

Achados moleculares da Retinopatia Diabética. Em foco  
fatores de risco.

Molecular findings of the Diabetic Retinopatia. In focus  
factors of risk.

**Diego Andreazzi Duarte**<sup>1, 2 e 3</sup>

Rua Joaquim Chavasco, 1111 – Bairro São Judas Tadeu. Cidade Ouro Fino  
- MG. Cep. 37570-000 - Brasil. Tel. (35) 34410114. E-mail:

[diegoandreazzi@yahoo.com.br](mailto:diegoandreazzi@yahoo.com.br)

**Danillo Barbosa**<sup>1, 2 e 3</sup>

Av. Cesário Alvim, 566 – Centro. Itajuba – MG. Cep. 37501-059 - Brasil

Telefone: (35) 362209 Fax: (35) 3421161.

Centro Superior de Ensino e Pesquisa de Machado – CESEP<sup>1</sup>

União das Instituições de Serviço, Ensino e Pesquisa – UNISEP<sup>2</sup>

Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF<sup>3</sup>

Achados moleculares da Retinopatia Diabética. Em foco fatores de risco.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A retinopatia diabética (RD) é uma complicação crônica da Diabetes Mellitus (DM). Atualmente estima-se que 7 a 8% da população mundial seja portadora dessa patologia, que se caracteriza por secreção anormal de insulina, níveis elevados de glicose sanguínea e uma variedade de complicações em órgãos alvos, tendo como principal a retinopatia. Dentre as causas das alterações anatômicas da retina, temos que patogênese bioquímica da RD é a anormalidade mais consistentemente ligada ao início das alterações microvasculares, onde quando interage com as alterações hemodinâmicas e endócrinas, levam a perda progressiva da visão por lesão das camadas da retina e recepção nervosa. Além disso, há uma série de fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão da RD. Não é possível definir quais indivíduos diabéticos apresentarão retinopatia, entretanto, é possível definir os fatores de risco para o desenvolvimento da doença. **OBJETIVO:** Reconhecer os fatores moleculares da Retinopatia Diabética, tendo como foco a patogênese bioquímica e fatores de risco. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo descritivo de revisão bibliográfica por meio de pesquisa as bases de dados de artigos da literatura científica. **CONCLUSÃO:** Dentre os dados reconhecidos, a retinopatia diabética é uma grande complicação decorrente da DM não controlada, sendo necessária a ênfase no aspecto preventivo de perdas visuais, através do diagnóstico precoce, onde a presença de qualquer grau de RD, é crucial procurar obter o melhor controle possível da pressão arterial, glicemia e do perfil lipídico, além do tratamento oftalmológico específico.

**Palavras-chave:** Retinopatia diabética, Diabetes Mellitus, Fatores de risco.

Molecular findings of the Diabetic Retinopatia. In factors of risk.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The Diabetic Retinopathy (RD) is a chronic complication of Diabetes Mellitus (DM). Currently they is esteem that 7 the 8% of the world-wide population are carrying of this pathology, that if characterize for abnormal secretion of insulin, high levels of blood glucose and a variety of complications in white agencies, having as main the retinopathy. Amongst the causes of the anatomical alterations of the retina, we have that pathogeneses biochemist of the RD is the abnormality more consistently on to the beginning of the microvascular alterations, where when it interacts with the hemodynamic and endocrine alterations, they take the gradual loss of the vision for injury of the layers of the retina and nervous reception. Moreover, it has a series of factors related to the development and progression of the RD. It is not possible to define which diabetic individuals will present retinopathy, however, is possible to define factors of risk for the development of the illness. **OBJECTIVE:** To recognize the molecular factors of the Diabetic Retinopatia, having as focus pathogeneses biochemist and factors of risk. **METHODS:** One is about a descriptive study of bibliographical revision by means of research the databases of articles of scientific literature. **CONCLUSION:** Amongst the recognized data, the diabetic retinopathy is a great decurrently complication of the not controlled DM, being necessary the emphasis in the preventive aspect of visual losses, through the precocious diagnosis, where the presence of any degree of RD, is crucial to look for to get optimum possible control of the arterial, glycemic pressure and of the lipídico profile, beyond the specific ophthalmologic treatment.

