

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA
MESTRADO E DOUTORADO

JORGE ESTEVES

COMPLICAÇÕES OCULARES NOS PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

PORTO ALEGRE, 2009

JORGE ESTEVES

**COMPLICAÇÕES OCULARES NOS PACIENTES
COM DIABETES MELLITUS TIPO 1**

**Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do título de Doutor em
Endocrinologia, à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas:
Endocrinologia.**

ORIENTADOR: Luis Henrique Canani

PORTO ALEGRE, 2009

Fernando de Paula Esteves, médico e professor.

Meu inesquecível avô.

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos alunos, residentes e ex-residentes que tanto me ajudaram durante o período da minha pós-graduação recebam o meu reconhecimento e a minha gratidão.

Ao professor Canani, orientador e amigo que soube me conduzir de maneira firme e inteligente até esse momento, meus sinceros agradecimentos.

*Enxerguei mais longe por que
apoei-me em ombros de gigantes.*

*Isaac Newton (1643-1727),
Matemático e Físico Inglês*

RESUMO

O diabetes melito (DM) é a primeira causa de cegueira legal em pacientes com idade entre vinte cinco e setenta e quatro anos de idade (1). Aproximadamente 98% das pessoas com DM tipo 1 e 78% das pessoas com DM tipo 2 apresentam algum tipo de retinopatia diabética nos primeiros 15 anos do diagnóstico do DM. A retinopatia diabética proliferativa ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com DM tipo 1 com mais de 15 anos de enfermidade (2). Além disso, se estima que a cada ano surjam 50.000 novos casos de edema macular e 63.000 novos casos de retinopatia proliferativa (3). Embora a retinopatia diabética proliferativa seja a grande responsável pela amaurose, o edema macular é a primeira causa de perda de visão moderada nestes pacientes (4). Entretanto, o comprometimento ocular pelo DM não se restringe a retinopatia. A catarata diabética pode ser causa de cegueira reversível sendo o tratamento de escolha a facoemulsificação. O DM também pode estar associado à paresias do 3, 4 e 6 nervos, que levam a diplopia, podendo ser a primeira manifestação desta doença. O glaucoma neovascular é uma complicação das formas graves da retinopatia diabética proliferativa e é de difícil tratamento. Além disso, o DM pode também comprometer a porção anterior do nervo óptico, causando um edema de papila e constituindo um quadro de neuropatia óptica isquêmica. Frente a esses dados, organizamos um ambulatório de oftalmologia de DM tipo 1 e o resultado do acompanhamento destes pacientes foi o objeto da presente tese de doutorado. Esta se constitui de cinco capítulos. O primeiro revisa os fatores de risco conhecidos para a retinopatia diabética. O segundo relata um caso que ilustra que existem fatores ainda desconhecidos para o desenvolvimento

dessa complicação. Os terceiro e quarto capítulos relatam a prevalência de retinopatia diabética e de catarata nos pacientes com DM tipo 1 atendidos no ambulatório de Endocrinologia e Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O último capítulo é um editorial relatando nossa experiência em relação ao fumo como fator de risco para edema de mácula clinicamente significativo.

Palavras-Chave: diabetes melito tipo 1, retinopatia diabética, catarata, fatores de risco.

LISTA DE ABREVIATURAS

BMI	body mass index
CSME	clinically significant macular edema
DM	diabetes melito
DN	diabetic nephropathy
DR	diabetic retinopathy
DSN	distal sensory neuropathy
EAU	excreção de albumina urinária
EM	edema macular
EMCS	edema macular clinicamente significativo
ESRD	end-stage renal disease
IMC	índice de massa corporal
ND	nefropatia diabética
NDP	nefropatia diabética proteinúrica
NPDR	non-proliferative diabetic retinopathy
NSD	neuropatia sensorial distal
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistêmica
PDN	proteinuric diabetic nephropathy
PDR	proliferative diabetic retinopathy
RD	retinopatia diabética
RDNP	retinopatia diabética não proliferativa
RDNPL	retinopatia não proliferativa leve
RDNPM	retinopatia não proliferativa moderada
RDNPS	retinopatia diabética não proliferativa severa
UAE	urinary albumin excretion

SUMÁRIO

ARTIGO 1. FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA	10
ARTIGO 2. AUSÊNCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTE COM DIABETE MELITO POR 69 ANOS E CONTROLE GLICÊMICO INADEQUADO: RELATO DE CASO	46
ARTIGO 3. PREVALENCE OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.....	60
ARTIGO 4. CATARACT AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS	81
ARTIGO 5. SMOKING HABIT IS ASSOCIATED WITH DIABETIC MACULAR EDEMA IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS	96

ARTIGO 1

FATORES DE RISCO PARA RETINOPATIA DIABÉTICA*

Título abreviado: Retinopatia diabética e fatores de risco

Jorge Esteves¹, Andréia F. Laranjeira¹, Murilo F. Roggia¹, Melissa Dalpizol¹,
Caio Scocco¹, Caroline K. Kramer², Mirela J. Azevedo², Luís H. Canani²

¹Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

²Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Resumo

A retinopatia diabética (RD) acomete cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 e 60% dos pacientes DM tipo 2, sendo a principal causa de cegueira legal dos 25 aos 76 anos de idade. O objetivo desse manuscrito foi revisar os principais fatores de risco para RD. Os fatores de risco ambientais mais importantes são a hiperglicemia sustentada, os valores elevados de pressão arterial e maior duração de DM. Entretanto, nem todos os pacientes desenvolvem RD, o que sugere a presença fatores genéticos, em especial para as formas graves de RD. Diferentes estratégias avaliam o papel da genética na RD. Estudos de famílias demonstraram que existe agregação familiar de RD. Genes candidatos têm sido estudados (RAGE; VEGF; PPAR- δ ; ICAM-1; ECA; ENPP 1; eNOS) observando-se associações positivas ou negativas com a RD. Também alguns cromossomas, em populações selecionadas, foram associados à RD. Finalmente, estudos de expressão genética reforçam a associação de genes candidatos, ou determinam a participação de outros, e a presença da RD. A RD é uma complicação freqüente do DM e junto com os fatores de risco ambientais, a identificação de genes relacionados à RD poderá resultar em tratamentos mais específicos e eficazes para a RD.

Palavras-chave: diabetes melito, retinopatia diabética, fatores de risco, genética.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) occurs in about 95% of patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and in 60% of type 2 DM patients, and it is the main cause of legal blindness among people between 25 and 76 years old. The aim of this manuscript was to review the risk factors for DR. The main ambient risk factors are hyperglycemia, high blood pressure, and long-term duration of DM. However, not all patients will not develop DR, suggesting the presence of a genetic predisposition to DR, especially for severe forms of DR. Special strategies has been used to evaluate the genetic role in DR. Family studies shown that there is a familial aggregation of DR. Candidates genes have been studied (RAGE; VEGF; PPAR- δ ; ICAM-1; ECA; ENPP 1; eNOS) and positive or negative associations were demonstrated. Some chromosomes were also associated to DR in selected populations. Finally, genetic expression studies reinforce the association of candidate genes, or participation of others genes, and the presence of DR. DR is a common complication of DM and, along with non-genetic risk factors, the identification of genes related to DR will result in more specific and efficient treatment for DR.

Key-words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, risk factor, genetics.

Introdução

O diabetes melito (DM) está associado a complicações crônicas macrovasculares (doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença cerebrovascular), microvasculares (retinopatia, nefropatia) e diferentes formas de neuropatia (1-3). Uma das complicações microvasculares mais importantes do DM é a retinopatia diabética (RD) que é hoje a principal causa de cegueira legal entre pessoas de 25 a 74 anos nos países desenvolvidos (4). O grande número de pacientes portadores de DM tipo 2, respondem pela maioria dos casos de RD, ainda que essa se desenvolva mais precocemente, de forma mais grave e seja mais prevalente entre os pacientes com DM tipo 1 (5).

A RD ocorre em cerca de 95% dos pacientes com DM tipo 1 e em mais do que 60% dos pacientes com DM tipo 2 (6). Estes dados explicam o risco 25 vezes maior de cegueira em pacientes com DM do que na população em geral (4, 7). Existem poucos epidemiológicos sobre a RD no Brasil. A prevalência geral de RD em Ribeirão Preto, São Paulo, foi de 29% (8) para pacientes com DM tipo 2 e 29,9% (9) para pacientes com DM tipo 1. Já na região sul do Brasil, aproximadamente 48% dos pacientes com DM tipo 2 apresentaram RD (1, 10-12), sendo que destes, cerca de 15% possuíam a forma proliferativa de RD (1, 11). Em Londrina, no estado do Paraná, a RD ocorre em cada 7 a 12 /100.000 habitantes (13).

A RD se caracteriza por uma microangiopatia que afeta os vasos da retina causando alterações no fundo do olho que, embora não patognomônicas, são muito características. Entre estas alterações podemos citar os microaneurismas, as microhemorragias, os exudatos duros, os exudatos algodinosos e os neovasos. Em um estudo clássico, o *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (14) onde foram estudados prospectivamente 3.711 pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, a

RD foi avaliada através de fotografias de campos visuais padronizados. A classificação de RD empregada no ETDRS (14) embora complexa, passou a ser o critério de referência em estudos sobre RD. Uma forma simplificada baseada na classificação adotada pelo ETDRS foi proposta para uso clínico (15) e recomendada pela *American Academy of Ophthalmology* (16). No Quadro 1 está descrita esta classificação que define 5 estágios de acometimento retiniano baseados na gravidade da RD. O edema macular, caracterizado por espessamento retiniano a partir de vazamentos anormais da microvasculatura retiniana, pode ocorrer em qualquer estágio de RD. (17).

Fatores de Risco para RD

Entre os principais fatores de risco para a RD podemos destacar os maus controles glicêmico e pressórico e a maior duração do DM (4, 18-26). Entretanto, nem todos os indivíduos desenvolvem a forma grave de RD (23, 25), mesmo na presença de hiperglicemia, HAS e de outros fatores de risco. No Diabetes control and complication trial (DCCT) aproximadamente 40% dos pacientes com DM tipo 1 com teste A1c >9,8% não apresentaram evidências de RD em 10 anos de seguimento (18). Isto sugere que somente indivíduos geneticamente susceptíveis desenvolverão a RD, provavelmente como decorrência de uma interação entre os fatores ambientais e genéticos. O objetivo desse manuscrito é revisar os principais fatores de risco, não-genéticos e genéticos, relacionados ao desenvolvimento da RD.

Fatores de Risco Não Genéticos

Controle Glicêmico

A hiperglicemia, junto com a hipertensão arterial sistêmica (HAS), é um dos fatores de risco mais estudados e provavelmente um dos mais importantes, visto que na ausência de hiperglicemia não ocorre RD (27). A importância do valor da

glicose como determinante de risco para RD pode ser exemplificada pela modificação do ponto de corte para diagnóstico de DM. Em 1997 a *American Diabetes Association* (ADA) propôs o atual ponto de corte da glicemia de jejum de 126 mg/dl, uma vez que indivíduos com valores de glicemia de jejum inferiores a 140 mg/dl, valor anterior utilizado para diagnóstico de DM, já apresentavam alterações no fundo de olho compatíveis com RD (28). De fato, existe evidência recente de que a RD já ocorre com valores de glicose mais baixos (29). Entretanto, o ponto de corte de 126 mg/dl para o diagnóstico de DM é ainda mantido em 2007 (30).

A hiperglicemia é um fator de risco modificável e existem várias evidências que demonstram a importância do bom controle glicêmico para a prevenção da RD (4, 31-34). Níveis elevados de teste A1c, além de serem associados com a incidência e progressão de qualquer tipo de RD, se correlacionam positivamente com a presença de edema macular (35-37). Esta relação é independente de outros fatores de risco, como a duração do DM e a severidade da RD no exame inicial (38). Foi também demonstrado que o tratamento com laser (pan-fotocoagulação) de formas de RD proliferativas consideradas de alto risco resultou em uma maior regressão da RD nos pacientes com valores de teste A1c <8% antes, durante e após a terapia com laser (39, 40).

O *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) XVII avaliou a evolução da RD ao longo de 14 anos em 634 indivíduos com DM diagnosticado antes dos 30 anos e em uso regular de insulina (25). Os valores iniciais do teste A1c foram o fator de risco mais importante para a instalação e a progressão da RD, mesmo depois de controlada a análise para duração de DM, sexo, idade e grau inicial de RD. De uma maneira geral, pacientes com níveis de A1c 1,5 vezes acima do limite superior do método laboratorial utilizado, apresentam

2,5 vezes mais chance de apresentar RD não proliferativa grave e de RD proliferativa em comparação com pacientes com valores de A1c até 1,3 vezes o limite superior do método de referência (37). Em pacientes com DM tipo 1, cada um ponto percentual de diminuição no valor do teste A1c está associado a uma melhora na RD de 41% (33).

O DCCT demonstrou de forma definitiva ser possível a prevenção primária e secundária da RD em pacientes com DM tipo 1 (41). Neste estudo uma coorte de 1441 pacientes com DM tipo 1 foi avaliada por uma média de 6,5 anos, sendo 726 pacientes sem RD (coorte de prevenção primária) e 715 com RD leve (coorte de prevenção secundária). Os pacientes foram randomizados em dois grupos de tratamento: um com controle glicêmico intensivo (infusão subcutânea contínua ou três ou mais injeções de insulina por dia) e outro com tratamento convencional (insulina subcutânea uma ou duas vezes ao dia). No grupo com terapia intensiva o risco de desenvolvimento de RD (prevenção primária) foi reduzido em 76%. No grupo de prevenção secundária houve uma maior progressão da RD no primeiro ano de acompanhamento nos pacientes que estavam sob terapia intensiva (41). Embora a aparente piora da RD causada pelo melhor controle glicêmico não seja ser uma observação isolada (42, 43) no estudo DCCT essas alterações (exsudatos algodinosos ou anomalias microvasculares intra-retinianas) desapareceram ao final de 18 meses de acompanhamento. Além disso, a incidência cumulativa de progressão da RD nos pacientes sob tratamento intensivo no final do estudo foi menor, indicando uma redução de 54% no risco de progressão da RD. Esta melhora foi obtida com uma diminuição média de 0,8 pontos nos valores do teste A1c (de 8,0 para 7,2%). Ainda, neste estudo, a terapia intensiva reduziu o desenvolvimento de RD proliferativa e RD não proliferativa grave em 47% (31). Um fato importante é que

parece ocorrer uma “memória” em relação aos efeitos benéficos sobre a RD com o tratamento intensivo em pacientes com DM tipo 1. Aos quatro anos do término do DCCT, embora os pacientes que haviam sido submetidos a tratamento intensivo e tratamento convencional estivessem com valores similares de teste A1c, no grupo que havia feito o tratamento intensivo houve menor prevalência de RD grave (32).

Também em pacientes com DM tipo 2 um melhor controle glicêmico foi capaz de reduzir a incidência de RD. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que assim como o DCCT, foi um grande estudo multicêntrico onde foram estudados em quase 4000 pacientes por um período de aproximadamente 10 anos os efeitos do tratamento intensivo sobre as complicações crônicas do DM. A incidência de complicações microvasculares foi reduzida em 37% nos pacientes que tiveram um melhor controle glicêmico devido ao tratamento intensivo (20).

Portanto, todos esses estudos revelam de forma bastante clara a importância do controle da glicemia em todos os estágios da RD, devendo ser reforçada ao paciente sua importância para a prevenção da RD, especialmente quando nenhuma ou apenas alterações iniciais da RD tenham se instalado.

Pressão Arterial Sistêmica

A HAS é um importante fator de risco para a instalação e progressão da RD (20, 41, 44) sendo que a maior parte dos estudos demonstra que a HAS é um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão da RD (45-48).

No *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy* (WESDR), após 14 anos de acompanhamento de 996 pacientes com DM tipo 1, estimou-se que a pressão arterial sistólica foi relacionada com a progressão da RD proliferativa com um risco relativo (RR) de 2,06 para valores de pressão entre 135 e 221 mmHg. Já a pressão arterial diastólica foi associada com o desenvolvimento da RD (RR de 1,20

para valores de pressão entre 86 e 117 mmHg), com a progressão da RD proliferativa (RR de 2,56 para valores entre 86 e 117 mmHg) e com a incidência de edema macular (RR de 1,76 para valores entre 86 e 117 mmHg) (25). A forte associação de níveis pressóricos com a RD em pacientes com DM tipo 1 foi comprovada com a observação de que ocorre um aumento de 91% no risco de desenvolver RD proliferativa e de 40% no risco de desenvolver edema de mácula em pacientes com PA diastólica acima de 70 mm Hg comparados aos pacientes com PAD menor de 70 mm Hg, em 4 anos de seguimento (47).

