

Relación entre la prolactina y la retinopatía diabética

Relation between prolactin and diabetic retinopathy

MSc. Dr. Felipe Santana Pérez, Dra. Juana Elvira Maciques Rodríguez, Dr. Manuel Emiliano Licea Puig, Dra. Yunaika Díaz Enamorado

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La retinopatía diabética, como forma de microangiopatía, se caracteriza por la pérdida de los pericitos y de las células endoteliales, lo que conlleva a una alteración de la permeabilidad de los capilares retinianos. El factor de crecimiento del endotelio vascular estimula directamente el desarrollo de la vasculatura interna y externa del ojo, y actúa además como un factor de permeabilidad vascular. Por lo general, en condiciones naturales, existe un equilibrio entre las moléculas promotoras y las inhibitoras de la angiogénesis; sin embargo, cuando estas condiciones son alteradas, como sucede durante los episodios de hipoxia o inflamación, este equilibrio se rompe, e inclina la balanza hacia la formación de vasos anormales que se extienden y sangran dentro del vítreo, y pueden provocar el desprendimiento de la retina, con la consiguiente pérdida de la visión. Se han desarrollado algunos medicamentos antiangiogénicos que reducen la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular y del factor de crecimiento del tejido conectivo en las células del epitelio retiniano expuestas al estrés oxidativo. Se ha avanzado también en el desarrollo de otros medicamentos con acción antiangiogénica, con gran efectividad en su uso, solos o combinados con fotocoagulación láser y cirugía, pero son muy costosos, solo disponibles en centros muy especializados, y la vía de administración es intravítrea. En la actualidad se conoce que la hormona hipofisaria prolactina, puede prevenir la progresión y promover la regresión de la retinopatía diabética a través de su conversión proteolítica a vasoinhibinas, en particular, la fracción de menor peso molecular (16 kDa-Prolactina), con importante acción antiangiogénica, bloqueando la estimulación de la angiogénesis inducida por varios factores, como el factor de crecimiento del endotelio vascular, y el factor de crecimiento fibroblástico en la proliferación de las células endoteliales, lo cual abre la esperanza de nuevos medicamentos para el tratamiento de la retinopatía proliferativa, aspectos sobre los que trata la presente revisión.

Palabras clave: prolactina, retinopatía diabética, vasoinhibinas, 16 kDa-Prolactina, angiogénesis.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy, as a form of microangiopathy, is characterized by loss of pericytes and of endothelial cells, which causes alteration of the permeability of the retinal capillaries. The growth factor of the vascular endothelium directly stimulates the development of the internal and external vasculature of the eye, and additionally acts as a vascular permeability factor. In general, under natural conditions, there is a balance of promoting and inhibitory cells of angiogenesis. However, if these conditions are changed -as it happens during the hypoxia or inflammation episodes- this balance breaks and this tips the balance in favor of the formation of abnormal vessels that spread over and bleed into the vitreous, an event that may cause the retinal detachment and the resulting loss of vision. Some antiangiogenic drugs have been developed to reduce the expression of the vascular endothelium growth factor and of the connective tissue growth factor in the retinal epithelium cells under oxidative stress. Advances have also been made in the development of other antiangiogenic drugs of high effectiveness when they are used alone or combined with laser photocoagulation and surgery, but they are very expensive, available only in highly specialized centers and with intravitreal administration. Nowadays, it is known that hypophysial hormone called prolactin can prevent the progress and encourage the regression of diabetic retinopathy through its proteolytic conversion to vaso-inhibins, particularly, the lowest molecular weight fraction (16 kDa-prolactin). This fraction has an important antiangiogenic action since it blocks the stimulation of angiogenesis induced by several factors such as the vascular endothelium growth factor and the fibroblastic growth factor in the proliferation of the endothelial cells, all of which brings the possibilities of new drugs for the treatment of proliferative retinopathy. These are the aspects addressed in the present review.