**Keywords:** Diabetic Retinopatia, Diabetes Mellitus, Factors of risk.

# 1. INTRODUÇÃO

Este artigo pretende compartilhar os achados referentes aos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da retinopatia diabética, com base na atual literatura científica, permitindo a compreensão dos aspectos não genéticos, genéticos e ambientais ligados diretamente ao desenvolvimento da retinopatia diabética.

Atualmente estima-se que 7 a 8% da população mundial seja portadora de Diabetes Mellitus (DM) e, somente nas Américas, em 1996, o número de casos chegou a 30 milhões, o que representa mais de um quarto do total de pessoas acometidas por esse mal no mundo<sup>(1)</sup>.

A DM é uma doença metabólica complexa, resultante da interação variável entre fatores hereditários e ambientais. Caracterizam-se por secreção anormal de insulina, níveis elevados de glicose sanguínea e uma variedade de complicações em órgãos essenciais para a manutenção da vida, incluindo nefropatia, retinopatia, neuropatia e aterosclerose acelerada. A síndrome clínica completa envolve hiperglicemia, doença microvascular, incluindo retina e rim, e neuropatia<sup>(2)</sup>.

Segundo Hirschi KK et, al.(1997) e Polak M et, al. (1997)<sup>(3,4)</sup>, a Retinopatia Diabética (RD) é a principal causa de cegueira em americanos com idade entre 20 e 74 anos, sendo responsável por 12% de todos os casos de novos cegos em um ano. A prevalência da RD apresenta uma variação muito grande segundo a literatura, dependendo basicamente da população em estudo, variando de 18% a 40%. Calcula-se que 1 a 3% da população mundial esteja acometida pela doença. Aproximadamente 85% dos casos se manifestam após os 40 anos de idade, sendo apenas 5% abaixo dos 20 anos<sup>(1)</sup>.

No Brasil, as estatísticas são insuficientes, trabalhos publicados no VII Congresso de Prevenção da Cegueira mostraram uma prevalência de olhos cegos variando de 1,42 a 9,77% devido à RD<sup>(4)</sup>.

Há uma série de fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão da RD, alguns mais fortemente associados com a gravidade da retinopatia, outros menos<sup>(3)</sup>.

Com o objetivo de reconhecer os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da retinopatia diabética, foi realizado um estudo de revisão bibliográfica.

## 2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica, realizado por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi baseado na relevância temática, onde foram utilizados os seguintes descritores: *retinopatia diabética*, *alterações microvasculares da retina*, *fatores de risco*, *patogênese*

Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram analisados e divididos em três grupos: grupo relevante 1, selecionado para a fundamentação teórica básica e formado por artigos originais; grupo relevante 2, selecionados para a fundamentação teórica complementar e sem critério em específico; e grupo não relevante, excluído do estudo.

## 3. RESULTADOS

Para este estudo foi obtida a amostra de 56 (oitenta e três) artigos, dentre estes, foram selecionados 20 (vinte) artigos para fundamentação teórica básica (grupo relevante 1), sendo estes originais, e 18 (dezoito) artigos para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2), tratando-se de estudos originais e revisões bibliográficas. Somente 18 (quinze) artigos foram descartados do estudo (grupo não relevante) pelo critério “relevância temática”.

Contudo, foi possível reconhecer os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da retinopatia diabética.

## 4. FATORES DE RISCO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Há uma série de fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética, alguns mais fortemente associados com a gravidade da retinopatia, outros menos. Não é possível definir quais indivíduos diabéticos apresentarão retinopatia, entretanto, é possível definir fatores de risco para o desenvolvimento da doença como: duração da doença sistêmica, mau controle metabólico, diabetes melito insulino dependente, doença renal associada, etc.<sup>(5)</sup>.

### ***4.1. Fatores de Risco não Genético relacionados diretamente ao DM***

#### *Tempo de duração da Diabetes Melitus*

O tempo de duração do DM está associada com a frequência e severidade da RD<sup>(5,6)</sup>. Pois após 20 anos de duração de DM quase todos os portadores do DM tipo 1 e mais do que 60% dos portadores de DM tipo 2 apresentam algum grau de RD, sendo que destes, 21% dos pacientes apresentam RD no momento do diagnóstico de DM, estimando-se que o aparecimento da RD pode precederem 4 a 7 anos o diagnóstico clínico deste tipo de DM<sup>(7)</sup>.