Os níveis pressóricos parecem estar associados à RD mesmo na ausência de HAS estabelecida, isto é, quando ocorrem apenas alterações da homeostase pressórica ainda não diagnósticas de HAS. Foi demonstrado em pacientes com DM tipo 1 através de monitorização contínua de pressão arterial em 24 horas (42) uma associação positiva entre a progressão da RD com a presença de níveis elevados da pressão arterial diastólica (49).

Em pacientes com DM tipo 1 a maior associação da RD ocorre em relação aos níveis da pressão arterial diastólica (49, 50), diferentemente dos pacientes com DM tipo 2, onde mais freqüentemente a associação ocorre com a pressão arterial sistólica (44) . Em um estudo prospectivo de quatro anos envolvendo 153 pacientes portadores de DM tipo 1, com cerca de 23 anos de duração de DM foi observado que valores de pressão diastólica ≥ 70 mmHg já representavam risco para progressão da RD (51). Para cada aumento de 10 mmHg na pressão diastólica houve um aumento de 24% no risco de progressão da RD.

O controle da pressão arterial é de extrema importância também para os pacientes com DM tipo 2 (20, 52). Ao serem avaliados prospectivamente por 7,5 anos 1158 pacientes com DM tipo 2 hipertensos (52), foi demonstrado que o

tratamento intensivo da pressão arterial (média de 144/82 vs. 154/87 mm Hg) foi associado à redução de 34% na progressão da RD, reduzindo a necessidade de fotocoagulação retiniana.

Não existem evidências consistentes de que algum grupo específico de agentes anti-hipertensivos seja mais benéfico para a progressão ou prevenção da RD. O efeito do lisinopril foi avaliado em 180 pacientes com DM tipo 1, normotensos e a maioria deles, com função renal normal (85% de normoalbuminúria) (53). Embora o lisinopril tenha retardado o desenvolvimento da RD, neste grupo os pacientes os valores de A1c foram mais baixos, o que representou um fator de confusão e pode ter influenciado os resultados observados. Por outro lado, nos pacientes do UKPDS ao ser analisado o efeito do controle intensivo da pressão arterial no desenvolvimento de complicações crônicas em pacientes com DM tipo 2, não houve diferença em relação aos desfechos relacionados à RD nos pacientes que utilizaram inibidores da enzima conversora ou beta-bloqueadores (54). Os possíveis efeitos benéficos dos fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina precisam portanto serem confirmados por outros estudos.

Pode-se concluir que o aumento dos níveis pressóricos é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão da RD em pacientes com DM, sendo que seu controle parece retardar a evolução da RD.

Duração do Diabetes Melito, Idade e Puberdade

O tempo de duração do DM é um importante fator associado ao aparecimento e evolução da RD (25, 55-60). A duração do DM, facilmente identificada nos pacientes com DM tipo 1, é de difícil determinação nos pacientes com DM tipo 2. Estima-se que em pacientes com DM tipo 2, a doença já esteja presente há cerca de 4 a 7 anos em relação à época em é feito o diagnóstico de DM (61, 62). Ainda em

populações selecionadas, comunidade hispânica nos estados Unidos, já foi demonstrado que por ocasião do diagnóstico de DM cerca de 9% dos pacientes já apresentam formas moderadas ou graves de RD (63).

O primeiro grande estudo a demonstrar a magnitude da associação da RD com o tempo de DM foi o WESDR (25). Este estudo demonstrou um aumento da prevalência de qualquer RD com o maior tempo de DM: 8% com 3 anos de DM, 25% com 5 anos de DM, 60% com 10 anos de DM e 80% com 15 anos de DM. A RD proliferativa também tem forte associação com duração do DM, aparecendo em 1,2% dos pacientes com menos do que 10 anos de DM e em 67% dos pacientes com 35 ou mais anos de DM. Em 2000, a ADA orientou que em pacientes com DM tipo 1, o primeiro exame de retina sob dilatação pupilar deveria ser realizado aos 3 - 5 anos de duração de DM. Entretanto, Malone et al (64) ao avaliarem um subgrupo dos pacientes incluídos no estudo DCCT que apresentava menos do que cinco anos de duração de DM, verificaram que 67,1% dos pacientes já apresentavam algum grau de RD e 2,69% dos pacientes apresentavam RD avançada. Apesar destes dados, em 2006, as orientações da ADA quanto ao primeiro exame em pacientes com DM tipo 1 continuam as mesmas (65).

O início precoce do DM parece conferir algum grau de proteção para a RD. Kullberg et al. (66) observaram uma prevalência de 11% de RD em pacientes com diagnóstico de DM antes dos cinco anos de idade, 48% nos pacientes com diagnóstico entre 15 e 19 anos de idade e 30% nos pacientes diagnosticados entre 30 e 35 anos de idade, todos pareados para duração de DM e controle metabólico. Corroborando estes achados, Lueder et al. (67) encontraram uma incidência nula de RD em pacientes com diagnóstico de DM antes dos dois anos de idade que foram acompanhados por mais de 8 anos, sugerindo que em pacientes diagnosticados

nesta idade não se faz necessário rastreamento para RD antes dos 10 anos de idade. Por outro lado, em pacientes com DM tipo 2 avaliados no UKPDS a presença de idade avançada no início do estudo foi associada à progressão da RD (54).

Quanto ao papel da puberdade, acreditava-se que a duração do DM pré-puberal tinha pouco ou nenhum papel no desenvolvimento da RD (68). Na década de 80 começaram a surgir estudos avaliando o aparecimento da RD e sua relação com a duração do DM pré e pós puberal (69). Entretanto, foi na década de 90 que surgiram evidências mais consistentes demonstrando claramente o importante papel da duração do DM pré-puberal como fator de risco para o aparecimento da RD (21, 55, 70-73). Agardh et al. verificaram que o início do DM antes dos 15 anos de idade foi um fator de risco independente para RD (59) e Harvey et al demonstraram maior necessidade de fotocoagulação em paciente com diagnóstico de DM tipo 1 antes de 15 anos de idade (74). Entretanto deve ser salientado que o tempo de duração de DM pós-puberal tem uma contribuição duas vezes maior na gênese da RD do que o tempo de duração pré-puberal (71).

Gestação

A maioria dos estudos considera que a gestação é um fator de risco para a RD. No DCCT, foi observado um risco 1,63 a 2,48 vezes maior de desenvolvimento ou progressão da RD em mulheres grávidas quando comparadas a não grávidas. Este risco aumentado foi maior no segundo trimestre e permaneceu elevado até o fim do primeiro ano pós-parto (75). Após 6,5 anos de seguimento essa diferença não se manteve. Vèrier-Mine et al. ao acompanharem 793 mulheres com DM tipo 1 em idade fértil não observaram associação entre gestação e desenvolvimento ou progressão da RD ao final de 7,3 anos de seguimento (60). Dessa forma, a gestação parece estar associada ao desenvolvimento e progressão da RD de forma transitória durante o

período de gestação e o período pós-parto. Outros estudos confirmaram esta observação (76-78). Portanto, em concordância com estes dados, a ADA sugere que pacientes portadoras de DM tipo 1 que estejam planejando engravidar devam ser submetidas a exame oftalmológico e devam ser orientadas quanto aos riscos de desenvolvimento ou progressão da RD (65). Quando grávidas, estas pacientes sejam examinadas no primeiro trimestre de gestação e fazer acompanhamento intensivo no decorrer da gravidez (65).

Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética (ND) e a RD são complicações microvasculares do DM que podem estar associadas, sendo que a ND pode provocar alterações bioquímicas, fisiológicas e hematológicas que favorecem o desenvolvimento da RD (79-81), como a redução da pressão oncótica decorrente de perda protéica urinária que favorece o extravasamento de fluídos para o interstício nos vasos da retina (79, 81). Já a insuficiência renal leva a alteração nos níveis de renina, angiotensina e fibrinogênio plasmáticos, substâncias essas, relacionadas com o aumento da isquemia retiniana (45).

No WESDR, em pacientes com DM tipo 1, a presença de macroalbuminúria (proteinúria >500 mg/24h) foi associada com um aumento de 96% no risco de progressão para RD proliferativa e com um aumento de 95% no risco para o desenvolvimento de edema macular (4). No entanto, quando a análise foi ajustada para outras variáveis, apenas o risco de edema macular permaneceu elevado em relação aos pacientes sem ND. De fato, a ND parece ser um fator de risco para RD, mesmo em suas fases iniciais. Demonstramos que em pacientes com DM tipo 2 a presença de ND aumenta em 5,8 vezes a chance de o paciente apresentar RD e este valor é foi 3,3 quando considerada apenas a presença de microalbuminúria

(82). Achados semelhantes foram descritos por outros autores (83), inclusive em pacientes com DM tipo 1 (84).

Sexo

Nos pacientes com DM tipo 1 com mais do que 10 anos de duração de DM, a RD a prevalência de RD é cerca de 30% superior em homens quando comparada à observada em mulheres (85). Também, em pacientes com DM tipo 2, a perda visual grave decorrente da RD é maior nos homens do que nas mulheres (12,1% vs. 6,8%) (38). Além disto, o sexo masculino esteve entre os fatores de risco relacionados à progressão da RD nos pacientes do UKPDS que já tinham algum grau de RD no início do estudo (54). A explicação para este achado não é conhecida, sendo que estudos em animais sugerem que o envolvimento dos esteróides sexuais possa estar relacionado à evolução das complicações do DM (86).

Tabagismo

O hábito de fumar poderia teoricamente ter efeito deletério sobre a retina com vascularização deficiente nos portadores de DM devido a seus efeitos isquêmicos causados pelo aumento na concentração do monóxido de carbono, aumento da agregação plaquetária e vasoconstrição. No entanto, a maioria dos estudos mostra que o tabagismo não parece estar relacionado à RD (19, 25, 82, 87).

O WESDR demonstrou que a cada 10 maços de cigarro fumados após o diagnóstico de DM tipo 1, o risco de progressão da RD diminuiu em 20% e o risco de progressão para RD diminuiu em 21%. Não houve correlação com o risco de desenvolvimento de edema macular (35). No entanto, quando a análise multivariada foi controlada para idade, o hábito tabágico não apresentou correlação com a progressão da RD. Essa segunda análise sugere a hipótese de que a RD tenha sido menos diagnosticada em fumantes, pois estes por terem uma menor expectativa de

vida, não alcançariam a idade em que os não fumantes desenvolvem a RD (25). Um estudo realizado em pacientes com DM tipo 2 demonstrou que tabagistas apresentavam menos RD do que ex-tabagistas ou pacientes que nunca fumaram (87). Esta associação foi independente de obesidade, sexo ou controle glicêmico, mas não independente dos níveis pressóricos. Os pacientes tabagistas apresentaram valores de pressão arterial mais baixos do que os ex-tabagistas ou os que nunca fumaram. Entretanto, estes são estudos transversais e não se pode descartar algum viés de seleção ou mortalidade como citado anteriormente. Entretanto, ao serem avaliados prospectivamente durante 6 anos 1919 pacientes com DM tipo 2 pertencentes ao UKPDS, a ausência do hábito de fumar foi um fator de risco para o desenvolvimento de RD (54). Independente da associação estabelecida entre tabagismo e RD, os pacientes devem ser sempre encorajados a suspender o fumo devido aos inequívocos benefícios da suspensão do tabagismo na mortalidade global e cardiovascular (88).

Dislipidemia

Alguns estudos mostraram associação entre RD e níveis séricos elevados de colesterol total e de diminuídos de HDL, mas não entre RD e valores elevados de triglicerídios (89-91). No entanto, outros autores encontraram associação entre valores de triglicerídios e RD (18, 91). No WESDR foi evidenciada a associação entre dislipidemia e maior ocorrência de exsudatos duros em pacientes com DM tipo 1 (92, 93), entretanto não houve associação com a gravidade da RD (92). Níveis de colesterol total >240 mg/dL associaram-se a um risco de duas vezes maior de desenvolvimento de exsudatos duros quando comparados a valores de colesterol total <200 mg/dL. Em relação ao LDL colesterol, níveis >160 mg/dL também foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de exsudatos duros quando

comparados a valores de LDL colesterol <130 mg/dL (91). Já o risco de perda visual moderada foi associado à extensão dos exsudatos duros (91).

Assim, a partir das evidências da associação entre dislipidemia e RD, em especial com a redução de acuidade visual secundária a presença de exsudatos duros, os pacientes diabéticos devem ser estimulados a manterem um perfil lipídico adequado, além do conhecido benefício em relação a doenças cardiovasculares decorrente.

Obesidade

A obesidade ocorre em até 80% dos pacientes com DM tipo 2 (8) , não sendo comum em pacientes com DM tipo 1. Valores elevados de índice de massa corporal (IMC) e obesidade têm sido apontados como fatores potencialmente associados à RD. Esta associação da RD com o IMC foi demonstrada no UKPDS em pacientes com DM tipo 2 (89) e também em outros estudos em pacientes com DM tipo 1 (94). Henricsson et al, em um estudo de coorte populacional em pacientes com DM tipo 2 demonstraram que o tempo para o desenvolvimento de RD guarda associação com níveis elevados de IMC (42). Entretanto, existe ainda controvérsias em relação à associação da obesidade com a RD em pacientes com DM tipo 2. Um estudo local realizado em mais de 1000 pacientes com DM tipo 2 observou um papel protetor da obesidade em relação a presença da RD proliferativa (75). Entretanto, quando pacientes com metabolismo da glicose normal e anormal foram seguidos por 9.4 anos, o IMC não foi associado com o desenvolvimento de qualquer grau de RD (95). Além disto, em um estudo de base populacional a IMC não foi associado à progressão da RD, mais ainda, neste estudo estar abaixo do peso foi associado com uma maior incidência de RD (96). Portanto, o papel da obesidade como risco para RD, pelo menos em pacientes com DM tipo 2, não está ainda definido de forma

clara.

Em pacientes com DM tipo 1, Zhang et al. evidenciaram que valores elevados de IMC foram associados ao desenvolvimento de RD, independente do tempo de duração de DM e do controle metabólico (18). De Block et al, em um estudo com 592 pacientes diabéticos tipo 1, demonstraram uma chance de 2,1 vezes maior para a presença de RD em pacientes com obesidade (92). Entretanto, não existem estudos que demonstrem que a perda de peso diminua o risco de RD ou sua taxa de progressão. Não deve, entretanto, ser esquecido que a perda de peso nos pacientes com DM está associada a um melhor controle glicêmico e pressórico, e estes efeitos são benéficos na prevenção e progressão da RD.

Fatores de Risco Genéticos

Após 25 anos de DM, mais de 95% dos pacientes com DM tipo 1 apresentam algum grau de RD, sendo sugerido que após 40 anos de duração de DM todos os pacientes sejam afetados (23). O curso clínico da RD, em especial considerando qualquer forma de RD, é um exemplo do efeito do componente ambiental, no caso a hiperglicemia, no surgimento da RD. Em contrapartida, a RD proliferativa, é a forma mais grave de RD, acomete os indivíduos de uma forma progressiva, atingindo um platô após 20 anos de DM (23). Além disto, alguns pacientes nunca irão desenvolver esta complicação (18). Ainda, alguns grupos étnicos têm uma maior frequência de RD. Pacientes hispânicos e afro-americanos apresentam uma maior frequência de RD quando comparados a pacientes brancos caucasianos (97). Estas observações sugerem que pacientes geneticamente susceptíveis desenvolverão mais frequentemente a RD.

O componente genético da RD, em especial de seus estágios avançados, pode ser avaliado através de várias estratégias metodológicas. As mais utilizadas

são os estudos de famílias, estudos de genes candidatos, estudos de ligação (*genome wide scan*) e estudos de expressão gênica. Cada uma destas abordagens tem vantagens, assim como limitações, que serão apresentadas resumidamente com exemplos relacionados à RD.

Estudos de Famílias

Estudos de famílias são muito úteis para demonstrar agregação familiar de uma doença. São estudos simples e de baixo custo. As maiores limitações desta abordagem são a necessidade de acesso a vários membros com DM na mesma família e impossibilidade de diferenciar o efeito genético isolado do efeito de compartilhar o mesmo ambiente. Do ponto de vista teórico, estima-se que a agregação familiar de doenças complexas não possa ser explicada unicamente por compartilhar o mesmo ambiente e que um componente genético deve estar presente. Entre os estudos de família, uma abordagem que pode ser utilizada é a avaliação da concordância da presença de RD entre irmãos que sejam concordantes para a presença de DM.