Key words: prolactin, diabetic retinopathy, vaso-inhibins, 16 kDa-prolactin, angiogenesis.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microangiopáticas que se asocia con frecuencia a la DM, y constituye una de las causas adquiridas de ceguera más importantes en los países industrializados, en edades comprendidas entre los 20 y 74 años.^{1,2} El riesgo de ceguera en personas con DM es de 25-50 veces mayor que en la población general.³ La RD, como forma de microangiopatía, se caracteriza por la pérdida de los pericitos y de las células endoteliales, lo que conlleva a una alteración de la permeabilidad de los capilares retinianos. En los primeros estadios la permeabilidad de los vasos retinales incrementada causa hemorragias intraretiniales y exudados, que junto con la oclusión de los capilares, crea áreas de no perfusión, y con el paso del tiempo la hipoxia resultante estimula la producción local de factores proangiogénicos, como algunos factores de crecimiento, que promueven la formación de vasos en la retina,⁴ y que tienen una actividad autocrina, paracrina y endocrina.⁵ Existen varios identificados hasta la fecha, algunos de los cuales tienen el papel de ser reguladores en la vascularización de la retina, tanto en condiciones normales como patológicas. Unos fomentan la formación de vasos y otros la inhiben. Dentro de

los que fomentan la formación de vasos podemos mencionar el factor de crecimiento fibroblástico, la angiogenina, el interferón, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento similar a la insulina y el factor de crecimiento derivado de plaquetas.^{6,7} Los que inhiben la vascularización son el factor de crecimiento transformador beta, el interferón alfa, la trombospondina, la angiostatina, la endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentario de la retina.⁷

DESARROLLO

El factor de crecimiento más estudiado hasta la fecha, por el papel primordial que tiene en la génesis de enfermedades neovasculares en el cuerpo, es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), glucoproteína dimérica que en condiciones de hipoxia es secretada por los pericitos, las células del epitelio pigmentario de la retina y por las células gliales (células de Müller). El VEGF estimula directamente el desarrollo de la vasculatura interna y externa del ojo, y actúa, además, como un factor de permeabilidad vascular.⁸ Por lo general, en condiciones naturales, existe un equilibrio entre las moléculas promotoras y las inhibidoras de la angiogénesis; sin embargo, cuando estas condiciones son alteradas, como sucede durante los episodios de hipoxia o inflamación, este equilibrio se rompe, e inclina la balanza hacia la formación de vasos anormales,^{5,8} que son los de neoformación que se extienden y sangran dentro del vítreo, y pueden provocar el desprendimiento de la retina, con la consiguiente pérdida de la visión.⁹

Se ha implicado al VEGF en la RD como mediador del proceso patológico llamado angiogénesis, que se refiere a la formación de nuevos capilares a partir de vasos preexistentes, que contribuyen al desarrollo y a la progresión de una cascada de eventos fisiopatológicos. El VEGF se une a los receptores de las células endoteliales y las activa, se produce entonces la degradación enzimática de la membrana basal, las células endoteliales proliferan, migran, y finalmente se forma el nuevo vaso sanguíneo;¹⁰ además, incrementa la permeabilidad vascular, la cual contribuye también a la angiogénesis.¹¹ Datos recientes sugieren que el VEGF puede tener también propiedades proinflamatorias. Los leucocitos son capaces de producirlo y liberarlo, y este participar en la ruptura de la barrera hematoretiniana.¹²

Teniendo como punto de partida estos datos, se han desarrollado algunos medicamentos antiangiogénicos, dentro de los que se encuentra el acetato de triamcinolona (AT), un potente esteroide con acción antiangiogénica y antiinflamatoria, que reduce la expresión del VEGF y del factor de crecimiento del tejido conectivo (FCTC) en las células del epitelio retiniano expuestas al estrés oxidativo. Debido a que el VEGF es la principal citoquina comprometida en la angiogénesis, y el FCTC es la principal citoquina relacionada con la fibrosis, cambios en la expresión de estos factores, pueden ser mecanismos importantes en la disminución de la neovascularización y de la fibrosis después de su administración.¹³ El mayor inconveniente del uso del AT radica en que posee una vida biológica corta, lo que hace necesario repetir las dosis, con todos los riesgos que están implícitos en el uso de la vía intravítrea, como son: el aumento de la presión intraocular, que a veces conlleva a utilizar medicación antihipertensiva,^{14,15} el aumento del riesgo de endoftalmítis,^{16,17} así como la aparición de catarata o aceleración de esta si ya existe,¹⁸ y en menor frecuencia, la aparición de hemorragias vítreas, desgarros o desprendimientos de la retina.¹⁹