No estudo prospectivo observacional realizado por Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESRD), verifico-se desde 1980 que os pacientes com DM tipos 1 e 2, a prevalência de RD proliferativa dos pacientes portadores de DM tipo 1 (n=996), foi de 2% nos pacientes com até dois anos de duração do DM, e de 97,5% nos pacientes com 15 anos de doença ou mais<sup>(8)</sup>. Enquanto que, no mesmo estudo, em pacientes portadores de DM tipo 2 não usuários de insulina, a prevalência de RD foi de 23 % em pacientes com até 2 anos de DM e 57,3% em pacientes com 15 anos ou mais

de doença. Nos pacientes usuários de insulina, considerados os mesmos tempos de duração de DM(n=696), a prevalência foi de 30 e 84,5%, respectivamente<sup>(9)</sup>.

Assim, a duração do DM é um fator a ser levado em consideração em todos os pacientes, independente do controle glicêmico ou do grau de comprometimento oftalmológico.

### *Controle glicêmico*

Desde a invenção do oftalmoscópio e as primeiras descrições de RD em 1860, a relação entre hiperglicemia e RD tem sido debatida<sup>(10)</sup>. Com a introdução da medida da glicohemoglobina na década de 80, passando a ser utilizada como uma avaliação acurada do controle metabólico, foi demonstrado que o controle da glicemia era uma fator de risco independente mais importante para a RD<sup>(11)</sup>.

Em outro estudo tipo coorte de 2366 pacientes com DM pelo WESRD, avaliado durante 10 anos, a observação foi confirmada. Mesmo depois de controlado para idade, sexo e duração da doença a HbA1c inicial foi o mais importante fator de risco para incidência e progressão da RD<sup>(12)</sup>. Em pacientes com DM tipo 1, o estudo também demonstrou que para cada 1% de incremento nos valores de HbA1c o risco de progressão da RD aumenta 1,21 vezes<sup>(5)</sup>.

Os resultados de um estudo prospectivo que avaliou o papel do controle glicêmico na prevenção das complicações crônicas relacionadas ao DM em pacientes com DM tipo 2, japoneses também confirmaram o efeito benéfico do controle glicêmico na prevenção da RD. Foram acompanhados por 8 anos com oftalmoscopia indireta, retinografia e angiografia a cada 6 meses. No grupo de tratamento intensivo, tanto o aparecimento da RD quanto à progressão de RD foram reduzidos em cerca de 33% quando comparados com os pacientes sob tratamento convencional<sup>(13)</sup>.

No ensaio clínico randomizado Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), foram avaliados 1441 pacientes portadores de DM tipo 1, sendo 726 sem RD e 715 com RD leve ou moderada. Para o estudo randomizados foram divididos dois

grupos: um com controle glicêmico estrito com infusão subcutânea contínua ou múltiplas doses de insulina ao dia, e outro com tratamento convencional com insulina subcutânea 1 a 2 x/dia. Ao acompanhamento por 4 a 9 anos com realização de retinografias estereoscópicas a cada 6 meses, mostrou que terapia intensiva com insulina reduziu o aparecimento de RD em 42% quando comparado com o grupo sob terapia convencional, diminuiu também a progressão de RD pré-existente em 32,1% <sup>(7)</sup>.

Todos estes estudos evidenciaram de forma indiscriminante a importância do controle glicêmico em todos os estágios da RD. Devendo ser reforçada ao paciente sua importância no sentido de prevenir a RD, especialmente no início do DM<sup>(8)</sup>.

### *Nefropatia diabética*

Como complicações microvasculares do DM, a nefropatia e a RD podem estar associadas, onde a nefropatia diabética acomete de 20 a 30% dos pacientes portadores de DM<sup>(14)</sup>. Como demonstrado no American Diabetes Association, o controle rígido da glicemia reduz a incidência de nefropatia e RD<sup>(15,16)</sup>, o que reforça a associação entre ambas complicações microvasculares.

