

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

HOMEOSTASE PRESSÓRICA E RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM DIABETE MELITO TIPO 1 NORMOTENSOS E
NORMOALBUMINÚRICOS

TICIANA DA COSTA RODRIGUES

Porto Alegre, 2006

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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

HOMEOSTASE PRESSÓRICA E RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM DIABETE MELITO TIPO 1 NORMOTENSOS E
NORMOALBUMINÚRICOS

TICIANA DA COSTA RODRIGUES

Orientadores: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Profa.Dra. Miriam Pecis

Porto Alegre, 2006

DEDICATÓRIA

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, por acreditar na minha capacidade profissional, pela participação ativa na redação deste trabalho e entusiasmo constante, modelo de clínico e pesquisador; e Profa. Dra. Miriam Pecis pela disponibilidade a qualquer tempo, carinho, exemplo de atenção à família e dedicação ao trabalho.

À Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo pela atenção e auxílio prestados durante a realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Mauro Czepielewski pela amizade e ensinamentos durante o período de residência.

Aos meus colegas e amigos de residência, Cristiane Leitão, Fernando Gerchman, Eduardo Camargo, Jorge Maraschin e Fábio Copette pelos momentos de agradável convivência.

Aos alunos de iniciação científica Vinícius e Aline pela ajuda com a coleta dos dados.

À minha irmã Tanara pelo amor e apoio em todos os momentos

Aos meus pais, Aura e Cláudio por terem propiciado desde sempre um ambiente familiar de amor e carinho, pelo apoio em minhas decisões pessoais e profissionais.

SUMÁRIO

Agradecimentos	iv
Lista de Tabelas	viii
Lista de Abreviaturas	ix

Capítulo 1

INTRODUÇÃO:

Homeostase pressórica e complicações microvasculares

Resumo	11
Abstract.....	12
1. Introdução	13
2. HAS estabelecida e complicações microvasculares	15
2.1 Nefropatia diabética	15
2.2 Retinopatia Diabética	17
3. MAPA	20
4. Conclusões	23
5. Referências Bibliográficas	25

Capítulo 2

**Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Progression of Retinopathy in Normotensive,
Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients: A 6-Year Follow-up Study**

Abstract	39
Introduction	41
Research design and methods	42
Results	44
Conclusions	46
References	49
Considerações finais	57

LISTA DE TABELAS**Capítulo 2**

Table 1.	Characteristics of 44 patients with type 1 diabetes.....	42
Table 2.	Baseline characteristics of type 1 diabetic patients in terms of the development or progression of retinopathy	43
Table 3.	Ambulatory blood pressure parameters of 44 patients with type 1 diabetes in terms of the development or progression of retinopathy....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ABP	<i>Ambulatory blood pressure</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
⁵¹Cr-EDTA	<i>Cromiun-ethylenediaminetetraacetic</i>
DM	Diabete melito
DM 1	Diabete melito tipo 1
DM 2	Diabete melito tipo 2
DN	<i>Diabetic Nephropathy</i>
DR	<i>Diabetic Retinopathy</i>
EUA	Excreção urinária de albumina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
N/D	Night/day
ND	Nefropatia diabética
NPDR	<i>Non-proliferative diabetic retinopathy</i>
PA	Pressão arterial
PDR	<i>Proliferative diabetic retinopathy</i>
RD	Retinopatia diabética
RDNP	Retinopatia diabética não-proliferativa
RDP	Retinopatia diabética proliferativa

RR	Risco relativo
SD	<i>Standard deviation</i>
SRA	Sistema renina angiotensina
UAER	<i>Urinary albumin excretion rate</i>

HOMEOSTASE PRESSÓRICA E COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES EM PACIENTES DIABÉTICOS

título abreviado: homeostase pressórica e diabetes melito

Ticiania da Costa Rodrigues¹

Miriam Pecis¹

Mirela Jobim de Azevedo¹

Jorge Luiz Gross¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência

Jorge L. Gross, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: jorgegross@terra.com.br

Fone: + 55 51 21018127 Fax: + 55 51 2101 8777.

Resumo

A retinopatia e a nefropatia estão entre as mais prevalentes e incapacitantes complicações secundárias a dano microvascular no diabetes melito. A gravidade da hiperglicemia e a presença de hipertensão arterial sistêmica estão entre os principais fatores de risco para essas complicações.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) permitiu uma melhor compreensão dos padrões de variação da pressão arterial em pacientes diabéticos. Vem se acumulando evidências de que pacientes com diabetes podem apresentar padrões alterados da homeostase pressórica durante as 24h. Mesmo pequenas alterações da homeostase pressórica podem estar implicadas no aumento de risco de complicações microvasculares, incluindo pacientes considerados normotensos na avaliação da pressão arterial por aferição em consultório.

Essas alterações pressóricas associadas à hiperglicemia, podem produzir perda da auto-regulação dos vasos retinianos, acelerando ou agravando a retinopatia diabética.

Provavelmente a MAPA poderá se tornar um instrumento de avaliação clínica útil em pacientes diabéticos normotensos, auxiliando no processo de identificação precoce de pacientes em risco de desenvolvimento de complicações microangiopáticas.

O objetivo desse artigo é fornecer uma revisão atualizada e orientada para a clínica sobre homeostase pressórica e diabetes.

Descritores: diabetes melito; nefropatia diabética; retinopatia diabética; pressão arterial

Abstract

The retinopathy and nephropathy are among the most prevalent and disabling complications secondary to microvascular damage on diabetes mellitus. The severity of hyperglycaemia and the presence of arterial systemic hypertension are among the main risk factors for this complications.

The ambulatory blood pressure (ABP) provided a better understanding of patterns of blood pressure in diabetic patients. There is a growing number of evidence relating diabetic patients with abnormal 24h blood pressure patterns. Even subtle modifications of these patterns, frequently shown by patients diagnosed as normotensives on office blood pressure measurings, may be implicated on an increased risk of microvascular complications.

Hyperglycaemia and these abnormal pressure patterns appear to have a synergistic effect on promoting and aggravating diabetic retinopathy. Impairment of the normal retinal autoregulation is one of the implicated physiopathological mechanisms.

Probably, ABP may be useful on predicting an increased risk of microvascular complications on diabetic normotensive patients.

The objective of this paper is to provide an updated and clinically oriented review on blood pressure homeostasis and diabetes.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic nephropathy;diabetic retinophaty; ambulatory blood pressure

1. INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma doença crônica que pode determinar o aparecimento de complicações, macrovasculares (aterosclerose acelerada), microvasculares e as relacionadas ao sistema nervoso periférico. Em um estudo transversal em pacientes oriundos de 3 centros médicos do Rio Grande do Sul (1), observou-se uma prevalência de aproximadamente 35% de cardiopatia isquêmica e de doença vascular periférica. Entre as complicações microvasculares, 37% tinham nefropatia diabética (ND) e 48% retinopatia diabética (RD). A neuropatia diabética estava presente em 36 % dos pacientes.