Estudos de Irmãos Gêmeos: Irmãos gêmeos com DM tipo 2 apresentam uma concordância para a presença de RD de 95% (98). Em pacientes com DM tipo 1 esta concordância é de 67,7%. Esta concordância é muito acima da esperada ao acaso, sugerindo um componente genético e que este tenha maior importância nos pacientes com DM tipo 2.

Estudos de Irmãos Não Gêmeos: Recentemente, demonstramos que a presença de RD proliferativa em um irmão com DM tipo 2 aumenta o risco da presença de RD proliferativa no seu irmão com DM em torno de 3 vezes (11). Esta associação se deve principalmente à RD proliferativa, não ocorrendo para as formas menos graves

de RD. Estes dados estão em concordância com os observados em outras populações, mas não em todas (Quadro 2).

Estudos de Genes Candidatos

Esta abordagem avalia a associação de determinadas variantes gênicas, chamadas polimorfismos genéticos, com a presença de RD, e onde freqüentemente se utiliza o delineamento de casos e de controles. A vantagem desta estratégia é o baixo custo e o grande poder de se detectar uma associação, podendo identificar genes com efeito menor, moderado ou maior. Entretanto, esta abordagem só pode ser aplicada a genes conhecidos. Como limitação pode se destacar o fato de que o polimorfismo genético avaliado pode não representar o gene ou variante gênica causal da doença, mas sim estar em desequilíbrio de ligação com outro gene nas suas proximidades. Além disso, o delineamento de casos e de controles pode levar a associações espúrias (erro tipo 2) e é muito sensível a possibilidade de estratificação populacional.

A escolha do potencial gene candidato para estudo depende do papel deste gene nas vias envolvidas com a patogênese e fisiopatologia da doença em estudo, no caso a RD. No Quadro 3 estão exemplificados alguns genes que foram avaliados em relação à presença de RD onde é observada uma grande variedade de resultados, com associações positivas e negativas com a RD.

Estudos de Ligação (*genome wide scan*)

Essa técnica tem como objetivo localizar partes de um ou mais cromossomos que estejam associados à RD. Não é necessário o conhecimento prévio da função do gene associado à RD. Utiliza famílias com mais de um indivíduo afetado pela alteração em estudo analisando marcadores genéticos distribuídos pelo genoma à procura de regiões co-herdadas e que sejam relacionadas à alteração específica em

estudo. Para isso são utilizados centenas de marcadores polimórficos (microssatélites), a fim de se delimitar melhor uma área cromossômica que contenha um sítio de suscetibilidade para a patologia em estudo. Apenas genes com efeito moderado ou grande podem ser identificados desse modo (99). Em uma segunda fase o gene responsável pela relação com a RD deve ser isolado. Esta abordagem tem como desvantagens maior dificuldade de realização, maior custo e maior tempo necessário para ser executada, quando comparada com a análise dos genes candidatos.

Um estudo desenhado para avaliar ligação (*linkage*) com ND realizado em índios Pima não demonstrou regiões cromossômicas associadas com a RD (100). Por outro lado, recentemente, Hallman et al. encontraram associação da RD avançada (RD não proliferativa grave e RD proliferativa) com regiões nos cromossomas 5, 6 e 19 (101).

Estudos de Expressão Gênica

A avaliação da expressão gênica pode também ser utilizada para identificar genes associados à RD. Frequentemente se compara a expressão de determinado gene em pacientes com diferentes graus de RD. Limitações deste método é que a expressão gênica é específica de cada tecido e, no caso da RD, deveríamos estudar tecido retiniano. Alternativas a esta limitação incluem avaliação do humor vítreo, aquoso ou córnea (102). Outra limitação é que diferentes graus de expressão gênica não significam uma relação causal entre o gene e a patologia em estudo. Por exemplo, fatores inflamatórios podem estar associados à causa da lesão retiniana ou ser somente um processo cicatricial. Da mesma forma, o tratamento com laser tem sido descrito como alterando a expressão de vários genes (103, 104). Após a identificação de genes com diferentes expressões deve-se realizar o estudo do

genoma, por exemplo através do gene candidato. Existe uma grande variedade de estudos de expressão, que reforçam o possível papel de alguns dos genes candidatos discutidos (105, 106) ou levantam a possibilidade da participação de outros genes (107, 108).

Outra abordagem dentro dos estudos de expressão gênica utiliza os *microarrays* na escolha de possíveis genes candidatos para RD. Estes *microchips* avaliam a expressão de um grande número de genes simultaneamente. Os genes que apresentam diferentes graus de expressão são genes potencialmente envolvidos na gênese da RD. Entretanto, freqüentemente, centenas de genes apresentam este grau de diferença e devem ser avaliados individualmente (102, 109).

Considerações Finais

Apesar do conhecimento acumulado nos últimos anos sobre os fatores de risco para RD e da implementação de diferentes estratégias para manejo da RD (110) , a RD ainda é ainda uma complicação crônica freqüente e grave dos pacientes com DM. Os fatores de risco mais importantes são a hiperglicemia crônica, HAS e o tempo de duração de DM. Enquanto a maioria dos pacientes irá desenvolver algum grau de RD, desde que se tenha tempo para tal, somente alguns indivíduos desenvolverão a forma grave desta complicação, a RD proliferativa. Existem evidências de que fatores genéticos estejam também envolvidos no desenvolvimento e progressão da RD, tanto como risco quanto como proteção para a RD. Associado ao conhecimento dos fatores de risco ambientais para a RD, a identificação destes fatores genéticos representa um campo promissor pois permitirá um melhor entendimento da patogênese da RD possibilitando um tratamento mais específico e eficaz para evitar a perda de acuidade visual dos pacientes com DM.

Quadro 1. Diagnóstico e Classificação da Retinopatia Diabética

Grau de Retinopatia	Achados observados à fundoscopia
Sem RD	Ausência de anormalidades
RD Não Proliferativa leve	Apenas microaneurismas
RD Não Proliferativa moderada	Mais do que apenas microaneurismas, mas menos do que RD Não Proliferativa grave
RD Não Proliferativa Grave	Ausência de RD proliferativa e qualquer das alterações a seguir: mais de 20 hemorragias intra-retinianas em cada um dos 4 quadrantes; dilatação venosa em 2 ou mais + quadrantes; anormalidades microvasculares intra-retinianas em 1 ou + quadrantes
RD Proliferativa	Neovascularização, hemorragia vítrea pré-retiniana

RD= retinopatia diabética

Quadro 2. Estudos de Agregação Familiar de Retinopatia Diabética*

Autor	Número de Famílias	Tipo de DM	de País	Razão de Chances (IC 95%)	
				Qualquer RD	RD Proliferativa
Rema et al. ¹¹¹	322	2	Índia	3,4 (1,6-7,3)	Sem associação
Halman et al. ¹¹²	282	2	EUA	Sem Associação	1,7 (1,0-2,9)
DCCT ¹¹³	217	1 e 2	EUA	Sem Associação	3,1 (1,2-7,8)
Gross, PB. ¹¹⁴	127	2	Brasil	3,3 (1,2-8,7)	15,9 (2,8-90,1)

* Adaptado de Gross, PB¹¹⁴

Quadro 3. Genes candidatos para retinopatia diabética

Gene	Polimorfismo	Associação	RC	DM	País	N	Estudo
Aldose Redutase	C(-106)T	Positiva	ND	Tipo 2	Chile	53	115
		Positiva	2,04	Tipo 2	Brasil	579	116
		Positiva	2,47	Tipo 1	Austrália	163	117
		Negativa	--	Tipo 2	Finlândia	85	118
	Repetição (CA)(n)	Negativa	--	Tipo 2	Tunísia	73	119
		Positiva	1,48	Tipo 2	Eslovênia	205	120
		Positiva	1,89	Tipo 2	Índia	214	121
		Positiva	2,5	Tipo 2	China	392	122
		Negativa	--	Tipo 2	Finlândia	85	118
		Negativa	--	Tipo 2	Tunísia	73	119
RAGE	Gly82Ser	Positiva	3,5	Tipo 2	Índia	200	123
		Negativa	--	Tipo 2	Japão	268	124
	G1704T	Negativa	--	Tipo 2	Japão	268	124
VEGF	C(-7)T	Positiva	4,17	Tipo 2	Índia	210	125
	T(-1498)C	Positiva	4,37	Tipo 2	Índia	210	125
	C(-634)G	Positiva	2,32	Tipo 2	Índia	210	125
	C(-460)C	Positiva	1,85	Tipo 2	Brasil	501	126
	405	Positiva	2,5	Tipo 2	Inglaterra	267	127
		Negativa	--	Tipo 2	Inglaterra	267	127
PPAR-δ	Gly482Ser	Positiva	2,44	Tipo 2	Eslovênia	261	128
		Negativa	--	Tipo 2	Eslovênia	261	128
	Pro12Ala	Negativa	--	Tipo 2	Polônia	216	129
ICAM-1	K469K	Positiva	3,5	Tipo 2	Japão	131	130
		Positiva	1,74	Tipo 2	China	173	131
ECA	Inserção / Deleção	Positiva	6,6	Tipo 1	Austria	176	132
		Positivo	ND	Tipo 1	Brasil	30	133*
		Negativa	--	Tipo 2	França	119	134
		Negativa	--	Tipo 2	Eslovênia	204	135
ENPP1	K121Q	Positiva	ND	Tipo 1	Brasil	30	133
		Negativa	--	Tipo 2	China	199	136
eNOS	T(-786)C	Negativo	--	Tipo 2	Japão	226	137
		Positivo	ND	Tipo 1	França	254	138
	Glu298Asp	Negativo	--	Tipo 2	Japão	226	137

RC = razão de chances; **DM** = diabetes melito; **N** = número de indivíduos avaliados; **ND** = não disponível; * Estudo prospectivo com seguimento de 10 anos; **RAGE** = receptor for advanced glycosylation receptor - Receptor para produtos finais da glicação avançada; **VEGF** = vascular endothelial grow factor - Fator de crescimento endotelial vascular; **PPAR-δ** = proliferative peroxome activated receptor – gama- Receptor Ativado por Proliferador do Peroxisoma – gama; **ICAM-1** = intercellular adhesion molecule 1- Molécula de Adesão Intercelular 1; **ECA** = Enzima Conversora da Angiotensina; **ENPP 1** = Ecto-nucleotídeo pirofosfatase 1- previamente denominado PC1 (Plasma-cell membrane differentiation antigene-1); **eNOS** = endothelial nitric oxide sintase - Oxido Nítrico Sintase endotelial.

References

1. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisboa HR, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. **Rev Assoc Med Bras** 2004; 50:263-267.
2. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1998; 21:1545-1550.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care** 2005; 28:164-176.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. **Ophthalmology** 1998; 105:1801-1815.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. **Ophthalmology** 1984; 91:1-9.
6. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care** 2003; 26:226-229.
7. Palmberg P. Screening for diabetic retinopathy. **Diabetes Care** 2001; 24:419-420.
8. Foss MC, Paccola GM, de Souza NV, Iazigi N. [Type 2 diabetic patients in a population sample from Ribeirão Preto area (Sao Paulo)]. **AMB Rev Assoc Med Bras** 1989; 35:179-183.
9. Souza E, Souza M. Diabetic Retinopathy multidisciplinary program at the University of Ribeirão Preto, São Paulo - USP. **arq Bras Oftalm** 2002; 67:433-436.
10. Santos KG, Tschiedel B, Schneider JR, Souto KE, Roisenberg I. Prevalence of retinopathy in Caucasian type 2 diabetic patients from the South of Brazil and relationship with clinical and metabolic factors. **Braz J Med Biol Res** 2005; 38:221-225.
11. **Gross P** 2006 Agregação familiar de retinopatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2. In: Endocrinologia. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 110.
12. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. **Diabetes** 1999; 48:909-913.

13. Campos JJB, Almeida HG, Iodochida LC, Franco LJ. Incidência de diabetes mellitus insulino dependente (Tipo 1) na cidade de Londrina, PR - Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 1998; 42:36-44.
14. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Ophthalmology** 1991; 98:823-833.
15. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. **Ophthalmology** 2003; 110:1677-1682.
16. 2007 <http://www.aao.org/education/library/recommendations/upload/Diabetic-Retinopathy-Disease-Severity-Scale.pdf>. In: American Academy of Ophthalmology.
17. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. **Ophthalmology** 1991; 98:786-806.
18. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. **Diabetes Care** 2001; 24:1275-1279.
19. Boelter MC, Azevedo MJd, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arq Bras Oftalm** 2003; 66:239-247.
20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **Bmj** 2000; 321:405-412.
21. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. **J Pediatr** 1998; 132:790-794.
22. McNally PG, Swift P, Burden AC, Hearnshaw JR. Long-term metabolic control and diabetic retinopathy. **Lancet** 1989; 2:1227.
23. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. **Diabetes Care** 1986; 9:443-452.
24. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. **Am J Med** 1985; 78:785-794.

25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** **1984**; 102:520-526.
26. Esteves JF, Seligman M, Gross JL, Azevedo MJd. Alterações oculares em pacientes portadores de diabetes melito tipo1: fatores de risco. **Arq Bras Oftalm** **1986**; 49:179-182.
27. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. **Diabetologia** **2001**; 44:156-163.
28. Rayburn WF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: highlights from the American Diabetes Association. **J Reprod Med** **1997**; 42:585-586.
29. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program **Diabet Med** **2007**; 4:137-144.
30. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** **2007**; 30 Suppl 1:S42-47.
31. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. **Diabetes** **1995**; 44:968-983.
32. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. **N Engl J Med** **2000**; 342:381-389.
33. Roy MS. Diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725: II. Risk factors. **Arch Ophthalmol** **2000**; 118:105-115.
34. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. **Arch Ophthalmol** **1994**; 112:1217-1228.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. **Ophthalmology** **1984**; 91:1464-1474.
36. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. **Ophthalmology** **1989**; 96:1501-1510.

37. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. **Jama** **1988**; 260:2864-2871.
38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch Ophthalmol** **1984**; 102:527-532.
39. Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. **Diabetes Care** **2005**; 28:2454-2457.
40. Bosco A, Lerário AC, Soriano D, Santos RFd, Massote P, Galvão D, Franco ACHM, Purisch S, Ferreira AR. Retinopatia Diabética. **Arq Bras Endocrinol Metabol** **2005**; 49:217-227.
41. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med** **1993**; 329:977-986.
42. Henricsson M, Berntorp K, Berntorp E, Fernlund P, Sundkvist G. Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. Relation to IGF-1 and hemostatic variables. **Diabetes Care** **1999**; 22:1944-1949.
43. Chantelau E. Rapidly progressing diabetic retinopathy upon improved metabolic control. **J Diabetes Complications** **1993**; 7:63-64.
44. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. **BMJ** **1998**; 317:703-713.
45. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. **Br Med J (Clin Res Ed)** **1987**; 294:1651-1654.
46. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. **Diabetes Care** **2004**; 27:2540-2553.
47. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. **Diabetes** **1989**; 38:460-464.
48. Janka HU, Ziegler AG, Valsania P, Warram JH, Krolewski AS. Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. **Diabete Metab** **1989**; 15:333-337.
49. da Costa Rodrigues T, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: a 6-year follow-up study. **Diabetes Res Clin Pract** **2006**; 74:135-140.

50. Rodrigues TC, Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. [Blood pressure homeostasis and microvascular complications in diabetic patients]. **Arq Bras Endocrinol Metabol** **2005**; 49:882-890.
51. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, LaMotte F, Manson JE. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. **Am J Med** **1999**; 107:45-51.
52. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet** **1998**; 352:837-853.
53. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **Lancet** **1998**; 351:28-31.
54. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. **Arch Ophthalmol** **2004**; 122:1631-1640.
55. Flack A, Kaar ML, Laatikainen L. A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. **Acta Paediatr** **1996**; 85:313-319.
56. Bonney M, Hing SJ, Fung AT, Stephens MM, Fairchild JM, Donaghue KC, Howard NJ, Silink M. Development and progression of diabetic retinopathy: adolescents at risk. **Diabet Med** **1995**; 12:967-973.
57. Burger W, Hovener G, Dusterhus R, Hartmann R, Weber B. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. **Diabetologia** **1986**; 29:17-22.
58. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hovener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** **1986**; 29:23-29.
59. Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. **J Intern Med** **1989**; 226:47-52.
60. Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. **Diabet Med** **2005**; 22:1503-1509.
61. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. **Diabetes Care** **1992**; 15:815-819.

