

**ANÁLISE QUANTITATIVA DA
MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM
DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS**

Andréa Vasconcellos Batista da Silva

**Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas
(Fisiologia Cardiovascular)**

**Mestrado em Ciências Fisiológicas (Fisiologia Cardiovascular)
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Agosto de 2005**

ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

Andréa Vasconcellos Batista da Silva

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestra em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Cardiovascular.

Aprovada em 15 de agosto de 2005



Prof. Dr. Fernando Luiz Herkenhoff Vieira – Orientador – Ufes



Prof. Dr. José Geraldo Mill – Ufes



Prof. Dr. Eliudem Galvão Lima – EMESCAM

Coordenador do PPGCF:



Prof.ª Dr.ª Ester Miyuki Nakamura Palacios

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória / ES, agosto de 2005

Silva, Andréa Vasconcellos Batista da, 1967

Análise Quantitativa da Microvascularidade da Retina em Diabéticos e não Diabéticos.
[Vitória] 2005

xvi, 95 p., 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2005)

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF.

-
- I. Fisiologia Cardiovascular
 - II. PPGCF/CBM/UFES
 - III. Análise Quantitativa da Microvascularidade Retina em diabéticos e não Diabéticos
 1. Retinopatia diabética
 2. Diabetes Mellitus
 3. Microvascularidade da retina
-

*Dedico esta dissertação ao meu esposo,
Aurélio e a minha filha Carolina, com muito
amor.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Júlio Mendes de Vasconcellos e Zeni Vasconcellos, pela força, dedicação, amor e confiança sem limites.

Ao Professor Fernando Luiz Herkenhoff Vieira, pela sábia orientação e compromisso com a pesquisa.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.

Agradeço a Dra. Luciene Santos Costa por sua participação decisiva.

Agradeço os funcionários da Prefeitura Municipal de Vitória, representados por Lucimar Queiroz Cintra, por todo apoio no atendimento aos pacientes.

Agradeço os funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, em especial Acyoman Pernambuco de Paula, Fonseca Sebastião do Carmo e Cláudia Batista de Deus.

Agradeço aos Professores do Ambulatório de Oftalmologia, Ângelo Passos Ferreira e Diusete Maria Pavan Batista.

Aos funcionários do Ambulatório de Oftalmologia: Maria Dalva de Azevedo Nascimento, Maria da Penha Silva Santos, Maria de Lourdes Teixeira Mangesk, Neuza Cassilio, Sonia Christina B. de Almeida e Zilnete Rabbi, pela dedicação especial aos pacientes do ambulatório.

Finalmente agradeço a todos que contribuíram com esta pesquisa.

..." Quero vivê-lo em cada vão momento

E em seu louvor hei de espalhar meu canto

E rir meu riso e derramar meu pranto

Ao seu pesar ou seu contentamento"...

Vinicius de Moraes

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	17
I.1. DEFINIÇÃO DO <i>DIABETES MELLITUS</i>.....	18
I.2. INSULINA.....	20
I.3. CIRCULAÇÃO DA RETINA.....	21
I.4. ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DA RETINA NO DIA- BÉTICO.....	23
I.5. SINAIS DA RETINOPATIA DIABÉTICA.....	26
II. OBJETIVOS.....	30
II.1. OBJETIVO GERAL.....	31
II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
III. METODOLOGIA.....	32
III. 1. IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES.....	34
III. 2. HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA.....	34
III. 3. DADOS ANTROPOMÉTRICOS.....	34
III. 4. VERIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.....	35
III. 5. EXAMES LABORATORIAIS.....	36
III. 6. EXAME OFTALMOLÓGICO.....	36
III. 7. ANÁLISE DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA.....	36
III. 8. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DO <i>DIABETES MELLITUS</i>.....	40
III. 9. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
IV. RESULTADOS.....	41
V. DISCUSSÃO.....	64

V. 1. ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA NOS DIABÉTICOS.....	65
V. 2. ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM FUNÇÃO DA DURAÇÃO ESTIMADA DO <i>DIABETES MELLITUS</i>	66
V. 3. CORRELAÇÃO DA ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA COM A GLICEMIA E A DURAÇÃO ESTIMADA DO <i>DIABETES MELLITUS</i>	68
V. 4. ANÁLISE DA PRESSÃO INTRA-OCULAR NOS DIABÉTICOS.....	70
V. 5. ANÁLISE DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS NOS DIABÉTICOS.....	70
VI. CONCLUSÃO.....	73
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