A ND e a RD são complicações microvasculares importantes, tanto pela elevada prevalência como também pelo potencial incapacitante.

A ND é responsável por 40% dos novos casos de insuficiência renal terminal nos Estados Unidos (2) e está associada a aumento na mortalidade cardiovascular (3). No Rio Grande do Sul, 26% dos casos admitidos em programas de diálise têm a doença renal atribuída ao DM (4). Aproximadamente 40% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM 1) ou diabetes melito tipo 2 (DM 2) desenvolvem ND (2). A ND tem sido classificada de acordo com os níveis de excreção urinária de albumina (EUA) em microalbuminúria ou nefropatia incipiente (EUA de 20 µg/min a 199 µg/min) e macroalbuminúria ou nefropatia clínica (EUA \geq 200 µg/min). Embora a microalbuminúria seja considerada um fator de risco para a nefropatia clínica, até 30 % dos pacientes podem regredir para a normoalbuminúria e apenas 30-45% dos pacientes com microalbuminúria progridem para a nefropatia clínica em 10 anos (5).

A RD é a causa mais freqüente de novos casos de perda visual entre adultos dos 20 aos 74 anos de idade. Durante as duas primeiras décadas após o diagnóstico de DM, quase todos os pacientes com DM 1 e aproximadamente 60% dos pacientes com DM 2

desenvolverão algum grau de RD (6). No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho (7) e por 4,6% das deficiências visuais (8). A RD progride desde anormalidades não-proliferativas leves, caracterizadas por aumento da permeabilidade vascular, formas não-proliferativas moderadas e graves, caracterizadas por estreitamento e oclusão vascular, à RD proliferativa (RDP) caracterizada por crescimento de novos vasos sangüíneos na retina e superfície posterior do vítreo (6).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares são a hiperglicemia sustentada e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (9,10). A dislipidemia, a presença de resistência insulínica e fatores genéticos podem também ter um papel contribuinte.

O tratamento dos múltiplos fatores de risco diminuiu a progressão das complicações microangiopáticas em uma coorte de pacientes diabéticos tipo 2 com microalbuminúria (11). Apesar desta multi-intervenção, uma proporção significativa destes pacientes ainda progride para estágios avançados. Portanto, outras estratégias de tratamento são ainda necessárias ou deve ser realizada a intervenção em estágios mais precoces da doença.

A HAS estabelecida é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares. Estudos observacionais demonstraram que a HAS estava precocemente associada a estas complicações (12-16).

Recentemente, vem se acumulando evidências de que níveis ainda normais de PA, mas no limite superior da normalidade, poderiam se constituir em fator de risco para as complicações microangiopáticas. Portanto, o tratamento destes níveis elevados, porém normais, poderia evitar o desenvolvimento destas complicações.

O objetivo do presente trabalho é revisar sobre a importância da HAS no desenvolvimento das complicações microvasculares e o papel das alterações da homeostase pressórica precoces no desenvolvimento da ND e RD.

2. A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESTABELECID E COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

2.1 Nefropatia diabética

Há uma estreita relação entre a presença de ND e HAS. Tradicionalmente, considera-se que a HAS seja secundária à presença de dano renal avançado. No entanto, a proporção de pacientes com HAS já é maior na fase de microalbuminúria, a qual não apresenta diminuição da função renal. Essa observação sugere que alterações da homeostase pressórica favorecem o desenvolvimento de microalbuminúria e que, posteriormente, há um aumento progressivo dos níveis pressóricos em paralelo ao agravamento da lesão renal.

A prevalência de HAS essencial nos pacientes com DM 1 normoalbuminúricos é similar a da população em geral (17). A microalbuminúria usualmente precede as elevações da PA. Quando há a presença de nefropatia, entretanto, a prevalência de HAS pode chegar até 85%. Constata-se que a elevação da PA é precoce nos estágios iniciais de lesão renal (17). Em pacientes com DM2, a prevalência de HAS essencial é maior e frequentemente presente já ao diagnóstico do DM (18). Aos 45 anos de idade, 40% dos pacientes com DM 2 são hipertensos. Essa prevalência aumenta para 60% nos diabéticos com 75 anos de idade (19).

Os resultados do *UKPDS* (United Kingdom Prospective Diabetes Study) apóiam a constatação de que o tratamento intensivo da HAS em pacientes com DM 2 e normoalbuminúria reduz o risco de desfechos microvasculares. Também nesse estudo, observou-se que para cada redução de 10 mm Hg na PA sistólica havia uma redução de 29% no risco de desenvolvimento de microalbuminúria (10).

Nos pacientes diabéticos microalbuminúricos, numerosos estudos têm demonstrado que o tratamento da HAS, independente do agente anti-hipertensivo usado, produz um efeito benéfico na albuminúria e na progressão para estágios mais avançados da ND (20). Já em pacientes proteinúricos, vários estudos têm demonstrado que o tratamento rigoroso da HAS reduz a albuminúria e a queda da filtração glomerular (21-23).

Reuniões de consenso (24) definiram os valores <130/80 mm Hg como níveis ideais de PA. Esses níveis devem ser atingidos em pacientes diabéticos em geral. Em pacientes diabéticos com proteinúria >1g/dia e insuficiência renal (níveis de creatinina sérica maiores que 1,2 mg/dL em mulheres e maiores que 1,4 mg/dL em homens) níveis de PA <125/75 mm Hg devem ser perseguidos como alvos (25).

Os valores <130 mm Hg de PA sistólica foram definidos a partir do estudo ABCD (*The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial*) (26). Esse estudo avaliou 470 pacientes diabéticos hipertensos, evidenciou que níveis de PA sistólica de aproximadamente 130 mm Hg, promoveram a estabilização da função renal e redução de mortalidade. Os valores PA diastólica <80 mm Hg foram definidos a partir de estudos como o HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) (27) que avaliou 18.790 pacientes, dos quais 1.501 eram pacientes diabéticos, e evidenciou que níveis de PA diastólica próximos a 80 mm Hg reduziram o risco de evento cardiovascular.

O bloqueio do sistema renina angiotensina (SRA) confere um benefício adicional na melhora da função renal, que parece ser independente da redução da PA (28). Recentemente, o uso de medicações que fazem um duplo bloqueio do SRA, parece ter um efeito nefroprotetor adicional, independente da PA, tanto em pacientes com DM 1 quanto em DM 2 (29,30).

2.2 Retinopatia Diabética

Os maiores determinantes do início e progressão da RD são o tempo de duração do DM e o controle glicêmico mantido durante os anos de evolução da doença (9, 31,32).

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de RD também têm sido identificados em estudos transversais e prospectivos: PA, EUA, fumo, dislipidemia, obesidade e peptídeo C (33,34,35).

A hipóxia tecidual, acompanhada da perda da auto-regulação dos vasos retinianos, é o fator desencadeante da RD. A hiperglicemia está associada a outros possíveis fatores causais como dano celular mediado por alterações no metabolismo da aldose-redutase, fatores vaso-proliferativos produzidos pela retina (“*vascular endothelial growth factor*” *VEGF*), hormônio de crescimento, anormalidades eritrocitárias, plaquetárias e na viscosidade sanguínea (8).

