal (IMC), retinopatia e nefropatia diabética. Como critérios de diagnóstico / caracterização das variáveis adoptaram-se as últimas directrizes da Sociedade Portuguesa de Diabetes (SPD), que reúnem as guidelines recomendadas pela

European Association for the study of Diabetes (EASD) e pela American Diabetes Association (ADA).

Recolha de Dados e Análise estatística

Os dados foram recolhidos dos processos clínicos contidos na base de dados informática da APDP. Foram extraídos para uma base de dados do Microsoft Office 2007. Para análise e tratamento estatístico foi utilizado o Epi Info versão 3.5.1.

RESULTADOS

Caracterização da Amostra

A amostra estudada (n=874) foi dividida em dois grupos de estudo. As características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais dos mesmos encontram-se descritas no Quadro I. O grupo com retinopatia apresentou valores significativamente mais elevados de HbA_{1c}, pressão arterial sistólica (PAS) e de anos de doença diagnosticada. Não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito à pressão arterial diastólica (PAD), IMC e parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos).

Quadro I – Caracterização da amostra

	Sem Retinopatia (controlo)	Com Retinopatia (casos)	p
n	437	437	
Sexo (♂/♀)	229/208	233/204	0,7863 *
Idade (anos)	64,3 (±5,7)	63,1 (±5,4)	0,0013 †
Anos de diagnóstico (anos)	7,2 (±4,6)	10,4 (±4,8)	<0,0001 †
HbA _{1c} (%)	7,7 (±1,7)	8,5 (±1,7)	<0,0001 †
PAS (mmHg)	147,1 (±22,1)	154,5 (±23,6)	<0,0001 †
PAD (mmHg)	84,3 (±12,4)	85,2 (±13,1)	0,3123 †
Colesterol total (mmol/L)	5,19 (±1,14)	5,20 (±1,21)	0,8721 †
LDL (mmol/L)	3,32 (±0,80)	3,33 (±0,94)	0,8430 ‡
HDL (mmol/L)	1,27 (±0,32)	1,27 (±0,39)	0,4839 ‡
Triglicéridos (mmol/L)	2,07 (±1,41)	2,03 (±1,06)	0,9189 ‡
IMC (kg/m ²)	30,1 (±5,5)	29,7 (±5,2)	0,2826 †

Dados são n ou média (± DP).

* Teste χ^2 ; † Teste t de Student; ‡ Teste de Mann-Whitney.

♂:Sexo masculino; ♀:Sexo feminino

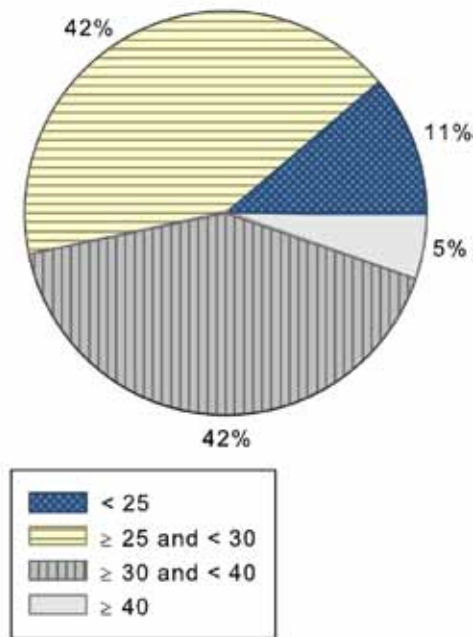


Fig. 1. Estratificação do IMC (kg/m²) da amostra (n=871)

Relativamente ao IMC da amostra verificou-se que 774 doentes (88,9%) apresentavam IMC ≥ 25 e destes, 407 (46,7%) IMC ≥ 30 (Figura 1).

Anos de diagnóstico da diabetes mellitus

As diferenças entre os grupos no que respeita a esta variável encontram-se representadas no Quadro 2. O grupo sem retinopatia apresentava 187 doentes (42,8%) com diagnóstico há menos de 5 anos, 133 doentes (30,4%) entre 5 e 10 anos, 81 doentes (18,5%) entre 10 e 15 anos e apenas 36 doentes (8,2%) entre 15 e 20 anos. No grupo com retinopatia destaca-se o número significativamente menor de doentes com diagnóstico há menos de 5 anos – 80 doentes (18,3%) – e o igualmente significativo aumento do número de doentes na duas últimas classes dos 10 aos 20 anos – 222 doentes (50,8%).