62. Hadden WC, Harris MI. Prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes, and impaired glucose tolerance in adults 20-74 years of age. **Vital Health Stat 11 1987**:1-55.
63. West SK, Klein R, Rodriguez J, Munoz B, Broman AT, Sanchez R, Snyder R. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population: Proyecto VER. **Diabetes Care 2001**; 24:1204-1209.
64. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. **Diabetes Care 2001**; 24:522-526.
65. Standards of medical care in diabetes--2006. **Diabetes Care 2006**; 29 Suppl 1:S4-42.
66. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, Finnstrom K, Ludvigsson J. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with Type 1 diabetes. **Diabet Med 2002**; 19:924-931.
67. Lueder GT, Pradhan S, White NH. Risk of retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus before 2 years of age. **Am J Ophthalmol 2005**; 140:930-931.
68. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Retinopathy in young-onset diabetic patients. **Diabetes Care 1985**; 8:311-315.
69. Rogers DG, White NH, Shalwitz RA, Palmberg P, Smith ME, Santiago JV. The effect of puberty on the development of early diabetic microvascular disease in insulin-dependent diabetes. **Diabetes Res Clin Pract 1987**; 3:39-44.
70. Fairchild JM, Hing SJ, Donaghue KC, Bonney MA, Fung AT, Stephens MM, Mitchell P, Howard NJ, Silink M. Prevalence and risk factors for retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. **Med J Aust 1994**; 160:757-762.
71. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, Johannesen J, Marinelli K, Jacobsen BB, Mortensen HB. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. **J Diabetes Complications 2004**; 18:160-164.
72. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? **Diabetes Care 2003**; 26:1224-1229.
73. Kordonouri O, Danne T, Enders I, Weber B. Does the long-term clinical course of type I diabetes mellitus differ in patients with prepubertal and pubertal onset? Results of the Berlin Retinopathy Study. **Eur J Pediatr 1998**; 157:202-207.
74. Harvey JN, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. **Diabet Med 2004**; 21:26-31.

75. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **Diabetes Care** **2000**; 23:1084-1091.
76. Vaarasmaki M, Anttila M, Pirttiäho H, Hartikainen AL. Are recurrent pregnancies a risk in Type 1 diabetes? **Acta Obstet Gynecol Scand** **2002**; 81:1110-1115.
77. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. **Diabetes Care** **1995**; 18:631-637.
78. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. **Diabetes Care** **1990**; 13:34-40.
79. Manaviat MR, Afkhami M, Shoja MR. Retinopathy and microalbuminuria in type II diabetic patients. **BMC Ophthalmol** **2004**; 4:9.
80. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. **Chin Med J (Engl)** **2006**; 119:822-826.
81. Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, Hove MN, Rehling M, Mogensen CE. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. **Diabetes Care** **2002**; 25:2328-2334.
82. Boelter MC, Gross JL, Canani LH, Costa LA, Lisboa HR, Tres GS, Lavinsky J, Azevedo MJ. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. **Braz J Med Biol Res** **2006**; 39:1033-1039.
83. Junior SSR, Morales PHA, Ferreira SRG. Existe Concordância no Acometimento Renal e Retiniano da Microangiopatia Diabética? . **Arq Bras Endocrinol Metabol** **2001**; 45:452-459.
84. Piccirillo LJ, Cunha EF, Gonçalves MdFR, Clemente ELS, Neves R, Gomes MdB. Microalbuminúria em pacientes diabéticos tipo 1: prevalência e fatores associados. **Arq Bras Endocrinol Metabol** **2002**; 46:632-639.
85. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** **1989**; 107:237-243.
86. Williamson JR, Rowold E, Chang K, Marvel J, Tomlinson M, Sherman WR, Ackermann KE, Berger RA, Kilo C. Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability, and collagen cross-linking. **Diabetes** **1986**; 35:20-27.

87. Leita0 CB, Canani LH, Scheffel R, Bolson P, Molon M, Pecis M, Gross JL. Smoking and diabetes chronic complications. **Diabetes** **2005**; Sup 1:A205-A205.
88. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. **Circulation** **2005**; 112:489-497.
89. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet** **1998**; 352:854-865.
90. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. **Diabetes Care** **2002**; 25:1320-1325.
91. Larsson LI, Alm A, Lithner F, Dahlen G, Bergstrom R. The association of hyperlipidemia with retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of Umea. **Acta Ophthalmol Scand** **1999**; 77:585-591.
92. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** **2005**; 28:1649-1655.
93. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W, Enders I, Hovener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? **Acta Paediatr** **1996**; 85:43-48.
94. Verrotti A, Lobefalo L, Chiarelli F, Mastropasqua L, Pallotta R, Colangelo L, Morgese G, Gallenga PE. Lipids and lipoproteins in diabetic adolescents and young adults with retinopathy. **Eye** **1997**; 11 (Pt 6):876-881.
95. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. **Arch Ophthalmol** **2003**; 121:245-251.
96. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. **Arch Intern Med** **1997**; 157:650-656.
97. Emanuele N, Sacks J, Klein R, Reda D, Anderson R, Duckworth W, Abaira C. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. **Diabetes Care** **2005**; 28:1954-1958.
98. Leslie RD, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. **Diabetes** **1982**; 31:19-21.
99. Krolewski AS, Doria A, Magre J, Warram JH, Housman D. Molecular genetic approaches to the identification of genes involved in the development of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **J Am Soc Nephrol** **1992**; 3:S9-17.

100. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. **Diabetes** **1998**; 47:821-830.
101. Hallman DM, Boerwinkle E, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas. **Diabetes** **2007**.
102. Saghizadeh M, Kramerov AA, Tajbakhsh J, Aoki AM, Wang C, Chai NN, Ljubimova JY, Sasaki T, Sosne G, Carlson MR, Nelson SF, Ljubimov AV. Proteinase and growth factor alterations revealed by gene microarray analysis of human diabetic corneas. **Invest Ophthalmol Vis Sci** **2005**; 46:3604-3615.
103. Binz N, Graham CE, Simpson K, Lai YK, Shen WY, Lai CM, Speed TP, Rakoczy PE. Long-term effect of therapeutic laser photocoagulation on gene expression in the eye. **Faseb J** **2006**; 20:383-385.
104. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. **Mitochondrion** **2004**; 4:559-567.
105. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. **Diabetes Metab Res Rev** **2003**; 19:442-455.
106. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Horig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. **Invest Ophthalmol Vis Sci** **2005**; 46:2916-2924.
107. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. **Curr Eye Res** **2005**; 30:949-957.
108. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. **Lab Invest** **2005**; 85:597-607.
109. Song W, Barth JL, Yu Y, Lu K, Dashti A, Huang Y, Gittinger CK, Argraves WS, Lyons TJ. Effects of oxidized and glycated LDL on gene expression in human retinal capillary pericytes. **Invest Ophthalmol Vis Sci** **2005**; 46:2974-2982.
110. Frank RN. Diabetic retinopathy. **N Engl J Med** **2004**; 350:48-58.

111. Rema, M, Saravanan, G, Deepa, R, and Mohan, V. Familial clustering of diabetic retinopathy in South Indian Type 2 diabetic patients. **Diabet Med.** **2002**;19:910-916.
112. Hallman, DM, Huber, JC, Jr., Gonzalez, VH, Klein, BE, Klein, R, and Hanis, CL. Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. **Diabetes Care** **2005**;28:1163-1168.
113. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **Diabetes.** **1997**;46:1829-1839.
114. Gross, P. 2006. Agregação familiar de retinopatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 110 pp.
115. Olmos, P, Bastias, MJ, Vollrath, V, Toro, L, Trincado, A, Salinas, P, Claro, JC, Lopez, JM, Acosta, AM, Miquel, JF, and Castro, J. C(-106)T polymorphism of the aldose reductase gene and the progression rate of diabetic retinopathy. **Diabetes Res Clin Pract.** **2006**;74:175-182.
116. dos Santos, KG, Canani, LH, Gross, JL, Tschiedel, B, Souto, KE, and Roisenberg, I. The -106CC genotype of the aldose reductase gene is associated with an increased risk of proliferative diabetic retinopathy in Caucasian-Brazilians with type 2 diabetes. **Mol Genet Metab** **2006**;88:280-284.
117. Kao, YL, Donaghue, K, Chan, A, Knight, J, and Silink, M. A novel polymorphism in the aldose reductase gene promoter region is strongly associated with diabetic retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes** **1999**;48:1338-1340.
118. Sivenius, K, Niskanen, L, Voutilainen-Kaunisto, R, Laakso, M, and Uusitupa, M. Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in Type 2 diabetes. **Diabet Med** **2004**;21:1325-1333.
119. Zghal-Mokni, I, Arfa, I, Elloumi-Zghal, H, Abid, A, Amrouche-Rached, C, Kaabi, B, Chakroun, S, Blousa-Chabchoub, S, Gaigi, S, Ayed, S, Jeddi, A, Dellagi, K, and Abdelhak, S. Association study between diabetic retinopathy and aldose reductase gene polymorphism in Tunisians. **J Fr Ophtalmol** **2005**;28:386-390.
120. Petrovic, MG, Peterlin, B, Hawlina, M, and Petrovic, D. Aldose reductase (AC)n gene polymorphism and susceptibility to diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in Caucasians. **J Diabetes Complications** **2005**;19:70-73.
121. Kumaramanickavel, G, Sripriya, S, Ramprasad, VL, Upadyay, NK, Paul, PG, and Sharma, T. Z-2 aldose reductase allele and diabetic retinopathy in India. **Ophthalmic Genet** **2003**;24:41-48.

122. Wang, Y, Ng, MC, Lee, SC, So, WY, Tong, PC, Cockram, CS, Critchley, JA, and Chan, JC. Phenotypic heterogeneity and associations of two aldose reductase gene polymorphisms with nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care** **2003**;26:2410-2415.
123. Kumaramanickavel, G, Ramprasad, VL, Sripriya, S, Upadyay, NK, Paul, PG, and Sharma, T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. **J Diabetes Complications** **2002**;16:391-394.
124. Yoshioka, K, Yoshida, T, Takakura, Y, Umekawa, T, Kogure, A, Toda, H, and Yoshikawa, T. Relation between polymorphisms G1704T and G82S of rage gene and diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. **Intern Med** **2005**;44:417-421.
125. Suganthalakshmi, B, Anand, R, Kim, R, Mahalakshmi, R, Karthikprakash, S, Namperumalsamy, P, and Sundaresan, P. Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. **Mol Vis** **2006**;12:336-341.
126. Errera, FI, Canani, LH, Silva, ME, Yeh, E, Takahashi, W, Santos, KG, Souto, KE, Tschiedel, B, Roisenberg, I, Gross, JL, and Passos-Bueno, MR. Functional Vascular Endothelial Growth Factor -634G>C SNP Is Associated With Proliferative Diabetic Retinopathy: A case-control study in a Brazilian population of European ancestry. **Diabetes Care** **2007**;30:275-279.
127. Ray, D, Mishra, M, Ralph, S, Read, I, Davies, R, and Brenchley, P. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. **Diabetes** **2004**;53:861-864.
128. Petrovic, MG, Kunej, T, Peterlin, B, Dovc, P, and Petrovic, D. Gly482Ser polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene might be a risk factor for diabetic retinopathy in Slovene population (Caucasians) with type 2 diabetes and the Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma gene is not. **Diabetes Metab Res Rev** **2005**;21:470-474.
129. Stefanski, A, Majkowska, L, Ciechanowicz, A, Frankow, M, Safranow, K, Parczewski, M, and Pilarska, K. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR-gamma2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. **Arch Med Res** **2006**;37:736-743.
130. Kamiuchi, K, Hasegawa, G, Obayashi, H, Kitamura, A, Ishii, M, Yano, M, Kanatsuna, T, Yoshikawa, T, and Nakamura, N. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. **Diabet Med** **2002**;19:371-376.
131. Liu, L, Yu, Q, Wang, H, Zhang, SX, Huang, C, and Chen, X. Association of intercellular adhesion molecule 1 polymorphisms with retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. **Diabet Med** **2006**;23:643-648.

132. Rabensteiner, D, Abrahamian, H, Irsigler, K, Hermann, KM, Kiener, HP, Mayer, G, Kaider, A, and Prager, R. ACE gene polymorphism and proliferative retinopathy in type 1 diabetes: results of a case-control study. **Diabetes Care** **1999**;22:1530-1535.
133. de Azevedo, MJ, Dalmaz, CA, Caramori, ML, Pecis, M, Esteves, JF, Maia, AL, and Gross, JL. ACE and PC-1 gene polymorphisms in normoalbuminuric Type 1 diabetic patients: a 10-year prospective study. **J Diabetes Complications** **2002**;16:255-262.
134. Marre, M, Bernadet, P, Gallois, Y, Savagner, F, Guyene, TT, Hallab, M, Cambien, F, Passa, P, and Alhenc-Gelas, F. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. **Diabetes** **1994**;43:384-388.
135. Globocnik-Petrovic, M, Hawlina, M, Peterlin, B, and Petrovic, D. Insertion/deletion plasminogen activator inhibitor 1 and insertion/deletion angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. **Ophthalmologica** **2003**;217:219-224.
136. Tarnow, L, Grarup, N, Hansen, T, Parving, HH, and Pedersen, O. Diabetic microvascular complications are not associated with two polymorphisms in the GLUT-1 and PC-1 genes regulating glucose metabolism in Caucasian type 1 diabetic patients. **Nephrol Dial Transplant** **2001**;16:1653-1656.
137. Awata, T, Neda, T, Iizuka, H, Kurihara, S, Ohkubo, T, Takata, N, Osaki, M, Watanabe, M, Nakashima, Y, Sawa, T, Inukai, K, Inoue, I, Shibuya, M, Mori, K, Yoneya, S, and Katayama, S. Endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic macular edema in type 2 diabetes. **Diabetes Care** **2004**;27:2184-2190.
138. Taverna, MJ, Elgrably, F, Selmi, H, Selam, JL, and Slama, G. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. **Nitric Oxide** **2005**;13:88-92.

ARTIGO 2

AUSÊNCIA DE RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTE COM DIABETE MELITO POR 69 ANOS E CONTROLE GLICÊMICO INADEQUADO: RELATO DE CASO*

Jorge Esteves¹, Carolina Maurenente da Rosa², Caroline Kaercher Kramer³,
Luiz Eduardo Osowski⁴, Stéfano Milano⁵, Luís Henrique Canani⁶

1. Professor adjunto do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2. Acadêmica de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
3. Médica residente em endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
4. Médico residente em oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
5. Acadêmico de medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
6. Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Dr Jorge Esteves. Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fone: 51 2101 8127. Fax: 55 51 2101 8777

estevesjf@terra.com.br

*Submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, 2008.

Resumo

Os fatores de risco conhecidos mais importantes para o desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética (RD) são a hiperglicemia crônica, a duração do diabetes melito e a hipertensão arterial sistêmica¹. Até o momento, a mais sólida evidência de risco para o desenvolvimento da RD é a hiperglicemia crônica². Contudo, alguns pacientes com mau controle metabólico permanecem livres de tal complicação. O objetivo do trabalho é apresentar o caso de uma paciente de 73 anos portadora de diabetes melito tipo 1 há 69 anos, cujo exame oftalmológico não evidencia a presença de retinopatia diabética. A paciente não apresenta um controle metabólico adequado, além de possuir vários fatores de risco para RD. Esse caso atenta para a existência de fatores de proteção local, possivelmente genéticos.

Unitermos: fatores de risco, retinopatia diabética, diabetes melito, hiperglicemia, retina.

Abstract

The main risk factors for the development and progression of diabetic retinopathy (DR) are chronic hyperglycemia, disease duration and systemic blood pressure. So far chronic hyperglycemia is the strongest evidence concerning the risk of developing DR. However there are some patients with poor metabolic control who never develop this diabetic complication. We present a case of 73-year-old woman who has the diagnosis of type 1 diabetes mellitus since 69 years ago. The patient is 73 years old, with no evidence of DR, despite a poor glycaemic control and several risk factors of DR. This case suggests a possible protection factor, possibly genetical.