Se ha avanzado en el desarrollo de otros medicamentos con acción antiangiogénica, dentro los que se encuentran el bevacizumab (avastin),^{20,21} el pegaptanib sodio (macugen) y el ranibizumab (lucentis), que han demostrado gran efectividad en su

uso, solos o combinados con fotocoagulación láser y cirugía, pero estos constituyen alternativas muy costosas, que solo están disponibles en centros muy especializados, y tienen el mismo riesgo, pues su vía de administración es intravítrea.

La prolactina (PRL), hormona fundamental de la lactancia, comprende un amplio espectro de acciones: en la reproducción, osmorregulación, respuesta inmune, metabolismo energético y angiogénesis.^{22,23} Entre esos efectos, los dos últimos pudieran tener un valor protector contra la DM y la RD. La PRL actúa en la célula β pancreática y estimula su proliferación, supervivencia, síntesis y secreción de insulina.²⁴ Hay otro mecanismo importante por el cual la PRL puede prevenir la progresión y promover la regresión de la RD, llamado conversión proteolítica a vasoinhibinas.²⁵

Las vasoinhibinas pertenecen al grupo de los factores antiangiogénicos derivados de precursores proteicos más grandes, los cuales no cuentan con efectos inhibitorios contra la angiogénesis.^{26,27} Estas se originan a partir de la hormona de crecimiento (GH), del lactógeno placentario y la PRL. Las revisiones sobre las vasoinhibinas derivadas de las dos primeras hormonas son muy escasas, pues la mayor información disponible versa sobre las vasoinhibinas generadas a partir de la PRL.²⁸ La división proteolítica de la PRL se produce por variedades de proteasas, dentro de las que están la catepsina D²⁹ y la matrixmetaloproteasas (MMPs),³⁰ entre otras. Estos péptidos son producidos en la glándula hipofisaria y muchos tejidos extrahipofisarios,^{31,32} en tejidos muy vascularizados, y en otros donde el aporte de sangre es muy restringido como es el caso de la retina. En esta las vasoinhibinas fueron identificadas a través de su unión con anticuerpos monoclonales, contra la porción NH₂, terminal de la PRL en un análisis de *western blot*.³³

Se ha demostrado la acción tanto *in vivo* como *in vitro* de las vasoinhibinas, pues bloquean la estimulación de la angiogénesis inducida por varios factores como el VEGF, el factor de crecimiento fibroblástico en la proliferación de las células endoteliales,³⁴ en la migración³⁵ y en la vasopermeabilidad.³⁶

En 1985, *Mooradian* y otros³⁷ encontraron en un grupo de pacientes con DM valores elevados de PRL sérica, que no pudieron ser atribuidos a enfermedades, medicamentos o ninguna causa conocida que pudiera justificar este fenómeno. Estos pacientes tenían valores de PRL más altos comparados con los controles sanos, y en el análisis de los subgrupos de las personas con DM no se encontró ninguna diferencia significativa entre aquellos con o sin signos clínicos de RD. Sin embargo, otros estudios encontraron niveles circulantes de PRL significativamente altos en hombres con DM sin severos signos de RD, comparados con aquellos con signos clínicos de hemorragia, y por tanto, de RD proliferativa (RDP).³⁸ Recientemente, estos hallazgos fueron confirmados en un grupo mayor de hombres con DM, quienes fueron clasificados según tuvieran RD o no, y de tenerla, si era no proliferativa o RDP.³⁹ En todas las personas con DM se encontraron valores más altos de PRL sérica que en los controles sanos sin DM. De trascendental importancia fue el hecho de que los pacientes con RDP tuvieran menores niveles de PRL, que aquellos sin RD. Considerando que las vasoinhibinas se derivan de la PRL, estas observaciones sugieren que los pacientes con niveles más altos de PRL, pudieran tener un menor riesgo para el desarrollo y la progresión de la RD, por el papel protector de las vasoinhibinas.³⁹