LISTA DE TABELAS

TABELA I.1. Classificação da retinopatia diabética (RD) no “ <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> ”	27
TABELA IV.1. Características clínicas e antropométricas da amostra.....	42
TABELA IV.2. Características hemodinâmicas da amostra.....	43
TABELA IV.3. Características bioquímicas da amostra.....	44
TABELA IV.4. Características do exame oftalmológico da amostra.....	45
TABELA IV.5. Características da microvascularidade da retina (DAT, DVT, Taxa DA/DV, NAT e NVT) da amostra.....	47
TABELA IV.6. Características do diâmetro arteriolar (DA) e diâmetro venular (DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, da amostra.....	48
TABELA IV.7. Características da Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular (Taxa DA/DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, da amostra.....	50
TABELA IV.8. Características da microvascularidade da retina (DAT, DVT, Taxa DA/DV, NAT e NVT) no grupo controle e no grupo de diabéticos distribuídos de acordo com a duração da enfermidade.....	51
TABELA IV.9. Características do diâmetro arteriolar (DA), diâmetro venular (DV) e Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular (Taxa DA/DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, no grupo controle e no grupo de diabéticos distribuídos de acordo com a duração da enfermidade.....	52
TABELA IV.10. Correlação entre a glicemia e os parâmetros da microvascularidade da retina.....	55
TABELA IV.11. Correlação entre a duração estimada do <i>Diabetes mellitus</i> (DM) e os parâmetros da microvascularidade da retina.....	59

TABELA IV.12. Correlação entre os parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PP e PAM) e os parâmetros da microvascularidade da retina.....	61
TABELA IV.13. Correlação entre a idade dos indivíduos da amostra e os parâmetros da microvascularidade da retina.....	61
TABELA IV.14. Correlação entre a glicemia e os parâmetros da microvascularidade da retina antes e após o ajuste para a pressão arterial sistólica (PAS).....	62
TABELA IV.15. Correlação entre a duração do <i>Diabetes mellitus</i> (DM) e os parâmetros da microvascularidade da retina antes e após o ajuste para a pressão arterial sistólica (PAS).....	63

LISTA DE FIGURAS

FIGURA III.1. Definição do disco óptico.....	38
FIGURA III.2. Marcação do círculo maior com 3 vezes o raio do disco óptico.....	38
FIGURA III.3. Quantificação da microvascularidade da retina. Arteriolas (preto) e vênulas (azul).....	39
FIGURA III.4. Definição dos quadrantes da retina.....	39
FIGURA IV.1. Comparação da pressão intra-ocular (PIO) do olho direito e esquerdo entre o grupo controle e diabéticos.....	46
FIGURA IV.2. Comparação entre o diâmetro arteriolar nasal superior (DANS) e o diâmetro arteriolar nasal inferior (DANI), nos grupos controle e diabéticos.....	49
FIGURA IV.3. Comparação entre o diâmetro venular temporal superior (DVTS) e o diâmetro venular temporal inferior (DVTI), nos grupos controle e diabéticos.....	49
FIGURA IV.4. Comparação entre o diâmetro venular nasal superior (DVNS) e o diâmetro venular nasal inferior (DVNI) nos grupos controle e diabéticos.....	50
FIGURA IV.5. Comparação entre o diâmetro venular temporal superior (DVTS) e o diâmetro venular temporal inferior (DVTI) nos grupos controle, diabéticos com duração menor a 5 anos e diabéticos com duração maior e igual a 5 anos.....	53
FIGURA IV.6. Comparação entre o diâmetro venular nasal superior (DVNS) e o diâmetro venular nasal inferior (DVNI) nos grupos controle, diabéticos com duração menor a 5 anos e diabéticos com duração maior e igual a 5 anos.....	54
FIGURA IV.7. Gráfico de regressão linear entre a glicemia e o diâmetro venular temporal superior (DVTS).....	56

FIGURA IV.8. Gráfico de regressão linear entre a glicemia e o diâmetro arteriolar temporal superior (DATS).....	57
FIGURA IV.9. Gráfico de regressão linear entre a duração do DM e o diâmetro venular temporal superior (DVTS).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA – Análise de Variância

bpm – batimentos por minutos

CC – Circunferência da Cintura

DA – Diâmetro Arteriolar

DANI – Diâmetro Arteriolar Nasal Inferior

DANS – Diâmetro Arteriolar Nasal Superior

DAT – Diâmetro Arteriolar Total

DATI – Diâmetro Arteriolar Temporal Inferior

DATS – Diâmetro Arteriolar Temporal Superior

DM – *Diabetes Mellitus*

DM I – *Diabetes Mellitus tipo I*

DM II – *Diabetes Mellitus tipo II*

DMID – *Diabetes Mellitus* Insulino-Dependente

DMID – *Diabetes Mellitus* Não Insulino-Dependente

DP – Desvio Padrão

DV – Diâmetro Venular

DVNI – Diâmetro Venular Nasal Inferior

DVNS – Diâmetro Venular Nasal Superior

DVT – Diâmetro Venular Total

DVTI – Diâmetro Venular Temporal Inferior

DVTS – Diâmetro Venular Temporal Superior

FC – Frequência Cardíaca

FCEV – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

FCT β – Fator de Crescimento Tumoral Beta

FCT α – Fator de Crescimento Tumoral Alfa

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-Colesterol – Lipoproteína de Alta Densidade