Vários estudos demonstram a associação de nefropatia diabética e RD. Em um estudo de caso-controle em pacientes com DM tipo 1, observou-se que, embora um grande número de pacientes com RD não apresentasse nefropatia, estimada pela microalbuminúria urinária, todos os pacientes com insuficiência renal apresentavam RD proliferativa<sup>(17)</sup>. Outros autores também demonstraram uma maior prevalência de proteinúria maciça em pacientes portadores de RD, principalmente naqueles com RD mais grave<sup>(18,19)</sup>. Esta associação é também observada em pacientes com DM tipo 2<sup>(20,21)</sup>.

No Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>(22)</sup> após avaliação de 1139 pacientes com DM, concluiu-se que a presença de microalbuminúria aumentou em 3 vezes o risco de aparecimento de RDP em pacientes com DM tipo 1 e não com tipo 2.

Dados sobre a associação da microalbuminúria com RD em pacientes com DM tipo 2 em diversos estudos ainda são conflitantes, com associações positivas<sup>(23,24)</sup> e sem associação<sup>(25,26)</sup>.

#### ***4.2. Fatores de Risco não Genético relacionados indiretamente ao DM***

##### *Hipertensão arterial sistêmica (HAS)*

Com frequência duas vezes mais na população com DM, do que em não afetados, a HAS parece desempenhar um papel importante na patogênese da RD<sup>(27)</sup>. Já que em pacientes portadores de DM ocorre hiperperfusão do leito capilar em vários tecidos, onde, o aumento da pressão arterial, gera um conseqüente aumento da pressão intraluminal piorando o extravasamento da rede vascular, favorecendo assim a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio e sua deposição na membrana basal do capilar, contribuindo para o injúria vascular, isquemia retiniana e aumentando o risco do aparecimento e progressão da RD<sup>(24)</sup>.

Após 14 anos de acompanhamento de pacientes portadores de DM tipo 1, no WESRD, verificou-se que a hipertensão sistólica e diastólica estava relacionada com a progressão e gravidade da RD além do desenvolvimento de RDP e edema macular<sup>(5)</sup>.

Diante de estudo prospectivo envolvendo 153 pacientes portadores de DM tipo 1, obteve-se que, com cerca de 23 anos de duração do DM, foi estabelecido que valores de pressão diastólica  $\geq 70$ mmHg já representam risco para progressão da RD<sup>(28)</sup>. Em outro estudo prospectivo em portadores de DM tipo 1 acompanhados por 4 anos, foi evidenciado mais uma vez a importância dos níveis de pressão arterial no desenvolvimento de RD, onde se observou que, para cada  $\geq 10$ mmHg de aumento na pressão diastólica, houve 24% de aumento no risco de progressão da RD<sup>(29)</sup>.

Já para pacientes portadores de DM tipo 2, um estudo transversal demonstrou que valores de pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg são associados a maior prevalência e gravidade da RD. Após um seguimento de 9 anos de 1148 pacientes hipertensos com

DM tipo 2, no UK Prospective Diabetes Study Group<sup>(30)</sup>, observou-se que nos pacientes com controle mais rígido da pressão arterial, quando comparados com pacientes com controle não intensivo, tiveram uma redução de 47% no risco de perda da acuidade visual. Na mesma população, avaliando-se isoladamente a RD, em 6 anos de acompanhamento, os níveis de pressão arterial sistólica estiveram significativamente associados ao desenvolvimento de RD.

### *Dislipidemia*

A indução da hipercolesterolemia na RD foi evidenciado em dois estudos longitudinais, o UK Prospective Diabetes Study Group<sup>(30)</sup> e o Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)<sup>(31)</sup>. Na avaliação da eficácia do tratamento precoce a laser na RD, após acompanhamento de 7 anos de 2709 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, foi demonstrado que um valor de colesterol total > 240 mg/dL aumentou 2 vezes o risco de desenvolvimento de exudatos duros, e o risco de perda visual em 50% quando comparado com valores de colesterol total < 200 mg/dL. Resultado similar foi encontrado para LDL colesterol > 160 mg/dL quando comparado com LDL < 130 mg/dL (RR=1,97)<sup>(32)</sup>.