A HAS parece desempenhar um papel importante na patogênese da RD (36). Em pacientes portadores de DM existe hiperperfusão do leito capilar em vários tecidos. O aumento da PA aumenta a pressão intraluminal piorando o extravasamento da rede vascular, favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio e sua deposição na membrana basal do capilar. Desta forma desenvolve-se um estado de dano

vascular e isquemia retiniana e, conseqüentemente um aumento do risco de aparecimento e progressão da RD (37).

Evidências de estudos epidemiológicos transversais e prospectivos demonstram que a elevação da PA tem um efeito agravante no desenvolvimento e na progressão da RD. A variabilidade dos resultados é grande, há estudos que mostram associação da PA sistólica no desenvolvimento da RD (15,38,39) e outros apenas associação com a PA diastólica (40-42). Esses vários desfechos podem estar relacionados às limitações e imprecisões inerentes aos estudos transversais, incluindo vieses de seleção e a pressuposição de que a exposição do paciente à elevação da PA é constante (43).

O *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy* (WESDR) demonstrou que pacientes com DM tinham prevalência de RD de 17% na avaliação inicial e uma incidência de 25% após 10 anos (40). HAS foi correlacionada com a duração do DM, nível de glico-hemoglobina, presença de proteinúria e com o sexo masculino. Nesse mesmo estudo, após 14 anos de seguimento foi estimado que a hipertensão arterial sistólica e a hipertensão arterial diastólica estavam relacionadas com a progressão e gravidade da RD e também com o desenvolvimento de RDP e edema macular. Outro estudo prospectivo com duração de 4 anos (37), avaliou pacientes com DM 1 com 23 anos de duração de doença, observou que valores de PA diastólica maiores ou iguais a 70 mm Hg já representavam risco de desenvolvimento de RD.

Outros autores também observaram que a PA diastólica seria um fator de risco para a RD em pacientes com DM 1, foi demonstrado que para cada aumento de 10 mm Hg na PA diastólica, houve aumento de 24% no risco de progressão de RD. Nesse estudo não foi observado qualquer relação da PA sistólica com a RD (44).

Um estudo transversal realizado em pacientes com DM 2 (45) demonstrou que valores de PA sistólica maiores ou iguais a 140 mm Hg foram associadas a maior prevalência e gravidade da RD, mesmo quando ajustados para duração do DM, controle metabólico e função renal.

O *UKPDS* (46) mostrou redução de complicações microvasculares com o tratamento intensivo da PA, com diminuição de 34% para a progressão de RD e de 47% no risco de deteriorização visual.

O uso de lisinopril (47) em pacientes com DM 1 normotensos, normoalbuminúricos ou microalbuminúricos reduziu 50% o risco de progressão de RD e 80% o risco de desenvolvimento de RDP (47). Esses resultados foram atribuídos ao efeito inibitório do SRA dos vasos retinianos, mas como houve uma redução de 3 mm Hg na PA sistólica, o efeito protetor do lisinopril poderia ser devido também a um efeito anti-hipertensivo em pacientes com HAS não diagnosticada. Neste mesmo sentido estudos como HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) (48) e ABCD (49) também incluíram RD entre seus desfechos secundários e não evidenciaram efeito benéfico dos inibidores da enzima conversora da angiotensina sobre o curso da RD.

Deve ser ressaltado que os estudos acima avaliaram a PA com o uso de medidas de consultório, o que poderia ter limitado a interpretação dos seus resultados.

3. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Desde a década de 60, o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA) tem se destacado como método de coleta de informações em tempo integral e durante as atividades habituais do paciente (50). Em pacientes hipertensos não-diabéticos, a MAPA tem-se mostrado superior à medida convencional da PA como fator preditor de doença cardiovascular (51,52) e de morte (52).

Habitualmente, há uma variação da PA durante as 24 h, caracterizada por ser mais baixa pela manhã, subindo progressivamente durante o dia, seguida por uma queda durante a noite até as horas iniciais da manhã (53). Durante o sono, há redução no débito cardíaco e na resistência vascular periférica, decorrente da diminuição da atividade simpática e conseqüente queda de 12 a 20% na PA. A redução da PA noturna se acompanha de bradicardia e ocorrem independentemente do sexo, entre pessoas dos 25 aos 64 anos de idade (53) e foi denominada de descenso noturno. O'Brien e colaboradores (54) introduziram a definição de ausência de descenso noturno da PA para aqueles pacientes que não apresentavam uma redução na pressão arterial de, no mínimo, 10% entre os períodos de vigília e sono.

Vários outros critérios têm sido empregados para definir a ausência do descenso noturno da PA. Os mais utilizados são a redução de, pelo menos 10 mm Hg na PA sistólica e 5 mm Hg na PA diastólica (55,56) assim como uma redução de 10% na pressão arterial média (54). Outro critério proposto é o índice noite/dia para PA sistólica ou diastólica maior que 0,9. Estes critérios foram estabelecidos de forma arbitrária e é necessário que pontos de corte que definam a anormalidade sejam estabelecidos através de estudos prospectivos com desfechos bem definidos (57).

Em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos alterações da homeostase pressórica são mais freqüentes que em pacientes controles sem DM (58,59). Entre os pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, a prevalência da ausência do descenso noturno é de 39% (17). Nos pacientes com DM 1 e com ND, os valores aproximam-se de 70% (60), havendo um maior predomínio de ausência do descenso noturno sistólico (61). Nos pacientes com DM 2, a prevalência de ausência do descenso noturno é de aproximadamente 30% (62). A ausência do descenso noturno da PA está mais freqüentemente associada à neuropatia autonômica e a diferentes graus de ND (60,61,63-69).

Os mecanismos relacionados à ausência de descenso noturno em pacientes diabéticos não estão ainda bem definidos, mas sido associada a hiperfiltração glomerular e aumento do espaço extra-celular (70), a um predomínio da atividade simpática noturna ou ainda a retenção hídrica noturna pela reabsorção de edema periférico em pacientes com ND mais avançada (71).

Em pacientes não diabéticos, vários estudos têm mostrado que a ausência do descenso noturno está associada com maior incidência, gravidade e progressão mais rápida de lesões em órgãos-alvo, como nefropatia hipertensiva, retinopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda e doença cardiovascular (72-76). Entre os pacientes com DM também há evidências de uma associação entre anormalidades da homeostase pressórica e complicações microvasculares (63, 77).

Em pacientes DM 1 normotensos e normoalbuminúricos as alterações do ritmo circadiano da PA estavam associadas a níveis mais elevados de EUA (70). A ausência do descenso noturno pode induzir à perda da redução noturna da albuminúria, particularmente

em pacientes com prejuízo da auto-regulação renal, como já demonstrado em pacientes com DM 1 e ND (78).