Controlo Glicémico

Ambos os grupos apresentavam mais de 70% dos doentes fora do valor-alvo de HbA_{1c} (com HbA_{1c} $\geq 6,5\%$). Essa diferença é significativamente mais acentuada para o grupo com retinopatia que é constituído apenas por 38 doentes (8,7%) com bom controlo glicémico, versus 117 doente (26,8%) de doentes do grupo sem retinopatia (Quadro 2).

Quando se dividiu o grupo de doentes com retinopatia em dois subgrupos – doentes com RDNP (n=400) e com RDP (n=37), verificou-se que este último subgrupo apresentava 19 doentes (51,4%) com HbA_{1c} $> 8,5\%$, número

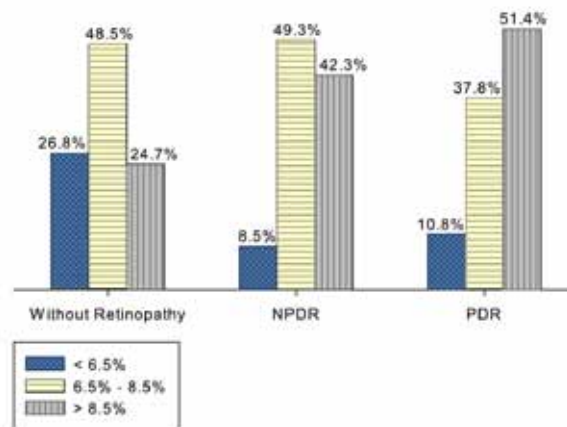


Fig. 2. HbA_{1c} e estádios de retinopatia (p < 0.0001; χ^2 test)

este que é significativamente maior que os 169 doentes (42,3%) encontrados no subgrupo de retinopatia não proliferativa (Figura 2).

Pressão Arterial

Na amostra geral, a prevalência de hipertensão arterial foi de 73%. Destes, 48,6% eram do sexo feminino e 51,4% do sexo masculino perfazendo um total de 638 doentes. No grupo sem retinopatia encontraram-se 290 doentes hipertensos (66,4%) versus 348 (79,6%) no grupo com retinopatia.

Em termos quantitativos verificou-se que o grupo com retinopatia apresenta, entre os doentes hipertensos, maior número de doentes com valores tensionais superiores aos do grupo sem retinopatia (Quadro 2).

Nefropatia

No grupo de doentes com retinopatia, a co-existência de nefropatia verificou-se em 35,6%. Este resultado foi significativamente mais alto comparativamente ao grupo controlo, onde apenas se verificou a co-existência de nefropatia em 20,8% dos casos (Quadro 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo, o sexo não parece ser um factor de risco importante, na faixa etária avaliada, para o desenvolvimento de retinopatia diabética. O grupo com retinopatia é constituído por 46,7% de doentes do sexo feminino e 53,3% do sexo masculino, sendo estes valores semelhantes no grupo controlo. Estes dados estão de acordo com outros estudos, tal como o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), no qual 39% dos

Quadro 2 – Análise dos grupos

	Sem Retinopatia (controlo)	Com Retinopatia (casos)	p
Anos de diagnóstico (%)			<0,0001 *
≤ 5 anos	42,8	18,3	
> 5 e ≤ 10 anos	30,4	30,9	
> 10 e ≤ 15 anos	18,5	33,4	
> 15 e ≤ 20 anos	8,2	17,4	
Níveis de HbA _{1c} (%)			<0,0001 *
< 6,5 %	26,8	8,7	
≥ 6,5 %	73,2	91,3	
Pressão arterial (%)			0,0081 *
Sem hipertensão	35,0	27,5	
Hipertensão de grau 1	35,2	33,9	
Hipertensão de grau 2 e 3	29,7	38,7	
Nefropatia (%)			<0,0001 *
Não	79,2	64,4	
Sim	20,8	35,6	

Dados são em percentagem. * Teste χ^2 .

homens e 35% das mulheres apresentam retinopatia diabética, concluindo os autores que o sexo não interfere com o desenvolvimento da retinopatia⁶.

Em Portugal cerca de metade da população adulta apresenta excesso de peso ou obesidade¹³. Esta última constitui um factor de risco importante para a progressão da diabetes mellitus tipo 2, levando a uma redução da qualidade e esperança de vida^{14,15}. No presente estudo verifica-se que 42% dos indivíduos estudados apresentam excesso de peso e 43% obesidade. Estes valores são similares aos existentes na população diabética mundial (80 a 90% com IMC \geq 25)¹⁴.