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IL1 – Interleucina 1

IMC – Índice de Massa Corporal

IRMA – Anormalidade Microvascular Intrarretiniana

LDL-Colesterol – Lipoproteína de Baixa Densidade

NAT – Número de Arteriolas Totais

NS – Diferença estatisticamente não significativa

NVT – Número de Vênulas Totais

ON – Óxido Nítrico

ONS – Óxido Nítrico Sintase

ONSe – Óxido Nítrico Sintase endotelial

ONSi – Óxido Nítrico Sintase induzível

ONSn – Óxido Nítrico Sintase neural

P – Valor de Probabilidade Estatística

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PIO – Pressão Intra-Ocular

PP – Pressão de Pulso

R C/Q – Relação Cintura /Quadril

RD – Retinopatia Diabética

UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

VLDL-Colesterol – Colesterol de Muito Baixa Densidade

Vs - Versus

RESUMO

INTRODUÇÃO: A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira no mundo e está associada a outras complicações provenientes do *diabetes mellitus* por isso o diagnóstico precoce pode ser uma ferramenta importante para o acompanhamento desta enfermidade.

OBJETIVO: Quantificar a microvascularidade da retina em diabéticos.

METODOLOGIA: Foi utilizada uma metodologia quantitativa e computadorizada para a análise da microvascularidade da retina em um estudo com 26 diabéticos e 26 não diabéticos. Foram quantificados os diâmetros das arteríolas (DA) e das vênulas (DV), o número de arteríolas totais (NAT) e de vênulas totais (NVT), bem como a taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular (Taxa DA/DV). O padrão microvascular da retina foi relacionado com os parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos da amostra.

RESULTADOS: A metodologia quantitativa utilizada permitiu observar que: (1) maior diâmetro das vênulas no quadrante temporal superior ($124.85 \pm 38.03 \mu\text{m}$) em relação ao quadrante temporal inferior ($102.92 \pm 15.69 \mu\text{m}$) da retina nos diabéticos; (2) quando levado em consideração o tempo estimado da enfermidade, o quadrante temporal superior também apresentou diâmetro venular maior ($141.62 \pm 44.44 \mu\text{m}$) em relação ao grupo de não diabéticos ($112.58 \pm 32.11 \mu\text{m}$) e (3) a intensidade da venodilatação no quadrante temporal superior apresentou correlação positiva com a concentração da glicemia e com a duração estimada do *diabetes mellitus*.

CONCLUSÃO: A metodologia quantitativa proposta permitiu associar as alterações vasculares da retina ao *diabetes mellitus*, sugestivas de microangiopatia diabética.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The diabetic retinopathy is one of the major causes of blindness in the world and is associated to other complications resulting from diabetes mellitus; therefore, early diagnosis can be an important tool for the follow-up of such a disease

OBJECT: To quantify retina microvascularity in diabetic patients.

METHODOLOGY: A quantitative, computadorized methodology was used for the analisis of the retina microvascularity in a study with 26 diabetic patients and 26 non-diabetic patients. The arteriole (AD) and venule (VD) diameters, the total number of arterioles (TNA) and the total number of venules (TNV) were quantified, as well as the arteriolar diametes / venular diameter rate (AD/VD Rate). The retina microvascular pattern was related to the anthropometric, biochemical and hemodynamic parameters of the sample.

RESULTS: The quantitative methodology used allowed noting that: (1) there is a greater venule diameter in the upper temporal quadrant ($124.85 \pm 38.03 \mu\text{m}$) in relation to the lower temporal quadrant ($102.92 \pm 15.69 \mu\text{m}$) in the diabetic patients' retina : (2) when the disease estimated period of time is taken into consideration, the upper temporal quadrant also presented a greater venule diameter ($141.62 \pm 44.44 \mu\text{m}$) in relation to the non-diabetic patient group ($112.58 \pm 32.11 \mu\text{m}$); and (3) the vasodilatation intensity in the upper temporal quadrant presented a positive correlation with the glycemia concentration and with the estimated duration period of diabetes mellitus.

CONCLUSION: The quantitative methodology proposed allowed the association of the retina vascular alterations to diabetes mellitus, sugestive of diabetic microangiopathy.

I. INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

Estudos mostram que a retinopatia diabética (RD) inicia-se aproximadamente sete anos antes do diagnóstico clínico do *Diabetes Mellitus* (DM) tipo II (Harris, 1993). A RD, principal complicação microvascular do DM (Diabetes Drafting Group, 1985), e por meio de estudos epidemiológicos, é, segundo a Organização Mundial de Saúde, uma das principais causas de baixa de acuidade visual (Klein et al., 1992; Buch et al., 2001), um marcador de insuficiência renal (Colhoun et al., 2001) e é correlacionada à amputação de membro inferior (Chaturvedi et al., 2001b). Está também associada à maior incidência de infarto do miocárdio em indivíduos com DM tipo I e tipo II, ao acidente vascular cerebral no DM tipo II (Fuller et al., 2001) e à mortalidade (Klein et al., 1992). No Brasil, em serviços especializados de oftalmologia, a RD corresponde a frequência de diagnóstico angiografado que varia de 26,0 a 41,44% (Veloso et al., 2000; Lucena et al., 2001).

I.1. DEFINIÇÃO DE *DIABETES MELLITUS*

O termo DM descreve um distúrbio metabólico de etiologia múltipla caracterizado por hiperglicemia crônica com distúrbio do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas resultante de um defeito na secreção e/ou ação da insulina. O DM pode manifestar-se classicamente por sede, poliúria, polifagia, borramento da visão e perda de peso. A longo prazo o DM pode levar a disfunção, lesão e falência de vários órgãos. Nesta fase, as complicações que podem ser observadas são: retinopatia, nefropatia, neuropatia e disfunção autonômica. As pessoas com DM apresentam mais risco de doenças cardiovasculares, doença vascular periférica e doença vascular cerebral (Alberti & Zimmet, 1998; Zimmet et al., 2001).

O principal critério diagnóstico para o DM é feito a partir da glicemia de jejum. O valor igual ou superior a 140 mg/dl (7.8 mmol/L) em duas ocasiões fazem o diagnóstico de DM. A *American Diabetes Association*, em 1997, recomendou reduzir o nível diagnóstico para 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Ainda deve ser considerado se o paciente faz parte do atendimento clínico ambulatorial, ou se faz parte de um estudo epidemiológico. Nestas situações os critérios para o diagnóstico do DM são: (1) história clínica de diagnóstico do DM feita por outro médico; (2) uma única medida de glicemia de jejum igual ou maior de 140 mg/dl e (3) concentração de glicose elevada (≥ 200 mg/dl) após duas horas da ingestão de 75 gr de glicose (Unger & Foster, 1998; DECODE Study Group, 1998). O DM pode ser dividido em duas grandes categorias: o *Diabetes Mellitus Insulino-Dependente* (DMID) e *Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente* (DMNID). DMID refere-se aqueles indivíduos que necessitam da insulina exógena para impedir a cetoacidose diabética. Este fato se deve à destruição das células β do pâncreas produtoras de insulina. Já no paciente com DMNID há células β funcionantes (Unger & Foster, 1998). O DMID geralmente tem como etiologia uma doença auto-imune e em determinados casos a etiologia é desconhecida. Já o DMNID pode ocorrer por resistência à insulina ou por defeito na secreção da insulina. O DM ainda pode ser decorrente de condições específicas como defeito genético da função das células β , defeito genético da ação da insulina, doença exócrina do pâncreas, endocrinopatias, infecções, induzidos por drogas ou substância química, etc (Alberti & Zimmet, 1998). Cabe lembrar que são utilizados os termos DM tipo I e tipo II como sinônimo de DMID e DMNID, respectivamente. Para alguns autores, porém, o termo tipo I refere-se àqueles casos de etiologia auto-imune apenas, enquanto o tipo II refere-se às demais etiologias da DM (Unger & Foster, 1998; Wareham & O'Rahilly, 1998). O DMID é predominantemente uma doença de

brancos, rara em Japoneses, Chineses, Filipinos, Índios asiáticos e Americanos nativos. Nos Estados Unidos da América a prevalência é de 0.26 % em indivíduos com idade maior e igual há vinte anos. Na Inglaterra a prevalência é de 0.22% aos vinte anos e a doença parece manifestar-se mais precocemente. A incidência da DMID, ou seja, o número de casos novos na população, tende a ser bem menor que o DMNID. No DMID a agregação familiar é incomum. O DMNID, ao contrário do DMID, existe em todas as populações do mundo com prevalência variável. A prevalência nos índios Pima no Arizona chega a 40 %. Em americanos brancos a prevalência é maior que 10 % em idosos. Assim como a prevalência, a incidência do DMNID é bem mais alta quando comparada à incidência do DMID podendo alcançar 2.650 casos novos para 100 mil indivíduos da população nos índios Pima no Arizona. Embora existam discordâncias na literatura, a história familiar positiva para DM entre indivíduos com DMNID é bem mais freqüente que no DMID (Unger & Foster, 1998; Donnelly et al., 2000). Em comparação ao DMID, o DMNID tem maior risco de complicações macrovasculares e microvasculares. Tradicionalmente, tem-se como complicações macrovascular a aterosclerose e suas complicações (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e gangrena) e as complicações microvasculares caracterizadas pela nefropatia, neuropatia e retinopatia (Unger & Foster, 1998). O DMNID envolve dois distúrbios: resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia (fase pré-diabética, que é seguida por uma falência da secreção de insulina para compensar a resistência à insulina, cursando com hiperglicemia e DM). Aproximadamente 50% dos parentes de primeiro grau de pacientes com DMIND apresentam resistência à insulina três ou quatro décadas antes de desenvolver DMIND (Unger & Foster, 1998).