Em um estudo realizado por Mogensen e cols, foi observado que pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos possuíam valores de PA sistólica noturna e de PA sistólica de 24 h mais elevados que os controles sem DM (79). Entre os pacientes diabéticos, aqueles que apresentavam níveis de EUA mais elevados possuíam também níveis mais elevados de PA sistólica e PA diastólica de 24 h. Assim pacientes diabéticos com níveis de EUA mais elevados, mas ainda dentro da faixa de normalidade, apresentaram valores pressóricos aumentados.

Poucos estudos analisaram o papel das alterações da homeostase pressórica no desenvolvimento de complicações microangiopáticas de pacientes diabéticos e os resultados são contraditórios.

Um estudo prospectivo de 5 anos em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos avaliou a MAPA e o desenvolvimento de microalbuminúria (80). Os autores observaram uma associação entre a pressão arterial diastólica noturna e a progressão para ND, mostrando uma correlação positiva entre as alterações pressóricas e a EUA. Recentemente, Lurbe e cols, estudaram 75 pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos e observaram que os pacientes que apresentavam a ausência do descenso noturno da PA sistólica evoluíram mais freqüentemente para a microalbuminúria, concluindo que este distúrbio da regulação pressórica precedeu a ND (81). A presença do descenso correspondeu a um valor preditivo negativo de 91%. Esse estudo é motivo de diversas críticas. O controle glicêmico inadequado compromete a validade externa do estudo (82) e, além disso, o uso de intervalos fixos para definir os períodos de sono e vigília poderia superestimar o número de pacientes com a ausência do descenso noturno da PA

(83). Outro importante motivo de críticas é que na avaliação inicial o índice da PA sistólica noite/dia foi igual entre os pacientes que evoluíram ou não para a microalbuminúria, sugerindo que a elevação da PA noturna ocorre em paralelo com a progressão da doença renal e não necessariamente prediz o seu desenvolvimento (20,83). Além disso, em uma outra análise prospectiva de pacientes com DM 1, que avaliou a MAPA na transição de normoalbuminúria para microalbuminúria não constatou diferença entre os valores iniciais de pressão arterial. Apenas os níveis iniciais mais elevados de EUA foram preditivos de microalbuminúria (84).

Em relação à RD, as informações são ainda mais escassas. Há apenas um estudo que avaliou o uso da MAPA em pacientes DM 1 normoalbuminúricos e observou uma associação entre níveis mais elevados de PA diastólica noturna em pacientes com RD quando comparados aos pacientes sem RD. Não havia diferença nos níveis de EUA entre os dois grupos. Estes dados sugerem haver associação entre alterações da homeostase pressórica e RD, independente da presença de doença renal (85).

CONCLUSÕES

Em pacientes com ND, seja incipiente ou clínica, o controle pressórico intensivo reduz a progressão da doença renal. Os resultados da avaliação da homeostase pressórica em pacientes normotensos são iniciais. Ainda não podemos afirmar que a ausência do descenso noturno da pressão arterial seja preditor de microalbuminúria. Os achados sugerem que o aumento da pressão arterial ocorra em paralelo com a progressão da doença renal.

Mais estudos prospectivos são necessários para esclarecer o verdadeiro papel da ausência do descenso noturno da PA na evolução da ND. No momento, níveis mais elevados de EUA são os melhores marcadores de progressão para microalbuminúria.

Em relação à RD, o controle pressórico intensivo em pacientes hipertensos reduz a incidência e a progressão de RD. Em pacientes normotensos, observou-se associação de níveis pressóricos mais elevados com RD. Estudos prospectivos são também necessários para avaliar essa associação e progressão da RD em pacientes com pequenas elevações da PA ou com distúrbios da sua homeostase.

A implementação da MAPA como um método de avaliação clínica em pacientes diabéticos normoalbuminúricos é promissora. A utilização desse método neste grupo de pacientes, poderá identificar precocemente indivíduos de risco de desenvolverem complicações microangiopáticas e que se beneficiariam do emprego de agentes anti-hipertensivos, mesmo antes de ser identificada aumento dos níveis de PA no consultório. No entanto, a adoção desta conduta depende ainda de mais estudos prospectivos que estabeleçam os critérios de normalidade das variações da PA durante as 24 h e os pontos de corte associados ao desenvolvimento de complicações microvasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev AssocMed Bras** 2004; 50(3):263-67.
2. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW. Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care**, 2004; 27 Suppl 1: 79-83.
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. **Arch Intern Med**, 2000; 160:1093-100.
4. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. **J Diabetes Complications**, 2000; 14(5): 266-71.
5. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes**, 2000; 49(9): 1399-408.
6. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, Klein R. Retinopathy in diabetes. **Diabetes Care**, 2004; 27 Suppl 1: 84-7.
7. Boelter MC, Azevedo MJ, Gross JL, Lavinsky J: Risk factors for diabetic retinopathy. **Arq Bras Oftalmol** , 2003; 66: 239-47.
8. Sonellino SMS, Moraes Silva, MA. Diabetes, retinopatia diabética e cegueira. **J Bras Med**, 1994; 87: 871-74.

9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. **BMJ**, 2000; 321(7258): 412-9.
10. 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(7160): 703-13
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, 2003; 348: 383-93.
12. Parving HH, Hommel E. High blood pressure is a major factor in progression of diabetic nephropathy. **J Diabet Complications**, 1988; 2(2):92-5.
13. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Christiansen JS, Oxenboll B, Svendsen PA. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. The effect of antihypertensive treatment. **Diabetes**, 1983; suppl 2:83-7.
14. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Mathiesen ER. Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. **Hypertension**, 1985; 6:II 18-20.
15. Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N, Ropilah AR, Zainal M, Ismail IS et al. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics. **Diabetes Res Clin Pract**, 1999; 46(3):213-21.
16. Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Moss SE. The incidence of hypertension in insulin-dependent diabetes. **Arch Intern Med**, 1996; 156(6): 622-7.

17. Norgaard K. Hypertension in insulin-dependent diabetes. **Dan Med Bull**, **1996**; 43(1): 21-38.
18. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. **J Hypertens**, **1993**; 11(3): 309-17.
19. Olivarius NF, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. **Diabetologia**, **1993**; 36(10): 1007-16.
20. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. **J Intern Med**, **2003**; 254(1): 45-66.
21. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. **Scand J Clin Lab Invest**, **1976**; 36(4): 383-8.
22. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. **Lancet**, **1983**; 1(8335): 1175-9.
23. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. **Diabetologia**, **1994**; 37(5): 511-6.
24. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, **2003**; 289: 2560-2572.

25. Petersen JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. **Ann Intern Med**, **1995**; 123: 754-62.
26. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, **2000**; 23(suppl.2): 54-64.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial: HOT Study Group. **Lancet**, **1998**; 353: 1755-1762.
28. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. **Circulation**, **2002**; 106(6): 672-8.
29. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. **BMJ**, **2000**; 321: 1440-44.
30. Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, **2004**; 13:319-24.