Pudiera resultar contradictorio plantear que la PRL constituya un factor protector frente al desarrollo o progresión de la RD, conociendo que durante el embarazo las cifras de esta hormona se elevan de manera significativa, y que el embarazo *per se* constituye un factor de riesgo reconocido de empeoramiento de la RD.⁴⁰ Este hecho está dado porque durante la gestación existe un ambiente proangiogénico,

caracterizado por un predominio de factores angiogénicos sobre los antiangiogénicos; se ha demostrado que durante esta etapa aumentan los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1),⁴¹ y este se ha asociado con la progresión de la RD en mujeres con DM 1. Conjuntamente con esto, se sabe que la conversión de PRL en vasoinhibinas se reduce durante este periodo, a consecuencia de las grandes cantidades de PRL que son producidas en esta circunstancia.²⁵ Larinkari y otros,⁴² en 1982, realizaron un estudio en el cual encontraron cifras de prolactina inferiores en gestantes con DM, comparadas con embarazadas sanas.

La disminución de los factores proangiogénicos (IGF-1) y la recuperación de producción de vasoinhibinas promovidas como consecuencia de la hiperprolactinemia fisiológica de la lactancia al culminar el embarazo, pudiera contribuir a reducir la progresión de la RD.²⁵

El hecho que algunas personas con DM con buen control metabólico desarrollen RD, mientras que otros pobremente controlados se mantengan libres de esta complicación, no está claro, y constituye un tema de debate clínico y científico. El estudio *Diabetes Control Complication Trial* (DCCT) reveló que más del 40 % de las personas con DM con pobre control metabólico no desarrollan RD.⁴³ Por tanto, la explicación de este fenómeno paradójico pudiera estar en relación con la existencia de posibles factores protectores aún sin dilucidar, entre ellos, factores genéticos.

La asociación entre los niveles de PRL circulantes y el desarrollo de RD ha sido controversial. Algunos estudios han señalado niveles elevados de PRL,^{37,39} disminuidos,⁴⁴ o normales^{44,45} en personas con RDP. Arnold y otros³⁹ encontraron una relación inversa entre la PRL sistémica y la severidad de la RD, y sugieren que los hallazgos contradictorios de los estudios sobre este tema obedecen al número pequeño de pacientes incluidos en esas investigaciones y no haber considerado el grado de la RD.

Con todo el conocimiento científico que concurre alrededor de este tema, consideramos que aún existen lagunas que merecen ser esclarecidas, una de ella sería la siguiente: ¿Existe relación entre los niveles plasmáticos de PRL y la presencia y/o progresión de la RD, y esta podría utilizarse como un posible marcador biológico de la existencia de vasoinhibinas (fragmentos de 16 kDa-Prolactina) en la retina?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102:520-6.
2. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time Trends in the Incidence and Causes of Blindness in Israel. *Am J Ophthalmology.* 2012; 153:214-21.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye.* 2004; 18: 963-83.

4. Crawford TN, Alfaro DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(1):8-13.
5. Kvant A. Ocular Angiogenesis: the role of growth factors. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:282-8.
6. Yoo MH, Hyun HJ, Kob JY, Yoon YH. Riluzole inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation *in vitro* and hyperoxia-induced abnormal vessel formation *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4780-7.
7. Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, Friedlander M. Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:S3-S19.
8. Hutcheson KA. Retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003;14:286-90.
9. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:442-55.
10. Gupta K. Angiogenesis: a curse or cure? *Postgrad Med J.* 2005;81:236-42.
11. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol.* 2002;29 (Suppl. 16):10-4.
12. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al. VEGF₁₆₄-mediated inflammation is required for Pathological, but not Physiological, Ischemia-induced Retinal Neovascularization. *J Exp Med.* 2003;198:483-9.
13. Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, Tohyama M, Tano Y. Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1062-8.
14. Kreissig I, Degenring RF, Jonas JB. Diffuse diabetic macular edema. Intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmologie.* 2005;102:153-7.
15. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampeter BA. Intraocular pressure elevation after triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology.* 2006;112:593-8.
16. Roth DB, Chich J, Spirn MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone acetonide injections. *Am J Ophthalmol.* 2003;121:1279-82.
17. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:791-6.
18. Liu FK, Martidis A. Complications of intravitreal triamcinolone acetonide. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA; May 2003.