Em um estudo multinacional sobre doença vascular em diabetes realizado pela OMS, foi confirmada a influência do colesterol elevado no desenvolvimento da RD. Após acompanhamento de 8,4 anos, o colesterol sérico foi um fator de risco independente para a RDP e para perda visual grave<sup>(33,34)</sup>. Foram verificados no mesmo estudo valores mais elevados de triglicérides nos pacientes que desenvolveram RD. Entretanto, quando foi realizada análise multivariada esta observação não foi confirmada<sup>(34)</sup>. De fato, não existe associação demonstrada entre hipertrigliceridemia e doença microvascular<sup>(35)</sup>.

### *Doença cardiovascular*

Os distúrbios cardiovasculares como, doença coronariana, cerebrovasculare, vascular periférica, são a principal causa de mortalidade em pacientes com DM tipo 2.

Estudos mostram que estes indivíduos portadores têm de 2 a 4 vezes mais chances de ter eventos cardiovasculares do que pacientes não diabéticos<sup>(36)</sup>.

Ao analisar os fatores de risco relacionados para RD e os fatores de risco para a doença macrovasculares verifica-se a existência equigal para alguns, como exemplos a HAS, o fumo e a dislipidemia.

Foi avaliada em uma coorte de 408 pacientes portadores de DM tipo 2 com cegueira por RD, acompanhadas por 4 anos, onde obteve que óbito por doença cardiovascular foi 5,6 vezes maior nos pacientes portadores de RD incapacitante quando comparados com pacientes sem DM (RR=5,6)<sup>(37)</sup>.

A associação entre doença cardíaca aterosclerótica e RD deve ser sempre considerada. Os pacientes com RD, independente da presença de sintomas compatíveis com cardiopatia isquêmica, em estágios avançados, devem ser submetidos a uma avaliação cardiológica.

### *Obesidade*

Como um dos componentes da síndrome plurimetabólica, a obesidade, representa um estado onde ocorre resistência insulínica<sup>(36)</sup>. A associação entre resistência insulínica e RD é descrita pela observação de um estudo retrospectivo envolvendo 534 pacientes com DM tipo 2, onde os pacientes portadores de qualquer estágio de RD apresentaram um maior índice de massa corporal total, bem como uso de doses maiores de insulina<sup>(38)</sup>. Recentemente foi observada uma associação entre os componentes da síndrome plurimetabólica e complicações microvasculares do DM. Entretanto, o papel da obesidade como fator de risco independente para a RD até o presente momento não está claramente estabelecido<sup>(36)</sup>.

### **4.3. Fatores de risco genéticos**

Como já foi demonstrado em grandes ensaios clínicos multicêntricos, o controle dos principais fatores de risco conhecidos para RD não é capaz de prevenir o

aparecimento ou progressão da RD na totalidade dos casos, tanto para pacientes com DM tipo 1 quanto para pacientes com DM tipo 2<sup>(1,11,12)</sup>. Assim, esta observação sugere a existência de fatores genéticos relacionados à RD. No entanto, até o presente momento não foram realizados, estudos de agregação familiar de RD.

Os genes candidatos a serem associados à RD, de uma maneira geral, estão relacionados aos fatores de risco ou a mecanismos patogênicos relacionados às complicações microvasculares do DM. A avaliação de polimorfismos de possíveis genes demonstrou uma associação positiva da RD com os seguintes: aldose redutase<sup>(9,10)</sup>, VEGF<sup>(9)</sup>, glicoproteína de membrana plasmática  $\beta 2\beta 1$  integrina (receptor plaquetário para colágeno)<sup>(11)</sup> e gene do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE)<sup>(13)</sup>.

Aos polimorfismos dos genes da enzima óxido nítrico sintase endotelial<sup>(15)</sup>, inibidor da ativação do plasminogênio 1 (PAI-1)<sup>(1,22)</sup>, apolipoproteína E<sup>(17)</sup>, receptor  $\beta 3$ -adrenérgico<sup>(44)</sup> e glicoproteína de membrana plaquetária  $\beta IIb\beta 3$  integrina (receptor plaquetário para fibrinogênio e *fator de von Willebrand*) não foram associados à RD<sup>(11)</sup>.

Em relação ao polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), a associação com a RD não está estabelecida de forma definitiva, havendo estudos sem associação demonstrada<sup>(19,20)</sup> e outros com associação positiva<sup>(9,33)</sup>.