Keywords: risk factors, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, hyperglycemia, retina.

Introdução

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira em indivíduos entre 20-64 anos de idade, sendo responsável, no Brasil, por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho. O risco de cegueira é aproximadamente trinta vezes maior em pessoas com DM em relação à população em geral¹.

Os fatores de risco conhecidos mais importantes para o desenvolvimento e progressão da RD são a hiperglicemia crônica, a duração da doença e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Outros possíveis fatores de risco são dislipidemia, gestação, puberdade e fatores oculares locais, como cirurgia da catarata (facectomia) prévia².

Até o momento, a mais sólida evidência de risco para o desenvolvimento da RD é a hiperglicemia crônica². Após 20 anos de duração, a presença de algum grau de RD está presente em quase todos pacientes com DM tipo 1, sendo 20% forma grave³. No DM tipo 2, a presença de RD ocorre em, aproximadamente, 84,5% dos pacientes com DM tipo 2 usuários de insulina após 15 anos de doença⁴.

Contudo, existe uma importante variabilidade na incidência de RD entre pacientes com DM, levando ao questionamento de por qual motivo alguns pacientes com mau controle metabólico permanecem livres de tal complicação.

Apresentamos o caso de uma paciente de 73 anos de idade portadora de diabetes melito há 69 anos, sem evidências de retinopatia diabética, apesar de um controle glicêmico inadequado e vários outros fatores de risco para RD.

Relato de Caso

Paciente feminina, 73 anos, branca, nulípara, diagnóstico de DM tipo 1 aos 4 anos de idade, HAS e dislipidemia desde os 44 anos de idade e diagnóstico de hipotireoidismo desde os 40 anos. Ex-tabagista de 20 cigarros/dia por 37 anos. Em uso de insulina desde o diagnóstico, associado atualmente à captopril 100 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, ácido acetilsalicílico 200 mg/dia e levotiroxina 75 µg/dia. Em acompanhamento regular no Serviço de Endocrinologia e no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre há 20 anos. Desde então, mantém controle glicêmico inadequado com teste A1c médio recente de 9,5% (valores de referência: 4 - 6,0%). Como durante o período de acompanhamento os métodos de medida de HbA1c no hospital foram modificados, a figura 1A apresenta os valores de em pontos percentuais acima do limite superior da normalidade da técnica utilizada, mostrando que a paciente permaneceu constantemente acima do valor alvo. Ao exame físico apresenta média de pressão arterial nesse período de 124/84 mm Hg (Figura 1B) e manutenção de índice de massa corpórea (IMC) de 24,2 kg/m². Há 23 anos refere história de infarto do miocárdico (confirmado por área de hipoperfusão fixa em parede anterior do miocárdio mediante cintilografia com dipiridamol) e há 4 anos foi submetida à cirurgia de revascularização arterial periférica (*bypass* aortofemoral) e amputação do segundo pododáctilo do pé esquerdo. Última avaliação da excreção urinária de albumina (EUA) de 56,6 mg/24 horas (valor de referência <30 mg/24 horas).

Ao exame oftalmológico evidencia-se acuidade visual de 20/20 J1 em ambos os olhos com a melhor correção. Na biomicroscopia do segmento anterior verificou-se pseudofacia em ambos os olhos, com histórico oftalmológico de realização de cirurgia da catarata do olho direito em 19 de junho de 2002 (facectomia

extracapsular) e do olho esquerdo em 24 de janeiro de 2006 (facoemulsificação com implante de lente intraocular). Medidas da pressão intraocular (PIO) sempre dentro dos limites da normalidade, com média da PIO de 14 mmHG em ambos os olhos. Ao exame de fundo de olho, percebe-se ausência de sinais compatíveis com RD (Figura 2). No exame angiográfico, padrões de fundo de olho normal (Figura 3).

Discussão

O caso apresentado demonstra a ausência de RD em paciente com DM de longa duração, controle glicêmico inadequado, HAS com controle irregular e doença macrovascular significativa.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do DM, a hiperglicemia crônica e HAS são os fatores com evidência mais sólida¹. No *Wiscosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), os valores iniciais da HbA1C foram o fator de risco mais importante para a instalação e progressão da RD^{5,6}. Ademais, A HAS é um importante fator de risco para a instalação e progressão da doença, sendo na maior parte dos estudos um fator de risco independente para a RD.

O caso relatado demonstra que alguns pacientes, apesar de longa duração da doença, podem não desenvolver RD. Além da duração do DM, a idade do diagnóstico no DM tipo 1 parece estar relacionada à presença e gravidade da RD. Harvey et al. observaram maior necessidade de terapia com laser em pacientes com diagnóstico de DM anterior aos 15 anos, e dados do EURODIAB sugerem que a duração pré-puberal do DM está relacionada ao surgimento de complicações microvasculares^{7,8}. A paciente com DM tipo 1 relatada, além da longa duração da

doença, apresentou diagnóstico precoce, o que aumentaria ainda mais o risco de lesão retiniana.

O papel da hiperglicemia crônica no desenvolvimento da RD é bem estabelecido. A manutenção de níveis altos no teste A1c está fortemente relacionada com o desenvolvimento da RD. A incidência acumulada de RD após 10 anos do diagnóstico de DM tipo 1 é de aproximadamente 90 % nos pacientes com A1c entre 10,2 a 11,5%⁹. Dados do WESRD em DM tipo 1 demonstram que para cada 1% de incremento nos valores do teste A1c o risco de progressão da RD aumenta 1,21 vezes^{5,6}. O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS) são ensaios clínicos randomizados que demonstraram a eficácia do controle glicêmico em prevenir a RD em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, respectivamente^{4,10}. Cada 1% de queda no teste A1c leva a uma diminuição estimada de 30% no risco de complicações microvasculares^{4,10}.

Os níveis pressóricos também desempenham papel fundamental na patogênese da RD, aumentando a pressão intraluminal e piorando o rompimento da barreira hemato-retiniana. No estudo WESRD a pressão diastólica esteve associada com a presença de qualquer grau de RD em pacientes com DM tipo 1, e é um fator de risco independente para a progressão para RD proliferativa^{5,6}. O UKPDS demonstrou que o controle da pressão arterial está associado à redução da incidência de RD, sendo que o risco relativo de RD é de 1,5 para PA sistólica entre 125-139 e de 2,8 para PA sistólica >140 mm Hg⁴.

A presença de RD está associada à mortalidade cardiovascular tanto em pacientes com DM tipo 1 como em DM tipo 2, sendo as formas mais graves associadas com pior desfecho cardiovascular. Essas evidências sugerem que a doença microvascular precede a doença macrovascular num espectro de uma

mesma doença desencadeada pela hiperglicemia crônica, HAS, dislipidemia e obesidade^{11,12}.

Mesmo com evidências inequívocas do papel dos fatores de risco citados anteriormente, no desenvolvimento da RD, alguns fatores ainda não identificados parecem se contrapor, protegendo alguns indivíduos desta complicação. No DCCT, aproximadamente 40% dos pacientes com DM tipo 1 sem RD no início do estudo e A1C >9,8% não apresentaram evidências de RD em 10 anos de seguimento¹⁰.

O curso clínico da RD é um exemplo do efeito do componente ambiental, no caso a hiperglicemia, no surgimento da doença. Em contrapartida, a RD proliferativa, a forma mais grave de RD, acomete os indivíduos de modo progressivo, atingindo um platô após 20 anos de DM. Além disso, o controle intensivo dos fatores de risco não previne o desenvolvimento da RD em todos os pacientes¹³. Ainda, alguns grupos étnicos têm maior frequência de RD. Pacientes hispânicos e afro-americanos apresentam maior frequência de RD quando comparados a pacientes caucasianos. Estas observações sugerem que pacientes geneticamente suscetíveis desenvolverão mais frequentemente a RD. Estudos de irmãos gêmeos com DM tipo 2 apresentam uma concordância para a presença de RD de 95%. Em pacientes com DM tipo 1, a concordância é de 67,7%. Essa concordância é muito acima da esperada ao acaso, sugerindo um componente genético e que este tenha maior importância nos pacientes com DM tipo 2. Estudos de irmãos não gêmeos demonstraram que a presença de RD proliferativa em um irmão com DM tipo 2 aumenta o risco da presença de RD proliferativa no seu irmão com DM em torno de três vezes¹⁵. Nos estudos de genes candidatos, muito em voga atualmente, são avaliadas as associações de determinadas variantes gênicas, chamadas polimorfismos genéticos, com a presença de RD. Por exemplo, os genes de aldose

redutase, RAGE, VEGF, *ECA*, *NOS*, *ICAM-1* e *PPAR-δ* têm sido considerados como candidatos para a RD. Entre estes genes, observa-se grande diversidade de resultados com associações positivas e negativas com a RD ¹³⁻¹⁸.

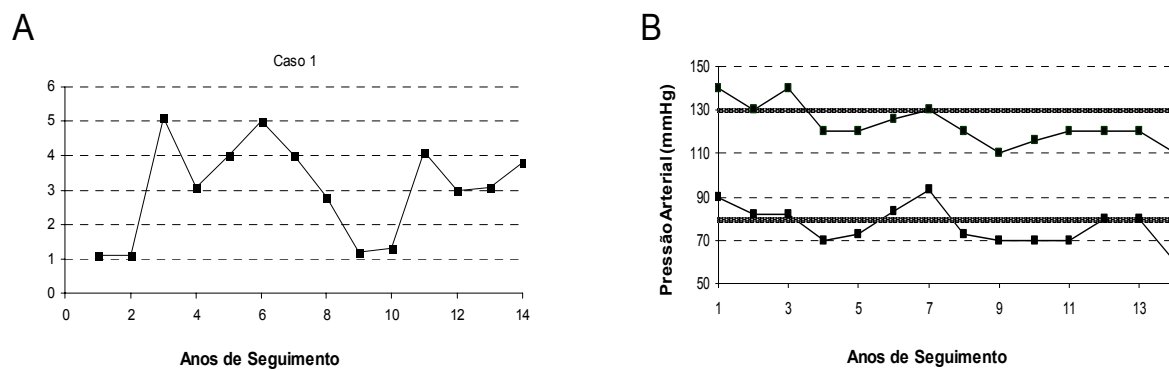
O caso relatado apresenta uma paciente com controle glicêmico insatisfatório por período prolongado, HAS com controle regular recente e macroangiopatia grave manifestada por vasculopatia periférica e doença cardiovascular, sem nenhum acometimento retiniano. Isto sugere que ainda não foram identificados todos os fatores envolvidos na patogênese da lesão retiniana no DM. Mais importante, atentam para a existência de fatores de proteção local, possivelmente genético. A identificação destes fatores possibilitará o melhor entendimento da patogênese da RD e a instituição de medidas específicas na prevenção e tratamento desta complicação do DM.

Referências

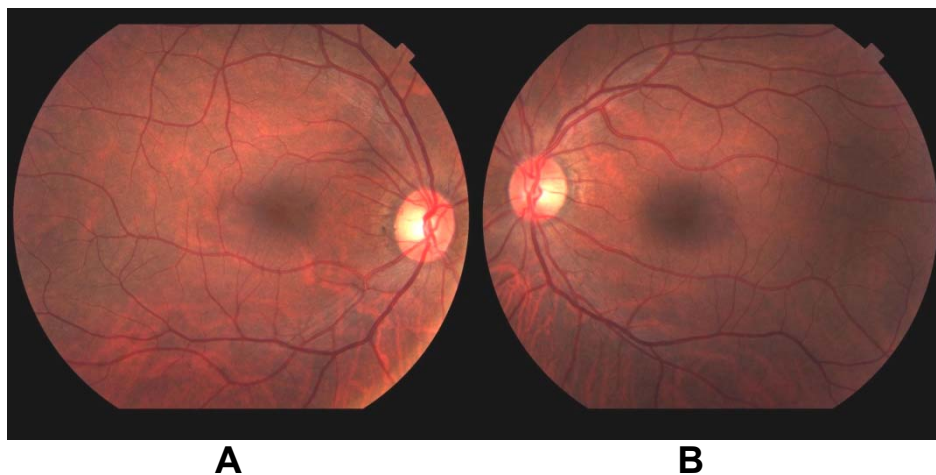
1. Boelter MC, Azevedo MJd, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arq Bras Oftamol** 2003; 66:239-247.
2. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. **Arch Ophthalmol** 2003; 121:245-251.
3. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. **Diabetes Care** 1986; 9:443-452.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet** 1998; 352:854-865.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** 1984; 102:520-526.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch Ophthalmol** 1984; 102:527-532.
7. Harvey JN, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. **Diabet Med** 2004; 21:26-31.
8. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. **Diabetologia** 2001; 44:2203-2209.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. **Jama** 1988; 260:2864-2871.
10. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. **N Engl J Med** 1993; 329:977-986.
11. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. **Diabetes** 2006; 55:1463-1469.

12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. **Bmj** **1998**; 317:703-713.
13. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, **2008**, vol.52, no.3, .431-441.
14. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among pima indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. **Diabetes** **1998**;47:821-30.
15. Gross P. Agregação familiar de retinopatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2. In: **Endocrinologia. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.** p. 110.
16. Hallman DM, Boerwinkle E, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in mexican americans with type 2 diabetes from starr county, Texas. **Diabetes.** **2007**;56:1167-73.
17. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** **2005**;46:2916-24.
18. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. **Curr Eye Res.** **2005**;30:949-57.

Figura 1

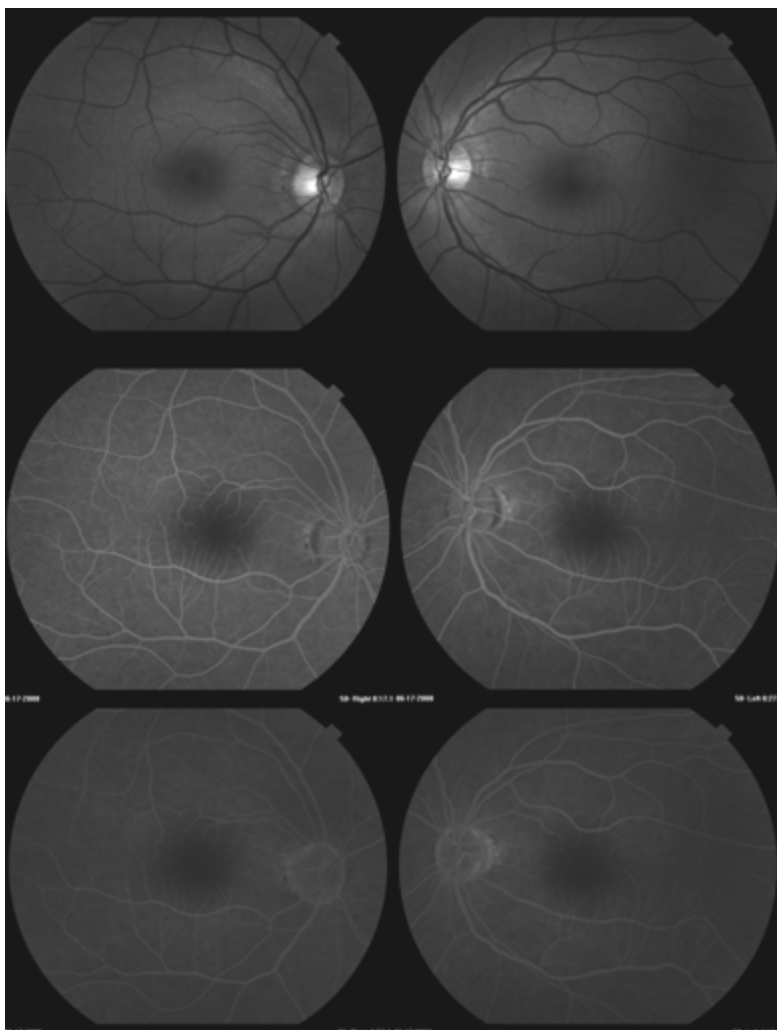


A. Evolução do teste A1c durante os anos de acompanhamento (em pontos percentuais acima do limite superior da referência). **B.** Evolução do controle da pressão arterial (sistólica e diastólica) durante os anos de acompanhamento em relação aos valores preconizados.

Figura 2

Fotografia de fundo de olho evidenciando ausência de retinopatia diabética.

A - Olho direito **B** - Olho esquerdo.

Figura 3

Estudo de angiofluorceinografia normal.