31. 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(9131): 837-53.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. **Am J Epidemiol**, **1984**; 119(1): 54-61.
33. 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(2): 156-63.
34. Dowse GK, Humphrey AR, Collins VR, Plehwe W, Gareeboo H, Fareed D, Hemraj F, Taylor HR, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of Mauritius. **Am J Epidemiol**, **1998**; 147(5): 448-57.
35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. 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(9): 1079-84.
36. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. **Circulation**, **1999**; 99(4): 461-2.
37. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. **Diabetes**, **1989**; 38(4): 460-4.
38. Roy MS. Diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725: II. Risk factors. **Arch Ophthalmol**, **2000**; 118(1): 105-15.

39. West KM, Erdreich LS, Stober JA. Absence of a relationship between smoking and diabetic microangiopathy. **Diabetes Care**, 1980; 3(2): 250-2.
40. 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(4): 527-32.
41. Bhuripanyo P, Graisopa S, Suwanwatana C, Prasertkaew S, Kiatsayompoo S, Bhuripanyo K, Wangsai W. Vascular complications in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Srinagarind Hospital, Khon Kaen. **J Med Assoc Thai**, 1992; 75(10): 570-7.
42. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. **Am J Kidney Dis**, 1998; 31(6): 947-53.
43. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol**, 2001; 132(5): 760-76.
44. 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(1): 45-51.
45. Cignarelli M, De Cicco ML, Damato A, Paternostro A, Pagliarini S, Santoro S, Cardia L, De Pergola G, Giorgino R. High systolic blood pressure increases prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients. **Diabetes Care**, 1992; 15(8): 1002-8.

46. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. **BMJ**, **1998**; 317(7160): 713-20.
47. 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(9095): 28-31.
48. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med**, **2000**; 342(3): 145-53.
49. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, **2000**; 23 Suppl 2: 54-64.
50. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial Blood Pressure Measurements with a Portable Recorder in Hypertensive Patients. I. Variability and Correlation with "Casual" Pressures. **Circulation**, **1964**; 30: 882-92.
51. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. **JAMA**, **1999**; 282(6): 539-46.

52. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. **N Engl J Med**, 2003; 348(24): 2407-15.
53. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*, 1995; 13(12): 1377-90.
54. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. **Lancet**, 1988; 2(8607): 397.
55. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. **Am J Hypertens**, 1994; 7(1): 23-9.
56. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. **Blood Press Monit**, 1997; 2(6): 339-45.
57. Hansen KW, Poulsen PL, Ebbelohj E, Mogensen CE. What is hypertension in diabetes? Ambulatory blood pressure in 137 normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetic Med**, 2001; 18:370-73
58. Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type I diabetic subjects. Dippers and non-dippers. **Diabetes Care**, 1994. 17(8): p. 824-7.
59. Cohen CN, Filho FM, de Fatima Goncalves M, de Brito Gomes M. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. **Diabetes Res Clin Pract**, 2001; 53(2): 85-90.

60. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. **Kidney Int**, 1996; 50(2): 579-85.
61. Cohen CN, Albanesi FM, Goncalves MF, Gomes MB. Microalbuminuria, high blood pressure burden, and nondipper phenomenon: an interaction in normotensive type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, 2001; 24(4): 790-1.
62. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. **Am J Hypertens**, 1993; 6(1): 1-7.
63. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, 2000; 23(7): 989-93.
64. Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, Svendsen TL, Gall MA, Smidt UM, Parving HH. On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. **Diabetes**, 1995; 44(7): 783-9.
65. Poulsen PL, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. **Diabetologia**, 1997; 40(6): 718-25.
66. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P, Rossing P, Smidt UM, Christensen NJ, Pevet P, Vivien-Roels B, Parving HH. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabet Med**, 1999; 16(7): 555-62.

67. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE. Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. **Diabetologia**, 1992; 35(11): 1074-9.
68. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, 1990; 33(7): 407-10.
69. Hansen KW, Schmitz A, Pedersen MM. Ambulatory blood pressure measurement in type 2 diabetic patients: methodological aspects. **Diabet Med**, 1991; 8(6): 567-72.
70. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. **Diabetes Care**, 1997; 20(8): 1329-33.
71. Mulec H, Blohme G, Kullenberg K, Nyberg G, Bjorck S. Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. **Diabetologia**, 1995; 38(2): 216-20.
72. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. **Circulation**, 1990. 81(2): p. 528-36.
73. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. **Circulation**, 1990; 81(2): 700-2.
74. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, Porcellati C. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. **Circulation**, 1993;88(3): 986-92.

75. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. **Hypertension**, **1994**; 24(6): 793-801.
76. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. **Hypertension**, **2000**; 36(5): 894-900.
77. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. **Diabetes Care**, **1991**; 14(8): 707-11.
78. Parving HH, Kastrup H, Smidt UM, Andersen AR, Feldt-Rasmussen B, Christiansen JS. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. **Diabetologia**, **1984**; 27(6): 547-52.
79. Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **J Intern Med**, **1993**; 234(2): 175-80.
80. Lengyel Z, Rosivall L, Nemeth C, Toth LK, Nagy V, Mihaly M, Kammerer L, Voros P. Diurnal blood pressure pattern may predict the increase of urinary albumin excretion in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus patients. **Diabetes Res Clin Pract**, **2003**; 62(3): 159-67.
81. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. **N Engl J Med**, **2002**; 347(11): 797-805.

82. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. **N Engl J Med**, 2003; 348(3): 260-4; author reply 260-4.
83. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. **N Engl J Med**, 2003; 348(3): 260-4; author reply 260-4.
84. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. **Diabetes**, 1994; 43(10): 1248-53.
85. Poulsen PL, Bek T, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. **Diabetologia**, 1998; 41(1): 105-10.

OBJETIVOS

1. Avaliar o possível papel da homeostase pressórica no desenvolvimento ou agravamento da RD em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos
2. Avaliar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM 1 conforme a progressão ou não da RD

Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Progression of Retinopathy in Normotensive,
Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients: A 6-Year Follow-up Study

RUNNING TITLE: AMBULATORY BLOOD PRESSURE AND DIABETIC RETINOPATHY

Ticiana da Costa Rodrigues, MD, Miriam Pecis, MD, Mirela Jobim de Azevedo, MD, Jorge
Freitas Esteves, MD, Jorge Luiz Gross, MD.

¹From the Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence: Jorge L. Gross, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre,
RS, Brazil. E-mail: jorgegross@terra.com.br. Phone: 55 51 33325188. Fax: 55 51 2101
8777.

Key words: diabetic retinopathy , diabetes mellitus, ambulatory blood pressure monitoring

Word count: 3069

Tables: 03

ABSTRACT

To investigate the relationship between diabetic retinopathy (DR) and 24-h ambulatory blood pressure in a cohort of normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients.

This is a 6.1 ± 3.3 year prospective study of 44 normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. ABP was measured at the beginning and at the end of the study. Measurements of UAER and direct and indirect ophthalmoscopy after mydriasis were performed at the start and end of the study and at least once a year.