19. Chich JJ, Liu M, Martidis A. Intravitreal Triamcinolone acetonide for Diabetic Macular Edema. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA; May 2003.
20. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695-705.
21. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Starua R, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy in persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
22. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martínez De La Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev*. 2009;89:1177-215.
23. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80:1523-631.
24. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*. 1993;132:879-87.
25. Triebel J, Macotela Y, Martínez de la Escalera G, Clapp C. Prolactin and vasoinhibins: endogenous players in diabetic retinopathy. *IUBMB Life*. 2011;63:806-10.
26. Dhanabal M, Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspective and future direction. *Recent Patent Anticancer Drugs Discov*. 2006;1:223-36.
27. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res*. 2005;65:3967-79.
28. Clapp C, Thebault S, Arnold E, Garcia C, Rivera JC, Martinez de la Escalera G. Vasoinhibins: novel inhibitors of ocular angiogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E772-E778.
29. Baldocchi RA, Tan L, King DS, Nicoll CS. Mass spectrometric analysis of the fragment produced by cleavage and reduction of the rat prolactin: evidence that the cleaving enzyme is cathepsin D. *Endocrinology*. 1993;133:935-8.
30. Macotela Y, Aguilar MB, Guzmán Morales J, Rivera JC, Zermeno C, López Barrera F, et al. Matriz metalloproteases from chondrocytes generates an antiangiogenic 16 Kdprolactin. *J Cell Sci*. 2006;119:1790-800.
31. Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martinez de la Escalera G. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:301-7.

32. Clapp C, Thebault S, Martinez de la Escalera G. Role of prolactin and vasoinhibins in the regulation of vascular function in mammary gland. *J Mammary Gland BiolNeoplasia*. 2008;13:55-67.
33. Aranda J, Rivera JC, Jeziorski MC, Riesgo-Escobar J, Nava G, López Barrera F, et al. Prolactins are natural inhibitors of angiogenesis in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2947-53.
34. Clapp C, Martial JA, Guzmán RC, Rentier-Delrue F, Weiner RI. The 16-Kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology*. 1993;133:1292-9.
35. Lee SH, Kunz J, Lin SH, Yu-Lee LY. 16 Kda prolactin Inhibits endothelial Cell migration by down-regulating the Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 signaling pathway. *Cancer Res*. 2007;67:11045-53.
36. Garcia C, Aranda J, Arnold J, Thébault S, Macotela Y, López F, et al. Vasoinhibins prevents retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation. *J Clinic Invest*. 2008;118:2291-300.
37. Mooradian AD, Morley JE, Billington CJ, Slag MF, Elson MK, Shafer RB. Hyperprolactinaemia in male diabetics. *Postgrad Med J*. 1985;61:11-4.
38. Harter M, Balarac N, Pourcher P, Koslowski JM, Krebs B, Ramaioli A. Diabetic retinopathy and prolactin. *Lancet*. 1976;2:961-2.
39. Arnold E, Rivera JC, Thebault S, Moreno-Páramo D, Quiroz-Mercado H, Quintanar-Stéphano A, et al. High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibins. *Diabetes*. 2010;59:3192-7.
40. Lawrence RD. Acute retinopathy without hyperpiesis in diabetic pregnancy. *Br J Ophthalmol*. 1948;32:461-5.
41. Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21:25-30.
42. Larinkari J, Laatikainen L, Ranta T, Mörönen P, Pesonen K, Laatikainen T. Metabolic control and serum hormone levels in relation to retinopathy pregnancy. *Diabetologia*. 1982;22:327-30.
43. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type1diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24:1275-9.
44. Cerasola GA, Donatelli M, Sinagra D, Russo V, Amico LM, Lodato G. Study of pituitary secretion in relation to retinopathy in patients with juvenile diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat*. 1981;18:319-28.

45. Froland A, Hagen C, Lauritzen E. Diabetic retinopathy and prolactin. Lancet. 1977;1:45.

Recibido: 8 de septiembre de 2012.
Aprobado: 7 de noviembre de 2012.

Felipe Santana Pérez. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: santana@infomed.sld.cu