ARTIGO 3

PREVALENCE OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS*

Prevalência de retinopatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 1

Running title: Diabetic Retinopathy in type 1 DM

Jorge F. Esteves^{1,3}, Caroline K. Kramer², Mirela Jobim de Azevedo^{2,3}, Andressa P. Stolz¹, Andréia Larangeira³, Suellen A. Miozzo³, Murilo F. Roggia^{1,3}, Carolina Rosa¹, Jose H. Lambert¹, Miriam Pecis^{2,3}, Ticiania C. Rodrigues^{2,3}, Luis H. Canani^{2,3}

¹ Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, risk factor.

Corresponding author:

Luís H Canani, M.D. Endocrinology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4° andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Phone: 51 21018127 Fax: 55 51 21018777. e-mail: luiscanani@yahoo.com

*Manuscrito aceito para publicação no periódico: Revista da Associação Médica Brasileira (RAMB), 2008.

Abstract

Background: Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of legal blindness in young adults. **Aims:** The objectives of the present study were to determine the prevalence of DR and its risk factors in type 1 diabetes mellitus (DM) outpatients from a general hospital. A cross-sectional study of 437 type 1 DM out-patients (50.3% males, 82.4% whites) was conducted. DR was graded as absent, mild and moderate non-proliferative DR (mild/moderate NPDR) or severe non-proliferative and proliferative DR (advanced DR). The presence of clinically significant macular edema (CSME) was also recorded. **Results:** Any DR was present in 44.4% of subjects. In multivariate analysis, DM duration, SBP and A1C test were associated with mild/moderate NPDR ($P < 0.005$). Advanced DR, was associated with DM duration, SBP, smoking [odds ratio (OR) 2.75, 95%CI 1.15-6.60] and micro- or macroalbuminuria (OR 8.53, 95%CI 3.81-18.05). CSME was present in 21 (9.4%) patients and was associated with smoking (OR 3.19, 95%CI 1.24-8.2). Its frequency increased with the severity of DR (16.4% in advanced DR, 9.6% in mild/moderate NPDR). **Conclusion:** In conclusion, type 1 DM patients attended at an endocrine out-patient clinic at a general hospital had a high prevalence of DR that was associated with traditional risk-factors and smoking.

Resumo

Introdução: Retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira legal em adultos jovens. **Objetivos:** Os objetivos do presente estudo foram determinar a prevalência de RD e seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 atendidos em um hospital geral. Foi realizado um estudo transversal com 437 pacientes (50,3% homens, 82,4% brancos). RD foi agrupada em: 1) ausente; 2) não proliferativa leve e moderada (RDNP leve/moderada); 3) não proliferativa grave e RD proliferativa (RD avançada). Edema de mácula clinicamente significativo (EMCS) também foi registrado. **Resultados:** Qualquer grau de RD esteve presente em 44,4% dos pacientes. Na análise multivariada, duração do DM, pressão arterial sistólica e teste A1C foram associados com a RD leve/moderada ($P < 0,005$). RD avançada, foi associada com duração do DM, pressão sistólica SBP, fumo [razão de chances (RC) 2,75, IC 95% 1,15-6,60] e micro- ou macroalbuminúria (RC 8,53, CI 95% 3,81-18,05). EMCS esteve presente em 21 (9,4%) dos pacientes associado ao fumo, aumentando com a gravidade da RD (16,4% RD avançada; 9,6% RD leve/moderada). **Conclusões:** Concluindo, pacientes com DM tipo 1 vistos em um hospital geral tem uma alta prevalência de RD, a qual foi associada aos fatores de risco tradicionais e fumo.

Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is the most frequent microvascular complication of diabetes mellitus (DM), resulting in blindness for over 10,000 people with DM every year [1], being the leading cause of legal blindness [2]. In type 1 DM, the overall prevalence of DR after eleven years of follow-up is 66.6% [3], and almost all patients have some degree of DR after 20 years of DM [4, 5]. In addition, severe forms of the disease leading to visual impairment occur in 50% of type 1 DM patients [2].

The main risk factors for the development and progression of DR are persistent hyperglycemia, DM duration and high blood pressure levels [6-11]. However, there is an important individual variability in the incidence of DR among diabetic patients and it is often asked why some patients under good metabolic control develop DR while others remain free of this complication, despite poorly controlled DM [12]. This could be due to different genetic backgrounds.

The aims of the present study were to describe the prevalence of DR and its risk factors in type 1 DM outpatients from a general hospital from southern Brazil.

Material and methods

Research design

This is a cross-sectional study that described baseline the characteristics of a prospective cohort study of outpatients with type 1 DM from July 2003 to December 2007.

Subjects

Patients with type 1 DM attending at the at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, in the Endocrine Clinic and referred to the Ophthalmology Clinic for routine eye examination were included. The criteria for referring the patients were current age

greater than 18 years old-and the diagnosis of type 1 DM for five years or more. Type 1 DM was defined based on the presence of DM diagnosis before 30 years, at least one episode of diabetic ketoacidosis and/or cetonemia and need for insulin therapy within 1 year of DM diagnosis [13].

Eye Examination and classification of retinopathy

Eye examination included, beyond fundoscopy, visual acuity test (logMAR notation), refraction, tonometry and biomicroscopy of the anterior segment.

DR was graded at the time of ophthalmologic assessment, by fundoscopy through dilated pupils by the same researcher (JFE) and its severity was established using the scale developed by the Global Diabetic Retinopathy Group [14]. The first level was “absent DR”, with no fundus abnormalities; the second level was “mild non proliferative diabetic retinopathy (NPDR)”, microaneurysms only; the third, “moderate NPDR”, included more than just microaneurysms, but less than severe NPDR; the fourth, “severe NPDR”, included any of the following: >20 intra-retinal hemorrhages in each of 4 quadrants, definite venous beading in 2+ quadrants, prominent intra-retinal microvascular abnormalities in 1+ quadrant, and no signs of proliferative DR; and the fifth level, “proliferative DR” (PDR), which includes eyes with one or more of the following: definite neovascularization or vitreous/pre-retinal hemorrhage [15].

Classification of patient DR was based on the most severe degree of retinopathy in the worst affected eye. We have previously described an excellent agreement of DR classification (95.3%) carried out by different trained ophthalmologists from our group [16]. Therefore, in the present study only a single observer, not aware of the patients’ clinical data, classified all the subjects

According to the DR classification, three groups were created for further analysis: 1- absent DR; 2- mild and moderate NPDR (mild/moderate NPDR) and 3- severe non proliferative and proliferative DR (advanced DR group).

Macular edema was evaluated upon dilated eyes, using slit-lamp biomicroscopy in a subset of patients. Clinically significant macular edema (CSME) was defined as one or more of the following: any retinal thickening within 500 μm of the center of the macula, with or without loss of retinal transparency; hard exudates associated with retinal thickening within 500 μm of the center of the macula; or one disc area of thickening within one disc diameter of the center of the macula [17, 18].

Clinical Evaluation

Risk factors for DR were recorded at the time of ophthalmologic examination and included age, age at onset of DM, DM duration, ethnicity (self reported), smoking habit, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Briefly, all patients answered a standard questionnaire and underwent physical examination and laboratory tests. They were weighed in light outdoor clothes without shoes and height was recorded. BMI was calculated as weight (kilograms)/height² (meters). Waist circumference was measured in a horizontal plane, midway between the inferior margin of the ribs and the superior border of the iliac crest. Sitting blood pressure was measured twice on the right arm to the nearest 2 mm Hg after a 10-min rest using a standard mercury sphygmomanometer (phases I and V of Korotkoff sounds). Subjects who smoked one or more cigarettes/day were classified as current smokers. Those who had smoked in the past and had stopped for more than one year were classified as former smokers.

Laboratory methods

Laboratory evaluations consisted of measuring A1C test, fasting plasma glucose (FPG), lipid profile, serum creatinine and urinary albumin urinary excretion (UAE). FPG was determined by enzymatic colorimetric assay (through glucose oxidase enzyme). A1C test was measured by high-performance liquid chromatography system (reference range 4.7 – 6.0%; Merck-Hitachi 9100, Merck, Darmstadt, Germany). Fasting plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnostica). Creatinine was measured by the Jaffé method and serum total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic-colorimetric methods (Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany; Boeringher Mannheim, Buenos Aires, Argentina), HDL cholesterol by homogeneous direct method (autoanalyzer, ADVIA 1650). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula. Albuminuria was measured in sterile spot urine sample by turbidimetric immunoassay on at least two occasions in patients without end-stage renal disease (ESRD); values below 17 mg/l were considered as normoalbuminúria (n = 190), between 17-174 mg/l microalbuminuria (n = 56) and >174 mg/dl, as macroalbuminuria (n = 33) [19]. Patients with ESRD (n = 10, dialysis) were included in the macroalbuminuric group. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula: $186 \times [\text{plasma creatinine (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age (yr)}^{-0.203} \times (1.212 \text{ if black}) \times (0.742 \text{ if female})]$ [20].

The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee and informed consent was obtained from all patients.

Statistical analysis

In univariate analysis the Chi-square test and the one-way analysis of variance (ANOVA) followed by post-hoc Bonferroni test on residual analyses were used.

Multinomial multivariate regression was performed with DR as the dependent variable (absent DR, mild/moderate NPDR and advanced DR), and all variables associated with the presence of DR in the univariate analysis were included as independent variables. P value <0.05 was considered significant. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation. Variables with a non normal distribution (albuminuria and triglycerides) were presented as median (range). Categorical data were presented as absolute numbers and percentages.

Results

Sample description

A total of 437 patients were evaluated (50.3% males, 82.4% whites). Mean age at ophthalmologic examination was 26.8 ± 7.8 years and at the diagnosis of DM was 12.9 ± 7.1 years. The duration of DM was 14.4 ± 7.3 years. The overall prevalence of any DR was 44.4% (n = 194). Sixty-six patients (15.1%) had mild NPDR, 18 patients (4.2%) moderate NPDR, 13 (3.0%) patients severe NPDR, and 97 patients (22.2%) were diagnosed with PDR.

Patients with mild and moderate NDPR were grouped (n=84), and patients with severe NPDR and PDR were grouped as advanced DR (n = 110).

Demographic, anthropometric and smoking habit data

Clinical and laboratory features of type 1 DM patients grouped according to the degree of DR are shown in Table 1.

Patients with absent DR had a shorter duration of DM and were younger than the patients with mild/moderate NPDR and advanced DR. The duration of DM was not different between patients with mild/moderate NPDR and advanced DR. The onset of DM occurred earlier for patients without DR as compared to patients with mild/moderate NPDR and advanced DR. Gender proportion, ethnic group and

anthropometric indices did not differ among the groups. Neither general obesity (BMI) nor central obesity (waist circumference) was linked to DR.

Current or past smoking history was associated with DR ($P < 0.001$). There was a progressive increase in the frequency of smokers/former smokers among those with absent DR, mild/moderate DR and advanced DR (P for trend < 0.001).

Blood pressure and glycemc control

Patients with mild/moderate NPDR and advanced DR had higher SBP than patients without DR (Table 1). The DBP levels were higher in the group with advanced DR than in patients without DR, but DBP was not different between those without DR and with mild/moderate NPDR. There was a progressive increase in the prevalence of arterial hypertension from those without DR to mild/moderate NPDR and advanced DR (21.0% vs. 38.1 vs. 56.4%: $P < 0.001$).

There was no difference in FPG values among the three groups (178.7 ± 102.2 vs. 189.5 ± 118.8 vs. 170.8 ± 100.2 mg/dl, $P = 0.520$). The A1C test was higher among those with mild/moderate NPDR and advanced DR compare to those without DR.

Figure 1 shows the frequency of advanced DR according to SBP and A1C test quartiles. The prevalence of advanced DR was 8.2% in patients in the lower A1C test and SBP quartiles. Even in patients with the best metabolic control (A1C test $< 7.2\%$), the prevalence of advanced DR increased with the increase of blood pressure quartiles, reaching 28% in those in the upper SBP quartile (> 130 mm Hg). The same pattern was observed for the A1C quartiles in those with low SBP (< 110 mm Hg). Those in the upper quartiles for A1C test and SBP had the highest prevalence of severe DR (41%).

Lipid profile

Patients with advanced DR had higher values of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides than patients without DR. There were no differences in the levels of HDL cholesterol values among the groups.

Renal function

Patients with advanced-DR had higher serum creatinine values than patients with mild/moderate NPDR and without DR. The estimated GFR was also lower among the patients with advanced DR than those with mild/moderate NPDR or without DR.

There was a progressive increase in UAE according to the degree of retinal involvement, being lower among those patients without DR and higher among those with advanced DR. To have an index of magnitude, the subjects were divided according to the UAE into normo-, micro or macroalbuminurics. Subjects with ESRD were included in the macroalbuminuric group. Microalbuminuria increases the chance of advanced DR by 4.8 times (95% CI 2.5-9.4, $P < 0.001$), but not the mild/moderate forms (OR 1.75, 95%CI 0.9 – 3.5, $P = 0.320$). Macroalbuminuria was associated with both, mild/moderate NPDR (OR 2.6, 95%CI 1.1-6.3, $P = 0.020$) and advanced DR (OR 23.3, 95%CI 11.0 – 50. 1, $P < 0.001$).

Macular edema

In the subset of 223 patients in whom the presence of CSME was evaluated, 21 patients (9.4%) presented CSME, and its frequency increased with the severity of DR: 16.4% in advanced DR, 9.6% in mild/moderate NPDR. Current smoking was also associated with CSME (OR 3.19, 95%CI 1.24-8.2, $P = 0.012$). There was a progressive increase in the frequency of CSME according to renal status: normo- 5.4%, micro- 11.4%, and macroalbuminuria 22.2% (P for trend 0.005). CSME was

not associated with gender, ethnicity, blood pressure levels, lipid profile, serum creatinine or metabolic control.

Multivariate analysis

Mild/moderate non proliferative diabetic retinopathy

Mild/moderate NPDR was associated with most variables, except for total cholesterol, and smoking. SBP, A1C test, microalbuminuria (log transformed), DM duration, total cholesterol and smoking (current or past) were included in the initial multivariate logistic regression model. For each increase in one year of DM duration, in one mmHg in SBP or in one point in A1C test there was an increase in the chance of presenting mild/moderate NPDR of 6%, 2% and 2% ($P < 0.005$), respectively.

Other models were constructed changing SBP for DBP or arterial hypertension, or changing total cholesterol for triglycerides (log transformed), or degree of albuminuria for stages of diabetic nephropathy (nomo-, micro or macroalbuminuria) or serum creatinine. The inclusion of arterial hypertension instead of SBP showed an OR of 3.12 (95%CI 1.06-9.40). Neither DBP nor triglycerides were associated with mild/moderate NPDR. When microalbuminuria was replaced for serum creatinine, the OR for mild/moderate NPDR was 1.76 (95% CI 1.03-3.48).

Advanced diabetic retinopathy

Advanced DR was associated with all variables except with total cholesterol and A1C test. Each increase in one year of DM duration or in one mmHg in SBP was associated with an increase in the odds of advanced-DR of 4% (95% CI 1.3-7.8, $P < 0.05$). Smoking increased the chances for advanced-DR by 2.75 times (OR 95%CI 1.15-6.60). Hypertension was associated with an OR of 2.48 (95% CI 1.13-5.40) for advanced-DR. The presence of diabetic nephropathy (DN) (micro- or macroalbuminuria) was associated with an OR of 8.53 (95% CI 3.81-18.05). When

serum creatinine was included in the model instead of microalbuminuria it was also associated with advanced-DR (OR 2.64 - 95% CI 1.40-5.01).

The five major independent risk factors for advanced-DR were dichotomized into present or absent (arterial hypertension, DN and smoking) or above or below the median value (A1C test - 8.7% and DM duration - 17 years). Forty-two of the patients (9.6%) had no risk factors, 131 patients (30%) had one, 139 (31.8%) two, 49 (11.4%) three, 50 (11.4%) four, and only 7 patients (1.6%) had all five risk factors. The prevalence of advanced-DR increased with the number of risk factors (Figure 2). However, even in the presence of four or five risk factors, about 40% of the subjects were free of the most severe degree of DR (proliferative form).

Discussion

In the present study, DR was present in a high percentage of this sample of type 1 DM patients and it was associated with the main traditional risk factors, namely glycemic control, blood pressure and DM duration. On the other hand, glycemic control was not associated with advanced DR in multivariate analyses. This could suggest that for more severe forms of DR the role of glycemic control is not a major contributor as observed for systolic blood pressure. An alternative explanation is that the absence of association could reflect the improvement of glycemic control that results from medical advice after the diagnosis of this severe microvascular chronic complication is established. However, the cross-sectional design adopted precludes the confirmation of this hypothesis.