I.2. INSULINA

A insulina é um hormônio peptídeo constituído por duas cadeias e seu peso molecular é 6.000. A cadeia A contém vinte e um aminoácidos e a cadeia B trinta aminoácidos. Estas cadeias são ligadas por pontes de dissulfeto. A insulina tem importante papel histórico, pois foi o primeiro hormônio a ser isolado para fim terapêutico, o primeiro hormônio a ter a seqüência de aminoácidos elucidada e o primeiro hormônio a ser quantificado por radioimunoensaio. A secreção da insulina pode ser estimulada ou inibida por uma série de fatores (Genuth, 1996). A insulina é o hormônio que predomina após a ingestão do alimento. Diante do excesso de carboidrato, proteína e gordura, o organismo aumenta a secreção de insulina para o armazenamento dos nutrientes nos diversos tecidos, principalmente no fígado, tecido muscular esquelético e tecido adiposo (Genuth, 1996). Condições que aumentam o consumo de fonte energética armazenada inibem a liberação de insulina. É o caso do exercício físico, jejum e treinamento de resistência (Genuth, 1996). A regulação da secreção de insulina funciona a partir de uma relação de retroalimentação com o suprimento exógeno de nutrientes. Quando o suprimento é abundante a insulina é secretada em resposta levando ao armazenamento dos nutrientes e inibindo a liberação de substratos endógenos (gliconeogênese e glicogenólise). Quando o suprimento de nutrientes está baixo ou ausente, a secreção de insulina está contida e a mobilização de combustível endógeno fica acentuada (Genuth, 1996). Fundamentalmente a ação da insulina pode ser dividida em duas grandes categorias: efeito no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas; e efeito de promoção de crescimento na síntese de DNA, divisão celular e diferenciação celular (Vander et al., 1998).

I.3. CIRCULAÇÃO DA RETINA

Como na maioria dos tecidos, a regulação da circulação da retina é bastante complexa. Muitos fatores locais e sistêmicos podem ter influência. A estratégia geral da regulação do fluxo sanguíneo no leito vascular mostra que os fatores locais tentam adaptar o fluxo para as necessidades locais enquanto que os fatores sistêmicos regulam a distribuição do débito cardíaco nos diversos leitos vasculares do corpo (Delaey & Van de Voorde, 2000). Entre os fatores sistêmicos cabe lembrar da atividade do sistema nervoso autônomo sobre o globo ocular. O tema é controverso, pois, embora a regulação da vasomotricidade sistêmica seja influenciada também pela inervação autônoma (Hirst et al, 1992), que parece estar ausente na retina (Hayreh, 1989; Alder et al., 1997), alguns estudos observaram relação entre a estimulação do sistema nervoso autônomo e alteração do calibre dos vasos da retina (Lanigan et al., 1988; Lanigan et al., 1989; Lanigan et al., 1990). Desta forma, o tônus vascular da retina é principalmente regulado por fatores locais. Dentre estes fatores locais temos o miogênico (variação da pressão de perfusão) e os metabólicos, como a variação da pO_2 , pCO_2 e pH (Delaey & Van de Voorde, 2000), o óxido nítrico (Delaey & Van de Voorde, 2000) e a insulina (Yki-Järvinen & Utriainen, 1998). O fator miogênico tem sido testado na microvascularidade da retina em indivíduos normais, sendo observado resposta vasoconstritora ao aumento da pressão arterial desencadeada pelo exercício físico (Blum et al., 1999; Kergoat & Lovasik, 1995). Dentre os fatores metabólicos foi observado que o O_2 promove vasoconstrição e o CO_2 reduz a vasoconstrição (Pakola & Grunwald, 1993). Em adição, o óxido nítrico (ON), adenosina, endotelina e outros mediadores derivados das células endoteliais e do tecido retiniano podem ser considerados como reguladores locais do fluxo retiniano (Delaey & Van de Voorde, 2000). O ON é um potente vasodilatador, e apresenta