Pode-se concluir que vários genes estão relacionados à RD e que o estudo de novos possíveis genes em grupos populacionais diversos sob a forma de estudos prospectivos poderá permitir a avaliação da influência relativa de cada gene no desenvolvimento e/ou progressão da RD.

#### **4.4. Fatores de risco ambientais**

Em lógica, o hábito de fumar poderia ter efeito deletério sobre a retina, pela vascularização deficiente dos pacientes tabagistas e portadores de DM pelos seus efeitos isquêmicos, evidenciado pelo aumento do monóxido de carbono, aumento de agregação

plaquetária e vasoconstrição. Entretanto, na maior parte dos estudos<sup>(23,24,34)</sup>, incluindo um prospectivo com mais de 10 anos de seguimento<sup>(32)</sup>, o tabagismo não pareceu estar associado à RD.

O UKPDS, ao acompanhar durante 6 anos a incidência de RD em fumantes atuais daquele que nunca haviam fumado (RR=0,5). Não se sabe ao certo, mas alguns autores sugerem que esta proteção ocorra por possíveis efeitos benéficos da nicotina ou de outros componentes do tabaco na indução da RD<sup>(33)</sup>. É possível que a falta de correlação possa dever-se ao aumento de mortalidade em fumantes, especialmente por doença cardiovascular, o que reduziria as chances deste pacientes desenvolverem RD<sup>(23)</sup>. Logo, o tabagismo não parece conferir risco ou proteção para o desenvolvimento de RD.

O consumo de álcool pode estar relacionado a mau controle glicêmico e a aumento dos níveis pressóricos, porém, não parece ser um fator de risco para a RD<sup>(10,24)</sup>, seja para a RDP ou para a progressão da RD.

Ao avaliar a relação entre o risco de microangiopatia e atividade física de pacientes com DM tipo 1, pela, WESRD, verificou-se que prevalência de RDP foi menor, quando comparadas com mulheres sedentárias, o que não foi observado em homens<sup>(35)</sup>.

Todavia, há a hipótese de que atividade física pode ser benéfica nas complicações do DM. Porém, pacientes com RD em estágios avançados, devem evitar atividades excessivas, que envolvam manobras bruscas, pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento tracional de retina<sup>(36,38)</sup>.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RD constitui uma grande ameaça para a preservação da saúde do paciente com DM e um importante ônus social e econômico para o sistema de saúde. Atualmente, existem duas formas de intervenção terapêutica, o estrito controle glicêmico como

definido pelo DCCT e a cirurgia a laser, que possibilitam obter uma redução significativa de sua incidência, garantindo uma melhor qualidade de vida e menor sofrimento ao paciente com DM, que, entretanto, exige um grande empenho, disciplina, desconforto e mesmo alguns efeitos colaterais conseqüentes às limitações dos recursos terapêuticos atualmente disponíveis. O grande desafio do clínico e do diabetologista é focado na obtenção do bom controle glicêmico e pressórico, que geralmente é obtido por uma avaliação clínica rigorosa e contínua e por uma ação terapêutica agressiva.

Existe um longo e complicado caminho marcado por uma sucessão de etapas no desenvolvimento da RD, e o ideal seria podermos acessar cada uma delas para saber onde estamos, encontrar o respectivo antagonista e inibir a proliferação vascular. No futuro, poderão surgir intervenções mais específicas, que possibilitarão a atuação precoce e segura nos processos fisiopatológicos causadores das lesões oculares do DM.

## 6. CONCLUSÃO

A RD continua sendo um grave problema de saúde pública e deve sempre ser entendida como uma doença de abordagem multidisciplinar. Os fatores de risco associados à RD devem ser levados em conta na abordagem de qualquer paciente portador de DM com o objetivo de prevenir o aparecimento e progressão da RD e conseqüente aumento da mortalidade e comprometimento na qualidade de vida.

Dentre os dados reconhecidos, a retinopatia diabética é uma grande complicação decorrente da diabete mellitus não controlada, sendo necessária à ênfase no aspecto preventivo de perdas visuais, através do diagnóstico precoce.