Another aspect that needs to be highlighted is the association of smoking and any degree of DR found in the present study. Smoking habits and DR are controversially related [11] and no association has been described by some authors

[21]. In patients with type 2 DM we, as others, had previously described a protective association of smoking and DR [16, 22].

Overt DN is well known to be associated with DR [23]. Also, the association of incipient DN and DR was previously described in type 1 DM patients [24]. In the present study, microalbuminuria was associated only with more severe forms of DN. We have shown a similar association in patients with type 2 DM [16]. The concordance of DN and DR could be due to common risk factors or could be a marker of general vascular damage, leading to leakage of protein from retinal vessels [7].

The association of total cholesterol levels with DR had been clearly demonstrated, specially in type 2 DM patients [25, 26]. However, this was not observed in the present study for any DR. This could be explained by low mean levels of total cholesterol (<200 mg/dl) of our studied patients, probably related to their young age. Finally, unmarked influence of A1C test levels in patients with severe forms of DR could reflect the major role of genetic factors in advanced-DR stages of diabetic eye disease. This aspect is reinforced by a high magnitude of OR for almost all DR risk factors evaluated in the present study.

Diabetic maculopathy is the most common cause of visual impairment in diabetic patients [27] and CSME must be considered for treatment with laser photocoagulation irrespective of the level of visual acuity or DR stage, because treatment reduces the risk of visual loss by 50% [27]. Risk factors for CSME are not conclusively established. A positive relation of CSME with DN, severity of DR and smoking history was shown in our patients. The association of albuminuria and CSME it is an interesting find for a clinical point of view. Probably, the presence of even early DN stages should alert the physician to the need of an ophthalmological

evaluation. High values of LDL cholesterol and total cholesterol-HDL cholesterol ratio have been suggested to increase two- and fourfold the risk of CSME, respectively [28]. In type 1 DM patients, old age at diagnosis of DM, male sex, and higher A1C test levels significantly increase the risk of clinically significant macular edema [29]. We did not find an association between demographic data, blood pressure, lipid profile or metabolic control indexes and CSME. This could be due to the low power to detect these associations since there were only 22 patients with CSME. This would also preclude performing a multivariate analysis to identify the independence of the associations found.

Conclusions

In conclusion, the prevalence of 42.9% of any DR in type 1 DM patients attending a general hospital shows that this complication is still a major public health problem despite current knowledge about advanced DR. Furthermore, the prevalence of 24% of advanced DR stages is a warning sign. Those with long DM duration, positive smoking, elevated blood pressure, poor metabolic control and albuminuria are at highest risk of presenting advanced DR forms. Finally, CSME should be suspect in the presence of smoking or any degree of DN.

Acknowledgements

Grant Support: Research supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. LHC was the recipient of a postdoctoral (ProDoc) grant from Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Fundação CAPES) and MP was the recipient of a posdoctoral grant from CNPq.

References

1. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004; 27:2540-2553.
2. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempner JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:546-551.
3. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HA. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003; 26:1052-1057.
4. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications*. 2001; 15:287-294.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care*. 1986; 9:443-452.
6. Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1989; 226:47-52.
7. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003; 26:2653-2664.
8. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:245-251.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Jama*. 1988; 260:2864-2871.
10. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes*. 1989; 38:460-464.
11. Esteves J, Laranjeira AF, Roggia MF, Dalpizol M, Scocco C, Kramer CK, et al. [Diabetic retinopathy risk factors]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52:431-441.
12. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001; 24:1275-1279.
13. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Org; 1985.

14. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110:1677-1682.
15. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: a modification of the Arlie House classification of Diabetic retinopathy (DRS report no. 7). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981; 21:210-226.
16. M. C. Boelter, J. L. Gross, L. H. Canani, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 39 (2006) 1033-1039.
17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1796-1806.
18. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991; 98:786-806.
19. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28:164-176.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130:461-470.
21. Cantoni A CM, Congeti I, Carrerasi G, Castell C, Tresserras R. Type 1 Diabetes Mellitus in Catalonia: Chronic complications and Metabolic control ten years after onset. *Med Sci Monit*. 2005; 10:185-190.
22. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, 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.
23. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology*. 1993; 100:1140-1146.
24. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296:156-160.
25. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991; 98:1261-1265.

26. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, 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; 114:1079-1084.
27. Kanski JJ. Diabetic retinopathy--a preventable cause of blindness. *Practitioner*. 1985; 229:343-348.
28. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:2883-2892.
29. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner CJ, Rourke L, Sackett C, et al. Clinically significant macular edema in type I diabetes. Incidence and risk factors. *Ophthalmology*. 1995; 102:1170-1176.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients grouped according to the stages of diabetic retinopathy

	Diabetic Retinopathy			P
	Absent N = 243	Mild/moderate NPDR N = 84	Advanced DR N = 110	
Age (years)	25.0 ± 7.7	28.8 ± 7.3	32.5 ± 5.8	<0.001*
Age at diagnosis of DM (years)	12.0 ± 7.3	14.0 ± 5.5	14.7 ± 7.8	0.146
DM duration (years)	13.2 ± 7.2	15.8 ± 6.0	17.7 ± 8.1	<0.007**
Male gender – n (%)	129 (53.1)	46 (54.8)	45 (40.9)	0.070
Whites - n (%)	201 (82.7)	63 (75.0)	96 (87.3)	0.081
Smoking habit n – (%)†	41 (16.9)	20 (23.8)	40 (36.4)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.0 ± 5.0	23.7 ± 4.8	23.3 ± 6.0	0.741
Waist circumference (cm)				
Males	83.2 ± 8.7	84.9 ± 9.5	83.9 ± 8.6	0.770
Females	81.3 ± 9.5	79.3 ± 7.9	84.1 ± 8.9	0.332
Systolic blood pressure (mm Hg)	116.3 ± 13.7	125.4 ± 17.6	134.3 ± 24.0	<0.001*‡
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.2 ± 9.9	79.1 ± 10.7	83.9 ± 15.2	<0.001*‡
Arterial hypertension – n (%)	21.20	38.36	56.10	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dl)	178.7 ± 102.2	189.5 ± 118.8	170.8 ± 100.2	0.522
A1C test (%)	8.90 ± 5.26	9.45 ± 2.39	8.84 ± 1.98	0.561
Total cholesterol (mg/dl)	171.1 ± 39.7	181.2 ± 49.6	190.9 ± 45.1	0.002**
HDL cholesterol (mg/dl)	56.3 ± 16.19	56.3 ± 15.9	58.6 ± 18.9	0.590
LDL cholesterol (mg/dl)	96.4 ± 29.4	104.9 ± 39.6	107.1 ± 42.7	0.060
Triglycerides (mg/dl)	68 (22-900)	84 (31-534)	97 (33-507)	<0.001‡
Serum creatinine (mg/dl)	1.07 ± 1.09	1.28 ± 1.34	2.23 ± 2.33	<0.001‡
Estimated GFR (ml/min/1.73 m ²)	109.0 ± 34.11	92.5 ± 37.00	66.4 ± 34.5	<0.001*‡
Urinary albumin excretion (mg/L)	7.64(0.1-903)	8.25(0.1-7110)	72.67(0.1-9477)	<0.001‡
Normo/Micro-/Macro-ESRD (%)	78.97/14.87/6.14	65.33/21.33/13.34	25.33/28.0/46.67	<0.001

Data expressed as mean (± standard deviation), median [range] or number of cases (%).

NPDR= non proliferative diabetic retinopathy.

* absent DR vs. NPDR and advanced-DR** absent DR vs. advanced-DR ‡ Advanced-DR vs. absent and NPDR. † Current and formers smokers.

Figure 1. Frequency of advanced-DR diabetic retinopathy according to systolic blood pressure and A1C test quartiles

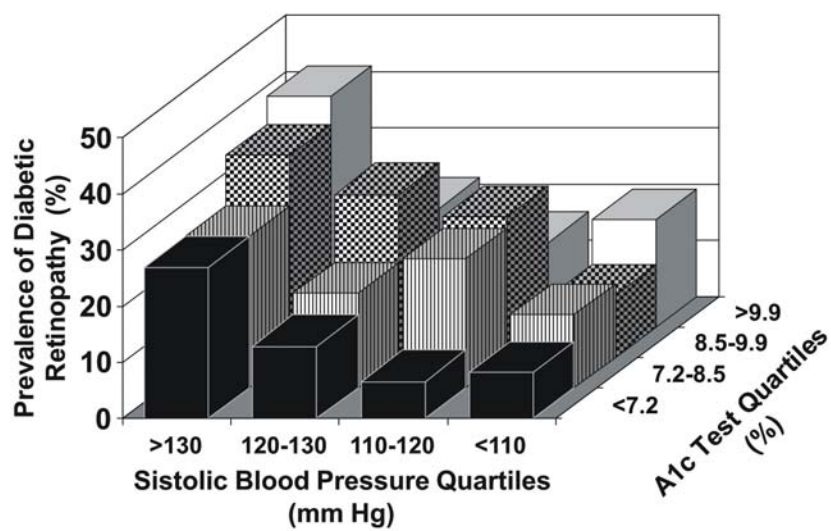


Figure 1

Figure 2. Prevalence of advanced diabetic retinopathy and number of risk factors present (hypertension, diabetic nephropathy, smoking habit, A1C test >8.7% and diabetes mellitus duration >17 years)

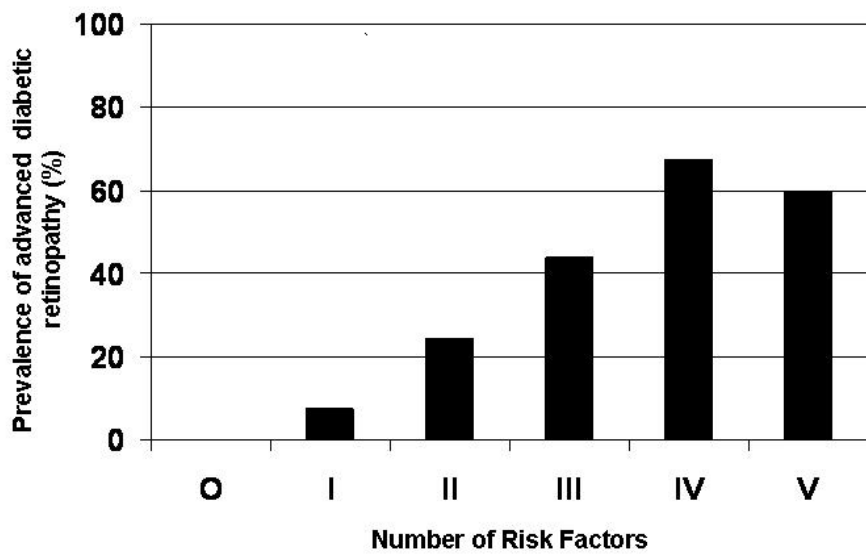


Figure 2

ARTIGO 4

CATARACT AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS*

Jorge Freitas Esteves M.D.^{1,2}, Melissa Manfroi Dal Pizzol, M.D.¹, Caio Augusto Scococo¹, Murilo Felix Roggia, M.D.¹, Stéfano Blessmann Milano^{1,2}, Jairo André Amaral Guarienti², Ticiana C. Rodrigues, M.D.^{1,3}, Luis Henrique Canani, M.D.^{1,3}

Running title: Cataract and type 1 diabetes

1. Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
3. Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Declaration of Competing Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Grants support. This work was supported by grants from Fundação de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (FIPE HCPA), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Apoio Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

*Diabetes Res Clin Pract. 2008 Dec;82(3):324-8. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18926582 [PubMed - in process].

ABSTRACT

Aims: To evaluate the prevalence of cataract and the possible factors associated with type 1 diabetes mellitus (DM) in young subjects. **Methods:** 293 patients were evaluated. The association of cataract with diabetic retinopathy (DR), retinal laser treatment, hypertension, body mass index, peripheral neuropathy, lipid profile, glycemic control, serum creatinine and albuminuria was evaluated. **Results:** Cataract was present in 19.8% (n=58) of the sample. Patients with cataracts were older, had a higher frequency of history of retina photocoagulation treatment, higher serum creatinine values and higher prevalence of arterial hypertension. There was a progressive increase in cataract frequency according to the number of risk factors, starting to rise with two or more ($p < 0.001$). In logistic regression model cataract was associated with mild/moderate DR (OR 4.28 95%CI 1.63–11.29), severe DR (OR 4.07 95%CI 1.63–10.23) and macroalbuminuria (OR 2.34 95%CI 1.06–5.16). **Conclusion:** These data indicate a high prevalence of cataract in subjects with type 1 DM attending a general hospital in Southern Brazil and suggest that the more severe the disease process the greater the risk of having this diabetic complication. Cataract should be suspected in young patients with two or more risk factors.

Key words: cataract, diabetic retinopathy, diabetes mellitus type 1

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the major causes of increased sight loss. Cataract, considered a chronic complication of DM, is a reversible cause of visual impairment that can affect individuals at all ages [1, 2]. Chronic hyperglycemia and DM duration are considered the major risk factors for this diabetic complication [3-5]. Most of the data about cataract in diabetic subjects come from individuals with type 2 DM. In patients with type 2 DM the evaluation of DM duration is difficult, since there can be a long period of asymptomatic disease [6]. Besides, other factors such as old age, arterial hypertension and other co-morbidities, could make it difficult to evaluate the independence of factors associated with the presence of cataract. Patients with type 1 DM are younger than those with type 2, but the presence of cataracts among these individuals could have an enormous effect on their quality of life and productivity.

Cataract affects from 1% to 27% of type 1 patients from different populations [2], and the average ten-year cumulative incidence of cataract surgery according to a study is 8.5% [2]. It has been described at the onset of type 1 DM, even among children and adolescents [2]. However, this is considered a rare complication of type 1 DM in industrialized countries [2]. There is no report of the prevalence of this complication among Brazilian type 1 diabetic subjects. The aim of this study was to evaluate the prevalence of this diabetic complication and the possible factors associated with it in a sample of young subjects with type 1 DM attending a general hospital in Southern Brazil.

Material and methods

Research design

This is a cross-sectional study of out-patients with type 1 DM treated at a general hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil), between July 2003 and August 2006. Subjects >40 years old, or who had a prior history of uveitis, ocular trauma or previous eye surgery for other cause than cataract, such as vitrectomy, were not included.

Subjects

Patients with type 1 DM attending the Endocrine out-patient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre referred to the Ophthalmology Clinic. All patients are part of a larger study that aims at the evaluation of diabetic eye complications. The criteria for referring the patients was current age greater than 18 years old and type 1 DM for five years or more. Type 1 DM was defined based on DM diagnosis before 40 years, at least one episode of diabetic ketoacidosis and/or ketonemia and requiring insulin therapy within 1 year of diagnosis of DM [7].

Eye Examination

Eye examination included a visual acuity test (logMAR notation), refraction, tonometry and biomicroscopy of the anterior and posterior segments. Cataract was diagnosed based on the Lens Opacities Classification System II (LOCSII) criteria [8] and any grade of lens opacity was classified as the patient having cataract.

Diabetic retinopathy (DR) was recorded at the time of ophthalmologic assessment, by fundoscopy through dilated pupils by the same observer (JFE), and the severity was quantified using the scale developed by the Global Diabetic Retinopathy Group [9]. The first level was “absent DR”, with no fundus abnormalities; the second level was “mild non proliferative diabetic retinopathy (NPDR)”, which

included microaneurysms only; the third was “moderate NPDR”, including more than just microaneurysms, but less than severe NPDR; the fourth was “severe NPDR”, which included any of the following: >20 intraretinal hemorrhages in each of 4 quadrants, definite venous beading in 2+ quadrants, prominent intraretinal microvascular abnormalities in 1+ quadrant, and no signs of proliferative DR; and the fifth level was “proliferative DR” (PDR), which includes eyes with one or more of the following: definite neovascularization or vitreous/preretinal hemorrhage [10]. The DR classification was based on the most severe degree of retinopathy in the worst eye affected. We have previously described an excellent agreement of DR classification (95.3%) carried out by different trained ophthalmologists from our group [11]. Therefore, in the present study only one observer, not aware of the patients’ clinical data, classified all the subjects. For the purpose of the present study the DR groups were grouped in three categories: normal (absent DR), mild/moderate (non proliferative mild and moderate DR) and severe (non proliferative severe and proliferative DR).