No presente estudo e relativamente aos anos de diagnóstico da DM, verifica-se que no grupo de doentes com retinopatia, 50,8% apresenta mais de 10 anos de doença, enquanto que, no grupo controlo a maior percentagem corresponde a doentes com menos de 10 anos de diagnóstico – 73,2%. Estas diferenças estão de acordo com a literatura, nomeadamente os estudos *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR); *Epidemiology of Diabetic Interventions and Complications*

(EDIC) e *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS), UKPDS e *Kumamoto Study*^{6,16} que estudaram esta variável em conjunto com outras tais como controlo glicémico, hipertensão e dislipidémia.

Relativamente ao controlo glicémico da amostra verifica-se que apenas 175 doentes (17,7%) apresentam valores de HbA_{1c} dentro dos objectivos terapêuticos (HbA_{1c} <6,5%). Estes números mostram-se preocupantes uma vez que o mau controlo glicémico se encontra directamente relacionado com o desenvolvimento de complicações crónicas da diabetes. Torna-se imperativa por isso, a educação dos doentes para a importância do controlo glicémico e as formas de o alcançar com o objectivo de o manterem de forma duradoura. Existem igualmente estudos, que consideram que o controlo da HbA_{1c} deve ser atingido progressivamente, pois a sua rápida correcção, em doentes com níveis muito altos de HbA_{1c}, parece exacerbar uma retinopatia já estabelecida¹⁷.

O grupo com retinopatia apresenta mais 18,1% de doentes com níveis de HbA_{1c} acima do valor alvo em comparação com o grupo controlo. Este resultado é estatisticamente significativo (p <0,0001) e encontra-

-se de acordo com estudos como o UKPDS ou o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) que estabeleceram a importância da redução dos valores de HbA_{1c} para a redução das complicações microvasculares da DM¹⁷⁻¹⁹. Segundo resultados do UKPDS uma redução de 1% na HbA_{1c} equivale a uma redução de 31% na prevalência de retinopatia²⁰. Curiosamente, um novo estudo apresenta observação contrária a esta tendência. Nesse estudo o nível de controlo glicémico pareceu alterar apenas minimamente a prevalência de complicações microvasculares, nomeadamente, de retinopatia²¹.

Nos nossos resultados verifica-se ainda que existe uma tendência para estádios mais avançados de retinopatia apresentarem maior número de doentes com HbA_{1c} >8,5% (51,4% versus 42,3%). Este aspecto é conflituoso na bibliografia encontrada. Alguns estudos preconizam que o mau controlo glicémico não só contribui para o aparecimento da retinopatia como para a sua progressão para estádios mais avançados (entre eles o da UKPDS)¹⁸. Contudo, outros, falharam na objectivação da relação controlo glicémico / RDP, não encontrando diferenças na progressão para este tipo de afecção ocular em doentes com bom e mau controlo da HbA_{1c}⁸.

A prevalência de hipertensão arterial neste estudo é de 73%, aproximando-se dos valores de várias séries realizadas, mostrando que mais de 50% e até 78% dos doentes com diabetes mellitus tipo 2 são hipertensos^{22,23}. Os valores alvo de pressão arterial a atingir nos doentes com DM - PAS < 130 mmHg ou PAD < 80 mmHg – apresentam-se num número consideravelmente reduzido de doentes na amostra em estudo – 12,4%.

Ainda, que o factor major associado ao desenvolvimento da retinopatia diabética seja a hiperglicémia, estudos que têm sido desenvolvidos sugerem um papel importante dos factores hemodinâmicos, como o aumento da pressão arterial^{18,24}. Na nossa amostra em estudo, o grupo de doentes com retinopatia apresenta 13,2% mais hipertensão arterial que o grupo controlo sem retinopatia, diferenças estas estatisticamente significativas ($p < 0.0001$). Após estratificação da pressão arterial dos grupos caso e controlo verifica-se que os doentes com retinopatia apresentam uma prevalência superior de hipertensão de grau 2 e 3 relativamente aos doentes sem retinopatia (38,7% versus 29,7%; $p < 0,05$). Conclui-se então, que o grupo de doentes com retinopatia não só apresenta uma prevalência superior de hipertensão arterial, assim como têm um pior controlo tensional, mostrando-se de acordo com diversos estudos que têm vindo a ser realizados, entre os quais o UKPDS, que afirma um risco relativo de 2,8 no desenvolvimento de retinopatia diabética com PAS \geq 140 mmHg^{18,22,25}.

No nosso estudo verifica-se que a prevalência de nefropatia é mais alta no grupo de doentes com retinopatia (35,6%). Este resultado está de acordo com a hipótese da retinopatia e nefropatia partilharem semelhantes vias

patogénicas microvasculares, como já foi demonstrado em alguns estudos, e apoia as recomendações clínicas de monitorização da função renal em doentes com sinais de retinopatia diabética²⁶.