DR was observed in 12 patients at baseline. At the end of the study, 8 of these patients had progressed to more advanced stages of retinopathy. Four patients developed retinopathy after the study began. These patients were grouped and classified as progressors. At baseline, progressors were older, had longer duration of diabetes, higher levels of UAER, and higher 24-h diastolic ($P = 0.03$) and diurnal diastolic blood pressure ($P = 0.03$). UAER and diastolic blood pressure (24-h or day) remained significantly associated with development and progression of DR after multivariate analysis.

High normal ABP was associated with the development or progression of DR in this cohort of normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. Abnormalities in blood pressure homeostasis could indicate higher susceptibility to DR.

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of visual impairment affecting the working age population, with social consequences that go beyond sight loss (1). DR is also the major cause of new cases of blindness among adults aged 20-74 years (2).

The prevalence of DR increases with diabetes duration, and virtually all type 1 diabetic patients develop some degree of DR within 20 years of diagnosis (3). Observational and intervention studies have shown a clear relationship between degree of hyperglycemia and development of retinopathy (4,5). Intensive therapy to improve metabolic control has been shown to delay the onset and slow down the development of DR. However, progression of retinopathy to more advanced stages continues to occur, warranting the search for other modifiable risk factors.

Two landmark epidemiological observations suggest that increased blood pressure (BP) is a risk factor for the development and/or progression of DR (6,7). In both studies, diastolic BP levels within the non-hypertensive range were associated with progression of DR. Therefore, it could be hypothesized that abnormalities in BP homeostasis in diabetic patients with normal office BP might predict the development or progression of DR. So far, the association of ambulatory blood pressure (ABP) and DR in normoalbuminuric type 1 diabetic patients has been the focus of only one cross-sectional study (8). Those authors observed an association between DR and higher nocturnal diastolic BP values. Therefore, the aim of this study was to prospectively investigate the relationship between ABP and DR in cohort of normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes.

MATERIALS AND METHODS

This is a 6.1 ± 3.3 year (range 1.01-11.01) prospective study of a cohort including 50 normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients. Type 1 diabetes was defined based on World Health Organization criteria, i.e., age < 40 years at onset of diabetes, a

previous episode of ketoacidosis or documented ketonuria, and mandatory use of insulin for survival. Type 1 diabetic patients attending the Endocrine Division's outpatient clinic (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil) were included in the study if they fulfilled the following criteria: diabetes duration >1 year; BP < 140/90 mmHg; 24-h urinary albumin excretion rate (UAER) <20 µg/min on at least two different occasions and absence of renal disease (normal urinary sediment and negative culture). Auscultatory BP was measured twice in a sitting position after a 10-min rest, with a standard 12.5-cm cuff mercury sphygmomanometer (Korotkoff phases I-IV). Mean BP values were considered for analysis.

The presence of retinopathy was assessed by direct and indirect ophthalmoscopy after mydriasis by the same ophthalmologist (JFE) and graded as: 1) no sign of diabetic retinopathy; 2) mild nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) (microaneurysms plus mild-to-moderate retinal hemorrhages or hard exudates); 3) moderate NPDR (microaneurysms plus any of the following: cotton-wool spots, mild intraretinal microvascular abnormalities or venous beading, or severe retinal hemorrhages); or 4) proliferative diabetic retinopathy (PDR).

During the follow-up period, the patients were examined by the investigators two or three times a year. On those occasions, BP and metabolic control indices were measured. Antihypertensive medication was started if BP was above 140/90 mmHg in more than two consecutive visits.

UAER and glomerular filtration rate (GFR) were measured at the beginning and at the end of the study and at least once a year. ABP was measured with a portable oscillometric recorder (Spacelabs 90207) at the beginning and at the end of the study. Measurements were performed at 15-minute intervals from 6 a.m. until midnight and at 30-

minute intervals from midnight until 6 a.m. Diurnal and nocturnal mean BP levels were calculated based on the time (self-recorded) at which each patient went to bed and rose in the morning. GFR was measured using the ^{51}Cr -labeled EDTA single injection technique (coefficient of variation = 11.2%). Albumin was measured in 24-h timed sterile urine samples by immunoturbidimetry (Sera-Park immuno microalbuminuria; Bayer, Tarrytown, NY; mean intra and interassay coefficients of variation = 4.5 and 11.0%, respectively). Glucose level was measured by a glucose oxidase method, serum creatinine by the Jaffé reaction, and cholesterol, HDL and triglycerides by a colorimetric method. HbA_{1c} was determined by an ion exchange high-performance liquid chromatography procedure (Merck-Hitachi L-9100 glycated hemoglobin analyzer, reference range 2.7-4.3%; Merck, Darmstadt, Germany). Urinary sodium excretion was measured by ion selective electrode (Advia 1650 Bayer).

Student's t test, the χ^2 test and Mann-Whitney's U test were used for comparison of parametric and non-parametric variables. Multiple logistic regression analysis (enter method) was performed having the incidence and progression of DR as the dependent variable, and as independent variables diabetes duration, HbA_{1c} level, and the ABP parameters. Sperman's rank correlation test was used for analysis of non-parametric variables. Data were expressed as mean \pm SD, except for UAER and triglycerides, which were log-transformed and expressed as median and range. A $P < 0.05$ was considered to be significant.

RESULTS

Of the 50 eligible patients, 6 did not complete the study: 1 patient died and 5 were lost to follow-up. Therefore, 44 patients were included in the study. Mean age was $32.1 \pm$

7.9 years (range: 15 - 47.2 years), and the mean duration of diabetes was 9.2 ± 6.2 years (range: 1 – 30.1 years). All patients were white and 22 were male.

At baseline, body mass index (BMI) was 24.0 ± 3.3 kg/m² (18.0-30.0 kg/m²). There were 7 smokers and 7 former smokers. The clinical and laboratory characteristics of the patients at baseline and at the end of study are shown in Table 1. At the end of the study, a significant increase in BMI, total cholesterol, and UAER was observed, as well as an improvement in the metabolic control as expressed by HbA_{1c}. GFR remained stable during the follow-up.

Eight patients developed hypertension during the study. Angiotensin converting enzyme inhibitors were given to 6 patients, a beta-blocker to 1 patient and a diuretic plus a beta-blocker to another patient. At the end of the study, ABP levels were higher than at baseline: 24-h systolic BP (121.6 ± 9.3 mm Hg vs. 116.4 ± 9.4 mm Hg, $P = 0.001$), 24-h mean BP (90.7 ± 7.3 mmHg vs. 87.7 ± 6.8 mm Hg, $P = 0.003$), nocturnal systolic BP (115.1 ± 9.7 mm Hg vs. 104.2 ± 16.6 mm Hg, $P < 0.001$), nocturnal mean BP (83.5 ± 8.0 mm Hg vs. 79.2 ± 8.0 mm Hg, $P = 0.001$) and systolic night/day (N/D) ratio (92.3 ± 5.4 vs. 86.7 ± 11.3 , $P = 0.001$).