# AGRADECIMENTOS

Agradeço as pessoas a que direta ou indiretamente propuseram a realização deste, bem como, os mediadores fundamentais e auxiliares no processo de confecção e acreditação. Especificamente os meus familiares, que me deram força para tanto e bem como ao Professor Msc. Danilo Barbosa que depositou sua confiança a mim e desde então tem me apoiado nas atividades em pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Imesch PD, Bindley CD, Wallow IHL. Clinicopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities. *Retina* 1997;17:321-9.
2. Ishibashi T, Inomata H. Ultrastructure of retinal vessels in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1993;77:574-8.
3. Hirschi KK, D'Amore PA. Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance. *EXS* 1997;79:419-28.
4. Polak M, Newfield RS, Fioretto P, Czernichow P, Marchase R. Pathophysiology of diabetes complications. *Diabetologia* 1997;40:B65-7.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR). XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes [commented on *Ophthalmology* 1998;105:1799-80]. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
6. Sparrow JM, McLeod BK, Smith TDW, Birk MK, Rosenthal AR. The prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy and their risk factors in the non-insulin-treated diabetic patients of an English town. *Eye* 1993;7(Pt 1): 158-63.
7. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994;154:2169-78.
9. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkybo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Sup2):B21-9.
10. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S85-9.
11. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S28-32.
12. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S25-7.

13. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JR, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester diabetic neuropathy study [published erratum in *Neurology* 1993;43:2345]. *Neurology* 1993;43:817-24.
14. El-Asrar AM, Al-Rubeaan KA, Al-Amro SA, Moharram OA, Kangave D. Retinopathy as a predictor of other diabetic complications. *Int Ophthalmol* 2001;24:1-11.
15. Schmechel H, Heinrich U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulintreated diabetic patients in relation to the type of diabetes. *Diabete Metab* 1993;19(1Pt2):138-42.
16. Gross JL, Stein ACR, Beck MO, Fuchs SC, Silveiro SP, Azevedo MJ, et al. Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1269-78.
17. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinúria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-6.
18. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminúria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:862-7.
19. Weijers RNM, Merode GG. Retinopathy and microalbuminúria in type 2 diabetes: determinants and time-dependency of the association. *Eur J Intern Med* 2001;12:28-34.
20. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783-8.
21. Savage S, Estacio RO, Jeffeers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1243-8.
22. Voutilainen-Kaunisto RM, Teräsvirta ME, Uusitupa MIJ, Niskanen LK. Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in type 2 diabetic patients and control subjects 10-year follow-up from the diagnosis. *J Diabetes Complications* 2001;15:24-33.
23. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation* 1999;99:461-2.

24. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factor for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 1989;39:460-4.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS). Tight blood pressure control and risk of macrovascular disease and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [comment on *BMJ* 1998;317:691-2]. *BMJ* 1998;317:703-13.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 [comment on *BMJ* 1998;317:691-2]. *BMJ* 1998;317:713-20.
27. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TA. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.
28. Chew EY, Klein ML, Ferris III FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
29. American Academy of Ophthalmology. Information statement: Eye care for people with diabetes mellitus[online][cited 2002 Aug 25]. Available from URL: [http://www.medem.com/search/article\\_display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch\\_typ=NAU\\_search](http://www.medem.com/search/article_display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch_typ=NAU_search).
30. Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russel D. The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S31-6.
31. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998;82(12A):67U-73.
32. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-9.
33. Rajala U, Panjunpää H, Koskela P, Keinänen-Kuikaanniemi S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000;23:957-61.
34. Schmechel H, Heinrich U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulintreated diabetic patients in relation to the type of diabetes. *Diabete Metab* 1993;19(1Pt2):138-42.

35. Wong TY, Cruickshank KJ, Klein R, Klein BE, Moss SE, Palta M, et al. HLA-DR3 and DR-4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:275-81.
36. Shimizu H, Ohtani KI, Tsuchiya T, Sato N, Tanaka Y, Takahashi H, et al. Aldose reductase mRNA expression is associated with rapid development of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic (T2DM) patients. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:75-9.
37. Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K, et al. A common polymorphism in the 5'-intranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1635-9.
38. Matsubara Y, Murata M, Maruyama T, Handa M, Yagamata N, Watanabe G, et al. Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha-2beta1 integrin, a platelet receptor for collagen. *Blood* 2000;95:1560-4.