outros efeitos biológicos como inibição da agregação plaquetária, redução da adesão de leucócitos no endotélio e supressão da proliferação de célula muscular lisa vascular. A enzima que sintetiza o ON é denominada ON sintase (ONS). Esta enzima apresenta três isoformas denominadas de acordo com o tecido onde foi primeiramente isolada: ONS endotelial (ONS_e), ONS neuronal (ONS_n) e a isoforma ONS induzível (ONS_i). Alteração na produção e/ou degradação do ON está associado à enfermidades como o DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipercolesterolemia (Cooke & Dzau, 1997). Embora existam contradições quanto ao papel do ON na circulação da retina (Delaey & Van de Voorde, 2000), o ON foi detectado no epitélio pigmentar da retina, nos fotorreceptores, nas células horizontais, nas células amácrinas e nas células ganglionares da retina (Hardy et al, 2000). A função do ON parece ser de controlar o tônus arteriolar basal na retina (Gidday & Zhu, 1995). A insulina também apresenta função moduladora sobre o vaso, que consiste da: (1) promoção da vasodilatação decorrente da liberação do ON pelo endotélio vascular e (2) promoção da vasoconstrição por aumento da atividade simpática. Estes efeitos da insulina ainda podem ser influenciados pelo tipo de leito vascular estudado, a dose e o tempo de infusão da insulina (Yki-Järvinen & Utriainen, 1998). A reatividade vascular da retina parece ser influenciada também pela região da retina, tanto que o quadrante temporal inferior, em comparação ao quadrante temporal superior, apresenta fluxo sanguíneo significativamente reduzido em resposta ao aumento de O₂. No quadrante temporal superior, o aumento de CO₂ aumenta significativamente o fluxo sanguíneo. Segundo Chung e colaboradores (1999) este achado pode contribuir no estudo da fisiologia e fisiopatologia de enfermidades que alteram a capacidade de autorregulação tecidual. Alterações do padrão vascular da retina por quadrante foi estudado em diabéticos, e observou-se dilatação venosa principalmente nas veias do quadrante temporal superior em comparação ao quadrante temporal inferior (Falck & Laatikainen, 1995). Por outro lado,

Schwartz e colaboradores (2000), quantificaram a microvascularidade da retina por quadrantes em 10 indivíduos normais e observaram não haver diferença no diâmetro das arteríolas entre os quadrantes.

I.4. ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DA RETINA NO DIABÉTICO

As alterações da microvascularidade da retina, em especial a dilatação venular e arteriolar são decorrentes de alterações estruturais e funcionais (Sueishi et al, 1996). As alterações estruturais são: a degeneração do pericito (Garner, 1970; Garner, 1993; Cockburn, 1999; Curtis & Scholfield, 2004) e espessamento da membrana basal (Garner, 1970; Garner 1993; Stitt et al., 1994; Cockburn, 1999). Com isso os vasos tornam-se fragilizados levando à dilatação e tortuosidade venular já (Garner, 1993). A disfunção endotelial caracteriza a alteração funcional que precede as alterações estruturais (Cooper et al, 2001). No DM tipo II há hiperglicemia (Alberti & Zimmet, 1998) que está associada à RD (Keen et al, 2001). A hiperglicemia aguda produzida experimentalmente interfere na vasodilatação dependente do endotélio em pacientes não diabéticos. Segundo Williams e colaboradores (1998) este mecanismo pode levar à disfunção endotelial observada no DM. A hiperglicemia crônica tem sido associada à disfunção endotelial, pois, o endotélio nesta condição mostrou-se incapaz de promover a vasodilatação dependente do endotélio em DMID (Mäkimattila et al., 1996). Embora o elo entre DM e doença cardiovascular não seja totalmente entendido, a perda do papel modulador do endotélio, parece estar envolvida na patogênese das complicações vasculares do diabético (Cosentino & Lüscher, 1998). Em uma revisão sobre o tema disfunção