A análise dos resultados deve ter em conta que a amostra não foi obtida de forma aleatória, limitando assim a sua representatividade da população.

Os indivíduos seleccionados para o estudo são doentes enviados para uma primeira consulta na APDP e essa referenciação é, regra geral, efectuada quando os doentes se encontram numa fase de descompensação da DM ou das suas complicações. Desta forma, representam um grupo muito específico da população diabética, provavelmente com menor controlo glicémico, mais comorbilidades e prevalência de complicações, em relação à população de doentes diabéticos em geral.

A metodologia empregue com recurso aos registos clínicos informáticos foi transversal, deste modo utilizaram-se registos que apenas traduzem a situação clínica dos doentes no momento da consulta. Os valores considerados poderão não reflectir as características dos doentes a médio / longo prazo, nomeadamente no que se refere ao controlo glicémico e pressão arterial.

Tentaram-se neutralizar algumas variáveis de confundimento (idade, dislipidémia, entre outras) mas em relação às variáveis em estudo essa uniformização não foi efectuada pelo que os factores, pressão arterial, controlo glicémico e anos de diagnóstico da doença poderão ter tido influência nos resultados individuais de cada uma delas.

Como desafio para outro tipo de estudos, poder-se-ia considerar um seguimento da mesma amostra de doentes no sentido de estimar os resultados da intervenção dos especialistas da APDP, a curto ou médio prazo, nas variáveis aqui estudadas.

CONCLUSÃO

Este estudo conclui, que é urgente encontrar formas de melhorar o controlo glicémico e pressão arterial dos doentes com DM tipo 2. Salienta-se ainda, o facto de a informação relativa à realidade portuguesa ser escassa, pelo que se considera imperativa a realização de mais estudos no nosso país.

AGRADECIMENTOS

À Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP) pelo apoio logístico prestado e pela cedência do acesso à sua base de dados informática.

Ao Departamento de Saúde Pública – Faculdade de Ciências Médicas pela oportunidade de desenvolvimento do projecto de investigação científica e pelo apoio

estatístico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. 3rd ed; 2006
2. CORREIA LG, BOAVIDA JM, RAPOSO JF et al: Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009). Paper presented at: Sessão de Apresentação do Estudo PREVADIAB-2009 2009; Lisboa
3. World Health Organization: Screening for Type 2 Diabetes - Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Geneva: World Health Organization - Department of Noncommunicable Disease Management 2003
4. KRENTZ AJ, CLOUGH G, BYRNE CD: Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9:781-791
5. Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet 2007
6. MOHAMED Q, GILLIES, MC, WONG, TY. Management of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *JAMA* 2007;298:902-16
7. Aiello L, Gardner T, King G, Blankenship G, Cavallerano J, FL F: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156
8. BROWN JB, PEDULA, KL, SUMMERS, KH: Diabetic Retinopathy - Contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003;26(9): 2637-429. KOHNER EM, ALDINGTON SJ, STRATTON IM et al: United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303
10. American Academy of Ophthalmology Retina Panel: Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: Am Acad Ophthalmol 2008
11. KWOK AK, YAM JC: Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J* 2007;13:46-60
12. FRANK RN: Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58
13. CARMO I, SANTOS O, CAMOLAS J, VIEIRA J, CARREIRA M, TELES, G: Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003–2005. *Obes Rev*. 2008; 9(1): 11-19.
14. Ezquerria EA, Vázquez, J, Barrero, A. Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy. *Rev Esp. Cardiol* 2008;61(7):752-764
15. LEIDEN V, DEKKER J, AC M: Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25(8):1320-5
16. FONG DS, AIELLO LP, FERRIS FL, KLEIN R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27(10):2540-53
17. BATE KL, JERUMS, G: Preventing complications of diabetes. *MJA* 2003;179(9):498-503
18. STRATTON IM, KOHNER EM, ALDINGTON SJ et al: UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-163
19. HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA, MATTHEWS DR, NEIL HAW: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89
20. KOHNER EM: Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 2008;25(Suppl 2):20-4
21. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T, REDAD, EMANUELE N, REAVEN PD: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-139
22. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713
23. MOORE WV, FREDRICKSON D, BRENNER A et al: Prevalence of Hypertension in Patients with Type II Diabetes in Referral versus Primary Care Clinics. *J Diab Comp* 1998;12:302-6
24. JANDELEIT-DAHM K, COOPER ME: Hypertension and diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:221-8
25. ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HAW et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9
26. CHEUNGA N, WONG TY: Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(2):161-176