Regarding the complications of diabetes, 2 patients developed diabetic nephropathy (DN) (one case of microalbuminuria and one case of macroalbuminuria). The median UAER was higher at the end of the study (5.30 µg/min vs. 6.20 µg/min; $P = 0.013$), even after the macroalbuminuric patient was excluded from the analysis. No correlation was observed between UAER and ABP parameters at baseline and at the end of the study.

At baseline, 12 patients presented DR (mild NPDR in 11, and moderate NPDR in 1). At the end of the study, 8 of these patients had progressed to more advanced stages of

retinopathy: 6 patients with mild NPDR developed moderate NPDR, 1 patient with moderate NPDR progressed to severe NPDR, 1 patient with moderate NPDR progressed to severe NPDR and 1 patient with mild NPDR developed PDR. The patients with severe NPDR and PDR received Laser photocoagulation treatment. Moreover, there were 4 new cases of DR: all of them were classified as mild NPDR. These patients were grouped and classified as progressors. The baseline clinical and laboratory features of progressor and non-progressor patients are described in Table 2. Progressors were older, had longer duration of diabetes and higher levels of UAER. Furthermore, they had higher 24-h diastolic BP, diurnal diastolic BP and diurnal mean BP at baseline. At the end of the study, progressors had higher levels of 24-h systolic BP, 24-h diastolic BP, 24-h mean BP, diurnal systolic BP, nocturnal systolic BP, nocturnal diastolic BP and nocturnal mean BP when compared to non-progressors (Table 3).

A multivariate logistic analysis was performed with development or progression of DR as the dependent variable and duration of diabetes, UAER, HbA_{1c}, and baseline 24-h diastolic BP as independent variables. Only UAER (RR: 1.20, 95%CI: 0.97-1.48, P = 0.03) and 24-h baseline diastolic BP (RR: 1.16, 95%CI: 1.01-1.32, P = 0.03) remained significantly associated with the development or progression of DR. In another multivariate logistic model, baseline 24-h diastolic BP was replaced by the baseline diurnal diastolic BP (RR: 1.14, 95%CI: 1.00-1.30, P = 0.03) with similar results.

DISCUSSION

In this sample of normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients, the development or progression of DR was associated with higher levels of ABP and UAER at baseline. To the best of our knowledge, this is the first prospective study showing an association between ABP and DR in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1

diabetes. In a cross-sectional study including a similar sample of type 1 diabetic patients, Poulsen et al. (8) have observed higher nocturnal diastolic BP and blunted circadian blood pressure variation (higher diastolic night/day ratio) in patients with DR (8).

Established hypertension is a well-known risk factor for both the development (7,9,10) and progression of DR (11,12) in type 1 diabetic patients. This association seems to be particularly correlated with increased levels of diastolic BP (7,12-15). Retinal circulation undergoes a series of pathophysiological changes in response to elevated BP (16); in addition, the presence of hyperglycemia increases the susceptibility to injury from hypertension due to the impairment of normal retinal autoregulation, i.e., the ability of vessels to keep blood flow constant under varying perfusion pressure (17). This is associated with shearing damage to capillaries and with retinal ischemia (17-19). Therefore, patients with diabetes and normal office BP might be more susceptible to the development of DR in the presence of varying ABP, even if the increments in blood pressure are small or within the normal range. ABP can be used to assess the circadian rhythm of BP and the changes throughout a 24-h period, which are not detected by random BP measurements. Abnormalities of nocturnal diastolic BP was associated to higher levels of GFR (20) and abnormalities of autonomic nervous system in type 1 normotensive normoalbuminuric patients (21). Furthermore, the absence of nocturnal BP decline was considered a predictive factor for the later development of microalbuminuria in a cohort of type 1 patients with diabetes (22). In the present study, although the night/day ratio was similar for progressors and non-progressors, the changes in ABP were more marked in patients who developed DR or progressed to more advanced stages of DR during the follow-up. The EUCLID trial (23) reported a beneficial effect of lisinopril on the development or progression of DR in a cohort of normotensive type 1 diabetic patients. This protective effect was interpreted as

resulting from the blockade of the retinal renin-angiotensin system, but it might also have been caused by the lower BP levels (3 mm Hg) recorded in the patients treated with lisinopril. If ABP measurements had been performed in those patients, increased levels of BP during the 24-h could have been detected and corrected by the ACE inhibitor.

The association of higher levels of UAER at baseline with the development or progression of DR might be explained by the presence of common determinants. In fact, increased BP levels are well-known risk factors for both DR and DN (22).

One limitation of this study was the method employed to establish the presence and the progression of DR. We used direct and indirect ophthalmoscopy after mydriasis instead of seven-field stereoscopic photographs, which is the reference method for the screening of DR. Dilated indirect ophthalmoscopy has been reported to have a sensitivity of 61% and a specificity of 99% (25) as compared to seven-field stereoscopic photographs. Since retinal involvement might have been underestimated as a result of the use of ophthalmoscopy, we believe that our results were not compromised. In addition, the exams were performed by an experienced ophthalmologist who was blinded to ABP results.

In conclusion, the present data suggest that in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients, higher normal BP could predict the development and progression of DR. ABP measurements could be an useful tool to evaluate and identify patients with higher susceptibility to this microvascular complications.

Acknowledgments: This study was partially supported by Projeto de Núcleos de Excelência do Ministério de Ciência e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). We thank Aline Casagrande for her assistance with data collection.

REFERENCES

1. Porta M, Bandello F: Diabetic retinopathy, a clinical update. *Diabetologia* 45 (2002) 1617-1634.
2. Fong DS, Aiello LA, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S84-S87.
3. Klein R, Klein BEK, 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* 102 (1984) 520-526.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 260 (1988) 2864-2871.
5. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 329 (1993) 977-983.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102 (1995)7-16.
7. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105 (1998)1801-1815.

8. Poulsen PL, Bek T, Ebbehøj E, Hansen KW, Mogensen CE: 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* 41 (1998) 105-110.
9. Zander E, Heinke P, Herfurth S, et al: Relations between diabetic retinopathy and cardiovascular neuropathy- cross-sectional study in IDDM and NIDDM patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105 (1997)319-326.
10. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres: The World Health Organization Multinational Study of vascular disease in Diabetes. *Diabetologia* 28 (1985) 615-640.
11. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O: The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 35 (1997) 113-121.
12. Marschall G, Garg SK, Jackson WE, et al: Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 100(1993) 1133-1139.
13. Janka HU, Ziegler AG, Valsania P, et al: Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. *Diabet Metab.* 15 (1989) 333-337.
14. Chase HP, Garg SK, Jackson WE, et al: Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 97 (1990) 155-159.
15. Muhlhauser I, Bender R, Bott U, et al: Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 13 (1996) 536-543.
16. Wong TY, Mitchell P: Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 351 (2004) 2310-2317.

17. Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM: Hypertension and diabetic retinopathy. What's the story? *Br J Ophthalmol* 83 (1999): 1083-1087.
18. Kohner EM: Diabetic retinopathy. *Br Med Bull* 45 (1989) 148-173.
19. Chase HP, Garg SK, Jackson WE, Thomas MA, Harris S, Marshall G, Grews MJ: Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 97 (1990) 155-159.
20. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients: *Diabetes Care* 20 (1997) 1329-1333.
21. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients: *Diabetes Care* 23(2000) 989-993
22. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347(2002) 797-805.
23. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al: 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* 35 (1998): 28-31.
24. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE: Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35(1992) 1074-1079.

25. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khuntit K, Bakert R, Booth A: Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy- a systematic review. *Diabet Med* 17(2000) 495-506.

Table 1: Characteristics of 44 patients with type 1 diabetes

	Baseline	End of study	P value
BMI (kg/m ²)	24.06 ± 3.27	24.68 ± 3.58	0.02
Insulin dose (U. kg ⁻¹ .day ⁻¹)	0.78 ± 0.28	0.73 ± 0.20	0.29
GFR (ml.min ⁻¹ .1.73 m ²)	125.30 ± 22.96	128.86 ± 24.57	0.43
UAER (µg/min)	5.3 (0.3-16.80)	6.2 (4.1-28.68)	0.01
HbA _{1c} (%)	6.57 ± 1.83	5.99 ± 1.15	0.03
Fasting plasma glucose (mg/dl)	129.94 ± 73.28	139.67 ± 64.66	0.56
Total cholesterol (mg/dl)	168.02 ± 32.88	182.34 ± 37.50	0.02
HDL (mg/dl)	50.81 ± 12.32	54.86 ± 14.49	0.05
Triglycerides (mg/dl)	64.0 (19-250)	74.0 (30-165)	0.18
Urinary sodium excretion (mEq/day)	195.16 ± 95.44	196.80 ± 74.87	0.94

Data are presented as mean ± SD or median (range) for UAER and triglycerides.

BMI= body mass index

ECV= extracellular volume

GFR= glomerular filtration rate

UAER= 24-h urinary albumin excretion rate

Table 2: Baseline Characteristics of type 1 diabetic patients in terms of the development or progression of retinopathy

	Progressors	Non-progressors	P value
N	12	32	
Age (years)	36.34 ± 7.21	30.52 ± 7.68	0.02
Sex (F/M)	7/5	15/17	0.49
Duration of diabetes (years)	12.84 ± 7.54	7.89 ± 5.12	0.01
BMI (kg/m ²)	24.04 ± 3.31	24.07 ± 3.31	0.98
Insulin dose (U. Kg ¹ .day ¹)	0.76 ± 0.29	0.78 ± 0.28	0.81
GFR (ml.min ¹ .1.73 m ²)	122.29 ± 23.95	126.63 ± 22.74	0.58
ECV (l/1.73 m ²)	20.21 ± 3.52	20.88 ± 4.98	0.67
UAER (µg/min)	6.82 (2.2-16.50)	5.05(0.3-16.8)	0.03
HbA _{1c} (%)	6.90 ± 1.88	6.35 ± 1.76	0.36
Fasting plasma glucose (mg/dl)	148.36 ± 87.65	148.36 ± 87.65	0.32
Cholesterol (mg/dl)	175.2 ± 35.65	167.00 ± 30.68	0.44
HDL (mg/dl)	51.63 ± 11.13	51.93 ± 12.73	0.94
Triglycerides(mg/dl)	70 (42-207)	63 (19-250)	0.32
Creatinine (mg/dl)	0.87 ± 0.21	0.87 ± 0.20	0.99
Urinary sodium excretion (mEq/day)	215.30 ± 73.10	190.19 ± 98.56	0.46

Data are presented as mean ± SD and median (range) for UAER and triglycerides.

Progressors: patients whose baseline DR progressed during the follow-up + patients who developed DR during the follow-up period. Non progressors: patients whose baseline DR did not progress during the follow-up + patients without DR.

Table 3: Ambulatory blood pressure parameters of 44 patients with type 1 diabetes in terms of the development or progression of retinopathy

	Baseline			End of study		
	Progressors	Non-progressors	P	Progressors	Non-progressors	P
24-h systolic BP (mm Hg)	119.7 ± 8.9	115.1 ± 9.4	0.15	126.7 ± 8.5	119.7 ± 9.0	0.02
24-h diastolic BP (mm Hg)	76.7 ± 5.0	72.7 ± 6.4	0.04	78.2 ± 5.2	73.7 ± 7.7	0.03
24-h mean BP (mm Hg)	90.2 ± 5.7	86.7 ± 7.0	0.13	94.4 ± 5.5	89.9 ± 7.3	0.01
Diurnal systolic BP (mm Hg)	123.7 ± 8.5	118.5 ± 9.7	0.09	127.9 ± 9.6	120.2 ± 14.0	0.04
Diurnal diastolic BP (mm Hg)	79.4 ± 4.6	75.4 ± 6.7	0.03	80.4 ± 5.9	76.4 ± 7.8	0.08
Diurnal mean BP (mm Hg)	93.9 ± 5.1	89.7 ± 6.9	0.03	96.3 ± 6.7	91.6 ± 7.9	0.06
Nocturnal systolic BP (mm Hg)	112.1 ± 19.2	101.3 ± 14.7	0.09	120.8 ± 7.4	113.0 ± 9.8	0.009
Nocturnal diastolic BP (mm Hg)	69.5 ± 5.7	65.6 ± 7.5	0.07	71.0 ± 4.1	63.9 ± 13.8	0.01
Nocturnal mean BP (mm Hg)	82.6 ± 7.2	77.8 ± 8.0	0.07	87.8 ± 4.9	81.9 ± 8.3	0.007

Systolic N/D ratio	90.3 ± 13.0	85.3 ± 10.5	0.20	94.6 ± 3.3	91.4 ± 5.8	0.08
Diastolic N/D ratio	87.5 ± 4.9	87.0 ± 8.8	0.83	87.5 ± 6.4	84.4 ± 5.9	0.16
24-h mean N/D ratio	87.2 ± 5.6	84.2 ± 16.4	0.37	91.1 ± 4.7	88.1 ± 5.6	0.08

Data are means ± SD (range)

Progressors: patients whose baseline DR progressed during the follow-up + patients who developed DR during the follow-up period. Non progressors: patients whose baseline DR did not progress during the follow-up + patients without DR.

N/D= night/day

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle pressórico intensivo reduz a progressão da doença microangiopática.

A alteração da homeostase pressórica em pacientes hipertensos em geral é capaz de predizer maior risco de doença em órgãos-alvo. O papel dessas alterações da homeostase pressórica em pacientes diabéticos normotensos e normoalbuminúricos ainda necessita ser melhor estudado.

Nosso estudo é o primeiro a avaliar de maneira prospectiva a relação da retinopatia diabética com as variações da pressão arterial durante as 24-h. Sugere que pequenas alterações da pressão arterial podem ser um fator de risco no desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética. A confirmação da relação de causa e efeito entre pressão arterial “normal-alta” e retinopatia diabética depende do acompanhamento destes pacientes em estudos prospectivos de maior porte e da realização de estudos de intervenção, com o objetivo de estabelecer se o tratamento destes pequenos aumentos da PA previne os desfechos de interesse.