endotelial no DM, foi sugerido um desequilíbrio, com predomínio de fatores vasoconstritores, agregantes plaquetários e pró-mitogênicos, e redução dos fatores que promovem a vasodilatação dependente do endotélio (Klein et al, 1992; Cosentino & Lüscher, 1998; van Leiden et al, 2002). Estudos sugerem que a disfunção endotelial precede a resistência insulínica e a aterosclerose (Pinkney et al, 1997), e também o DM gestacional (Anastasiou et al, 1998). Nas células retinianas uma das associações entre a disfunção endotelial e a RD faz-se por meio do *stress* oxidativo e o baixo nível de proteínas juncionais entre as células retinianas (Grammas & Riden, 2003). Ainda a alta concentração do ON produzido nas células de Müller da retina pela ONSi, parece estar envolvida com a angiogênese que ocorre na RD (El-Asrar et al, 2001; Ellis et al, 2002). A hipóxia da retina parece ser a principal causa da angiogênese (Sueshi et al., 1996). Apesar de não existir agente angiogênico específico envolvido na RD, os fatores de crescimento endotelial vascular (FCEV) (Witmer et al, 2003), *pentosidine*, peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (Matsumoto et al., 2002) e o *stress* oxidativo (Grammas & Riden, 2003) têm sido associados à RD. Na microangiopatia diabética há interação das células endoteliais vasculares da retina e outras células tais como plaquetas, célula muscular lisa e macrófagos por meio de várias citocinas como FCEV, fator de crescimento tumoral beta (FCT β), interleucina 1 (IL 1) e o fator de necrose tumoral alfa (FNT α) modulando a angiogênese retiniana (El-Asrar et al., 2001). Os FCEV apresentam-se sob a forma de: o fator de crescimento placentário, FCEV-A, FCEV-B, FCEV-C, FCEV-D e FCEV-E. Estes fatores atuam em receptores de FCEV do tipo 1, tipo 2 e tipo 3 (Witmer et al., 2003). O FCEV foi testado em olhos de macacos (*Macacca fascicularis*) e promoveu neovascularização retiniana semelhante a observada na RD que resultou em um modelo experimental para o estudo do tratamento da RD (Tolentino et al., 2002). No olho, o FCEV

está aumentado na retina de modelos experimentais de DM induzido por estreptozotocina (Lorenzi & Gerhardinger, 2001). O FCEV-A é o principal fator envolvido no aparecimento e progressão da RD (Witmer et al., 2003). Não só a presença da RD está associada a FCEV, *pentosidine*, H_2O_2 , *stress* oxidativo, FCT β , IL 1, FNT α , como também a severidade da RD está associada com fator de crescimento *insulin-like* (Henricsson et al., 2002). Um outro fator relacionado à frequência da RD é a duração do DM, pois quanto maior a duração estimada do DM maior o risco de desenvolver RD (*Diabetes Drafting Group*, 1985; Dyck et al., 1993; *Diabetes Control and Complications Trial*, 1995a). Fatores hemodinâmicos como pressão arterial elevada (Cignarelli et al, 1992) e o aumento da pressão de pulso (PP) parecem estar associados ao aparecimento e a severidade da RD (Knudsen et al., 2002).

I.5. SINAIS DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Em função das alterações estruturais e funcionais descritas anteriormente vamos ter o aparecimento dos sinais tradicionalmente associados às complicações microvasculares do bulbo ocular observados na DM que são: (1) edema macular, (2) microaneurisma, (3) mancha algodosa, (4) hemorragia intrarretiniana, (5) exsudato duro, (6) anormalidade microvascular intrarretiniana (IRMA), (7) neovascularização da retina, (8) descolamento de retina e (9) glaucoma neovascular (Cockburn, 1999). O “*Diabetes Control and Complications Trial*” (1995b) apresentou uma das várias classificações da retinopatia diabética (TABELA I.1) em sua metodologia para investigar o tratamento do DM e a progressão da RD. Outros pesquisadores (Haut et al., 1987; Cignarelli et al., 1992; Looker et al., 2003), também com o intuito de indicar a severidade da retinopatia diabética e com isso tentar obter um momento ideal para iniciar o tratamento da RD, criaram suas próprias classificações. Porém, não há um

consenso até os dias atuais do momento ideal para o início do tratamento (Haut et al., 1987). Há mais de cinquenta anos, a principal forma de tratamento da RD é a *laserterapia* (Bronson et al, 2003). Nesta forma de tratamento parte da retina neural periférica é destruída para poupar uma área de alta resolução visual, a mácula. Embora o controle precoce da glicose seja vital para parar ou adiar o início da RD, parece haver um ponto crítico onde uma cascata de eventos inicia-se, que, mesmo controlando a glicemia, a RD progredirá inexoravelmente (Alder et al., 1997).

A dilatação dos vasos da retina também é um sinal associado à RD (Croom & Scott, 1949; Garner A, 1970; Wolbarsht et al., 1981; Kristinsson et al., 1997), e responde a uma necessidade maior de oxigênio pela retina (Wolbarsht et al., 1981).

TABELA I.1. Classificação da retinopatia diabética (RD) no “*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*”.

Nível	Definição	Severidade
10	Sem retinopatia	Sem retinopatia
20	Microaneurismas	RDNP muito leve
35	Microaneurismas, exsudatos duros, exsudatos algodinosos e /ou hemorragia retiniana leve	RDNP leve
43	Microaneurismas mais IRMA leve ou hemorragia retiniana moderada	RDNP moderada
47	IRMA mais extensa, hemorragia retiniana severa	RDNP moderada
53	Hemorragia retiniana severa nos quatro quadrantes ou IRMA moderadamente severa em pelo menos um quadrante	RDNP severa
61	NVE < 0.5 área de disco em um ou mais quadrantes	RDP leve
65	NVE ≥ 0.5 área de disco em um ou mais quadrantes ou NVD < 0.25-0.33 área de disco	RDP moderada
71-75	NVD ≥ 0.25-0.33 área de disco e/ou hemorragia vítrea	RDP de alto risco
81-85		RDP avançada

RDNP, retinopatia diabética não proliferativa; IRMA, anormalidade microvascular intrarretiniana; RDP, retinopatia diabética proliferativa; RDNP, retinopatia diabética não proliferativa; NVD, neovascularização do disco óptico ou dentro de 1 diâmetro de disco óptico da margem do disco óptico; NVE, neovascularização da retina em qualquer outro local.