Clinically significant macular edema (CSME) was evaluated upon dilated ophthalmoscopy, using slit-lamp biomicroscopy in a subset of patients. CSME was defined as one or more of the following: any retinal thickening within 500 μm of the center of the macula, with or without loss of retinal transparency; hard exudates associated with retinal thickening within 500 μm of the center of the macula; or one disc area of thickening within one disc diameter of the center of the macula [12, 13].

Clinical evaluation

Clinical evaluation was performed at the time of ophthalmologic examination as previously described [11, 14]. Briefly, all patients answered a standard questionnaire and underwent physical examination and laboratory tests. They were

weighed in light outdoor clothes without shoes, and height was recorded. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kilograms)/height²(meters). Waist circumference was measured in a horizontal plane, midway between the inferior margin of the ribs and the superior border of the iliac crest. Sitting blood pressure was measured twice on the right arm to the nearest 2 mm Hg after a 10-min rest using a standard mercury sphygmomanometer (phases I and V of Korotkoff's sounds). Distal sensory neuropathy (DSN) was diagnosed by abnormal results on Achilles tendon reflexes, and vibration or sensory perception by a 10-g Semmes-Weinstein monofilament at the hallux on each foot. Subjects who smoke one or more cigarettes/day were classified as current smokers. Those that had smoked in the past and had stopped for more than one year were classified as former smokers.

Proteinuric diabetic nephropathy (PDN) was defined based on urinary albumin excretion (UAE). UAE was measured in sterile spot urine by turbidimetric immunoassay on at least two occasions in patients without end-stage renal disease (ESRD); values below 17 mg/l were normal, between 17-174 mg/l microalbuminuria and >174 mg/dl macroalbuminuria [15]. Patients with ESRD did not have UAE measured and they were included in the macroalbuminuric group.

Laboratory methods

Laboratory evaluations consisted of measuring HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), lipid profile, serum creatinine and UAE. FPG was determined by enzymatic colorimetric assay (through glucose oxidase enzyme). HbA1c was measured by high-performance liquid chromatography system (reference range 4.7 – 6.0%; Merck-Hitachi 9100, Merck, Darmstadt, Germany). Fasting plasma glucose was measured by the glucose-peroxidase colorimetric enzymatic method (Biodiagnostica). Creatinine was measured by the Jaffé method and serum total cholesterol and

triglycerides were measured by enzymatic-colorimetric methods (Merck Diagnostica, Darmstadt, Germany; Boeringher Mannheim, Buenos Aires, Argentina), HDL cholesterol by homogeneous direct method (autoanalyzer, ADVIA 1650). LDL cholesterol was calculated using the Friedewald formula.

The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all patients.

Statistical analysis

In univariate analysis the Chi-square test and the Student t test were used. Logistic regression analyses were performed with cataract as the dependent variable, and all variables associated with the presence of cataract in the univariate analysis included as independent variables. Due to a high interaction of the chronic diabetic complications (DN, DR and DSN), a logistic model was built with each complication as a dependent variable. A P value of 5% was considered significant. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation. Variables with a non normal distribution (albuminuria and triglycerides) were presented as median and range. Categorical data were presented as absolute numbers and percentages.

Results

A total of 293 subjects were included (males = 53.9%). The mean age was 28.2 ± 6.7 years and the mean DM duration was 13.8 ± 7.1 years. Cataract was present in 19.8% (n = 58) of the sample. It was bilateral 95% (n = 55) of the time.

Patients with cataracts were older, had a higher frequency of history of retina photocoagulation treatment and had a higher prevalence of arterial hypertension than those without cataract (Table 1). Systolic blood pressure did not attain traditional statistical significance. DM duration, gender and ethnic distribution were similar between groups. Systolic blood pressure was slightly higher among those

with cataract but did not reach traditional statistical significance ($P = 0.053$). Diastolic blood pressure, BMI, daily insulin dose and the proportion of subjects with MECS was similar among groups.

The glycemic control and lipid profile were similar between groups (Table 2). Those with cataracts had higher serum creatinine values.

The association of cataract with diabetic microvascular complications is described in Table 3. Subjects with mild DR had cataract 3.82 times more often (95% CI 1.68-8.68). This odds ratio (OR) was similar (3.88) among those with severe forms of DR. Microalbuminuria was not associated with cataract, but macroalbuminuria was (OR 2.52 95% CI 1.26 – 5.03).

Figure 1 shows the frequency of cataract according to the number of diabetic risk factors (DR, macroalbuminuria, arterial hypertension and laser treatment). There was a progressive increase in cataract frequency, starting to rise with two or more risk factors (P for trend <0.001).

Logistic multivariate models were built with cataract as the dependent variable to evaluate the association of cataract with each diabetic complication controlled for other risk factors. Cataract remained associated with mild/moderate DR (OR 4.28 95% CI 1.63 – 11.29) and severe DR (OR 4.07 95% CI 1.63 – 10.23) after controlling for age, serum creatinine and presence of arterial hypertension. Similar results were found replacing DR by prior retina laser therapy (data not shown). In the PDN model, microalbuminuria was not associated with cataract (OR 1.02 95% CI 0.37 – 2.78) but macroalbuminuria was (OR 2.34 95% CI 1.06 – 5.16) after controlling for age and hypertension. Hypertension was not independently associated with cataract in any of the logistic analyses described above. In a model

with age, DR, PDN and hypertension as independent variables, only DR remained associated with cataract, showing it to be the strongest association.

Discussion

To the best of our knowledge, non-congenital cataract below the age of 40 without previous history of trauma or uveitis is extremely rare. In the present study we demonstrated that cataract is prevalent in young individuals with type 1 DM. Cataract was associated with the presence of other diabetic complications and risk factors, such as DR and PDN. Other traditional risk factors such as age and hypertension were also associated with cataract.

There was also a progressive increase in the prevalence of cataract with the clustering of the diabetic complications and hypertension, going from 5% among those without complications to more than 30% among those with three or four conditions. This prevalence is similar to that previously described by Klein et al. among subjects with type 1 DM older than 45 years [3]. Among all complications, DR had the strongest association with cataract. The DR and cataract association is in accordance with other studies of type 1 DM [3, 4], but none of them evaluated all chronic complications.

Arterial hypertension was associated with cataract in the univariate analysis, but not in the logistic analysis when DR or PDR were introduced. This could be due to colinearity since hypertension is a major risk factor for most vascular diabetic complications. Systolic blood pressure has been described as associated with the rate of cataract surgery in type 1 DM, but not diastolic blood pressure [3]. The same group showed that blood pressure values are associated with DR and the progression of DR to more severe stages [16]. From these studies, it is not clear whether the association of blood pressure and cataract is independent of the presence of DR.

A major risk factor for all diabetic complications is metabolic control [3-5]. In the present study we were not able to show an association between fasting plasma glucose or HbA1c and cataract. This could be due the cross-sectional design of our study. Since cataract was associated with many other diabetic vascular complications, we could assume that the subjects were more aware of the importance of keeping good metabolic control.

Other vascular risk factors such as obesity, dyslipidemia or smoking habits were not different between groups. Considering obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) or overweight (BMI ≥ 27 kg/m²), no association with cataract was observed either (data not shown). Recently, we observed an effect of smoking habit on CSME in type 1 DM subjects [17]. However, no association was observed with cataract in the present study, suggesting different risk factors for the two diabetic complications.

Another aspect that could be considered was the fact that no aphacic or pseudophacic eyes were present in this project. This could be due to the young age included or it could be due to selection bias. This means that subjects with defined cataract could have already been diagnosed and followed elsewhere and not referred to our unit. If this happened, this would decrease the actual prevalence of cataract in this group of subjects.

In summary, these data indicate a high prevalence of cataract in subjects with type 1 DM attending a general hospital in Southern Brazil and suggest that the more severe the disease process the greater the risks of having this diabetic complication. Cataract should be suspected even in young patients with two or more risk factors.

References

1. A. Falck, L. Laatikainen. Diabetic cataract in children. *Acta Ophthalmol Scand* 76 (1998) 238-240.
2. A. J. Bron, H. Cheng. Cataract and retinopathy: screening for treatable retinopathy. *Clin Endocrinol Metab* 15 (1986) 971-999.
3. B. E. Klein, R. Klein, S. E. Moss. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 119 (1995) 295-300.
4. S. Kato, A. Shiokawa, H. Fukushima, et al. Glycemic control and lens transparency in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 131 (2001) 301-304.
5. A. Di Benedetto, P. Aragona, G. Romano, et al. Age and metabolic control influence lens opacity in type I, insulin-dependent diabetic patients. *J Diabetes Complications* 13 (1999) 159-162.
6. M. I. Harris. Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Clin Invest Med* 18 (1995) 231-239.
7. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Org; 1985.
8. L. T. Chylack, Jr., M. C. Leske, D. McCarthy, et al. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Arch Ophthalmol* 107 (1989) 991-997.
9. C. P. Wilkinson, F. L. Ferris, 3rd, R. E. Klein, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110 (2003) 1677-1682.
10. The Diabetic Retinopathy Study Research Group: a modification of the Arlie House classification of Diabetic retinopathy (DRS report no. 7). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 (1981) 210-226.
11. M. C. Boelter, J. L. Gross, L. H. Canani, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 39 (2006) 1033-1039.
12. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 103 (1985) 1796-1806.
13. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98 (1991) 786-806.

14. L. H. Canani, F. Gerchman, J. L. Gross. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21 (1998) 1545-1550.
15. J. L. Gross, M. J. de Azevedo, S. P. Silveiro, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 28 (2005) 164-176.
16. R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss, K. J. Cruickshanks. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105 (1998) 1801-1815.
17. K. K. Kramer, M. J. de Azevedo, T. Costa Rodrigues, L.H. Canani, J. F. Esteves. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* ahead of print (2008).

Table 1. Clinical characteristic according the presence of cataract

	Cataract		P
	Absent (n = 235)	Present (n = 58)	
Age (years)	27.8 ± 6.6	30.0 ± 6.8	0.025
Diabetes duration (years)	13.5 ± 6.9	15.0 ± 7.9	0.151
Male sex – n (%)	132 (56.2)	27 (46.5)	0.238
Whites – n (%)	201 (85.5)	51 (87.9)	0.795
Current smokers - n (%)	159 (67.6)	33 (56.9)	0.167
Previous photocoagulation – n (%)	46 (19.6)	27 (46.5)	<0.001
Arterial hypertension – n (%)	71 (30.2)	27 (46.6)	0.027
Systolic blood pressure (mmHg)	120.3 ± 17.9	125.6 ± 21.4	0.053
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.3 ± 12.5	79.4 ± 11.3	0.541
Body mass index (kg/m ²)	23.94 ± 3.71	24.53 ± 3.29	0.280
Insulin dose (U/kg/day)	0.73 ± 0.28	0.74 ± 0.33	0.814
CSME – n (%)	15 (6.4)	5 (10.3%)	0.455

Data expressed as mean ± Standard deviation or number of cases (%).
CSME = clinically significant macular edema.

Table 2. Laboratory characteristics according the presence of cataract

	Cataract		P
	Absent (n = 235)	Present (n = 58)	
Fasting plasma glucose (mg/dl)	186.1 ± 111.0	188.5 ± 113.0	0.883
HbA1c (%)	8.72 ± 2.06	8.60 ± 2.02	0.690
Total cholesterol (mg/dl)	178.3 ± 47.8	186.1 ± 60.5	0.293
HDL cholesterol (mg/dl)	56.8 ± 16.2	59.1 ± 19.6	0.354
LDL cholesterol (mg/dl)	102.4 ± 39.8	104.4 ± 54.2	0.751
Triglycerides (mg/dl)*	82 (25-900)	90 (32-555)	0.081
Serum creatinine (mg/dl)*	1.0 (0.4-10.6)	1.2 (0.6-13.5)	0.001
Albuminuria (mg/l)*	11.1 (0.5-7110)	14.1 (1.5-9477)	0.183

Data expressed as mean ± Standard deviation, median (range).

* Statistic performed on log-transformed data.

Table 3. Diabetic chronic complications and cataract

Diabetic Complication	Cataract		
	OR	95% CI	P
Retinopathy			
None	1		
Mild	3.82	1.68-8.68	<0.001
Severe	3.88	1.91-7.64	<0.001
Any Retinopathy	3.81	2.01-7.27	<0.001
Nephropathy			
Normoalbuminuria	1		
Microalbuminuria	1.01	0.42-2.90	0.845
Macroalbuminuria/ESDR	2.52	1.26-5.03	0.007
Distal sensory neuropathy			
No	1		
Yes	2.00	0.92-4.38	0.077

ARTIGO 5

SMOKING HABIT IS ASSOCIATED WITH DIABETIC MACULAR EDEMA IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS PATIENTS*

Caroline Kaercher Kramer, Mirela Jobim de Azevedo, Ticiano da Costa Rodrigues,
Luís Henrique Canani, Jorge Esteves

Endocrine Division

Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

E-mail address: ckkramer@terra.com.br

* J Diabetes Complications. 2008 Nov-Dec;22(6):430. Epub 2008 Mar 21. No abstract available.
PMID: 18358750 [PubMed - in process]

Diabetic macular edema (DME) affects up to 29% of patients with diabetic retinopathy (DR) and is the most frequent cause of visual impairment in these patients (Klein, Klein, Moss, Davis, & DeMets, 1984). However, risk factors for DME have not been fully established. Recently, Romero et al. (2007) prospectively studied 112 type 1 diabetes mellitus (DM) patients (age 39.9 ± 10.5 years; DM duration 23.4 ± 7.5 years; 48.2% males) to evaluate risk factors for DME. After 15 years, the incidence of DME was 20.5%. In logistic multivariate regression models, adjusted for gender and age, A1c test and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, arterial hypertension, macroangiopathy, severity of retinopathy, and macroalbuminuria were the recognized risk factors for DME. In a cross-sectional study, we evaluated 224 Type 1 DM patients aged 33.3 ± 13.9 years, with 16.5 ± 9.6 years of DM duration (105 males) regularly attending the DM outpatient clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. A complete clinical evaluation was performed as previously described (Leitão et al., 2007). DME was defined as one or more of the following: any retinal thickening within 500 μm of the center of the macula, with or without loss of retinal transparency; hard exudates associated with retinal thickening within 500 μm of the center of the macula; or one disc area of thickening within one disc diameter of the center of the macula (ETDRS, 1985). Twenty-four percent of the patients had nonproliferative DR (mild, $n=38$; moderate, $n=9$; severe, $n=7$), and 20.7 % ($n=46$) proliferative DR. The prevalence of DME was 9.4% ($n=21$). In univariate analysis, patients with DME had higher levels of urinary albumin excretion (UAE) [26.2 mg/dl (0.1–1105) vs. 8.7 (0.1– 71110), $P=.049$] than those without it. DM duration, body mass index, blood pressure levels, glycemic (A1c test) and lipid profile (total, LDL, and high-density lipoprotein cholesterol and

triglycerides) did not differ between groups. Current or former smoking habit (50% vs. 25%; $P=.034$) and diabetic nephropathy (micro- and macroalbuminuria) (58.8% vs. 29.5%; $P=.026$) were more frequent in patients with than those without DME. The severity of DR was also associated with DME (P for trend $.027$). In logistic multivariate regression analysis, with the presence of DME as the dependent variable and DM duration, smoking habit, systolic blood pressure, A1c test, and UAE as independent ones, only the smoking habit was associated with DME (OR 2.02, 95%CI 1.01–4.00; $P=.04$). Differences between our results and those of Romero et al., besides study design, could be explained by the younger age and shorter DM duration of our patients: a difference of about 6 years of age [6.6 years (95% CI 3.6–9.5; $P<.0001$)] and of 7 years of DM duration [6.9 years (95% CI 4.7–8.9; $P<.0001$)]. The present data demonstrated that, besides glycemic, lipid, and blood pressure control, the smoking habit, a nontraditional DME risk factor, should also be taken into account in order to prevent it. To our knowledge, this is the first report of this association.

References

Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91, 1464–1474.

Romero, P., Baget, M., Mendez, I., Fernandez, J., Salvat, M., & Martinez, I. (2007). Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 21, 172–180.

Leitão, C. B., Canani, L. H., Kramer, C. K., Boza, J. C., Pinotti, A. F., & Gross, J. L. (2007). Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30, 1255–1260.

Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Archives of Ophthalmology*, 103, 1796–1806.