A vasodilatação da retina parece ser a causa inicial da patologia microvascular no DM (Wolbarsht et al., 1981). Outras alterações oftalmológicas podem ser encontradas em pacientes com DM: catarata, cuja duração e severidade do DM (Delcourt et al., 2000; Ederer et al., 1981) representam maior risco para desenvolver esta enfermidade; glaucoma (Almeida, 1994); alterações vasculares da conjuntiva do bulbo ocular (Worthen et al., 1981); a degeneração macular relacionada à idade (DMRI), que foi considerada por Voutilainen-Kaunisto e

colaboradores (2000) um fator de risco independente da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM tipo II; alteração do fluxo sanguíneo da retina que parece estar aumentado no paciente com DM sem RD, sugerindo que alterações hemodinâmicas precoces podem estar envolvidas no desenvolvimento da RD (Grunwald et al., 1996); alteração do fluxo sanguíneo da coróide que pode estar aumentado em paciente com RD comparado ao grupo de indivíduos normais e ao grupo de pacientes com DM, porém sem RD, demonstrando uma possível falência do sistema nervoso autônomo (Movaffaghy et al., 2002). O fluxo sanguíneo da coróide parece ser influenciado também pela pressão arterial, pois foi observado que o fluxo sanguíneo ocular pulsátil é mais baixo em indivíduos diabéticos e em indivíduos normotensos quando comparado ao grupo de hipertensos (Esgin et al., 2001).

Indivíduos pré-diabéticos apresentam fatores de risco para a aterosclerose (obesidade, hiperglicemia e hiperinsulinemia), que podem estar presentes por muito tempo e contribuir para a doença macrovascular tanto quanto a duração do DM por si só (Haffner et al., 1990). Aparentemente, as complicações macrovasculares são decorrentes de alterações metabólicas observadas no período pré-diabético, ao contrário das complicações microvasculares que aparecem após a instalação do DM (Haffner et al., 1990). Infelizmente, entre os anos decorridos entre o diagnóstico inicial do DM e a detecção clínica da RD, mudanças significativas e irreversíveis da microvascularidade da retina vão se desenvolvendo silenciosamente (Alder et al., 1997).

É de extrema importância o diagnóstico precoce da RD por meio de instrumentos de maior precisão para melhor entendimento da microangiopatia diabética, bem como para desenvolver novas opções de tratamento. Entre as opções de tratamento temos os inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA) porque a angiotensina é um potente

estimulador do FCEV (Cordonnier et al, 2001). Estas drogas reduzem a pressão arterial (Kida et al, 2003) e melhoram a disfunção hemodinâmica da retina (Horio et al., 2004), sendo eficientes na prevenção e no desenvolvimento da RD (Nagisa et al., 2001; Sjølie & Chaturvedi, 2002). O bloqueio do sistema renina-angiotensina é um tratamento potencial para a ameaça de cegueira das complicações microvasculares do DM (Moravski et al., 2003). A aspirina e a aminoguanidina podem ter um efeito benéfico na RD (Du et al, 2003). Um dos papéis da aspirina é de impedir a formação de microtrombos (Kern & Engerman, 2001) e de inibir a produção do ânion superóxido (Du et al, 2003). A aminoguanidina inibe a ONSi que por sua vez reduz o ON (El-Asrar et al., 2001) e também reduz a produção do ânion superóxido (Du et al, 2003). Recente estudo mostra a ação benéfica da piridoxamina, um membro da família da vitamina B₆, como estratégia no tratamento da RD (Stitt et al, 2002).

Em função da RD ser uma das principais causas de cegueira (Klein et al., 1992), que o seu tratamento pela *laserterapia* promove destruição da retina (Alder et al., 1997) e as alterações qualitativas da RD aparecerem inicialmente no quadrante temporal superior (Taylor & Dobree, 1970). Coloca-se o desafio atual para oftalmologistas e pesquisadores de buscar novos métodos para prevenir e tratar a RD (Vitale, 1998). Recentemente Klein e colaboradores (2004) observaram que a quantificação dos vasos da retina pode estimar a progressão da RD, e ainda pode apontar para o sucesso do tratamento desta enfermidade (Wilson et al., 1988). Por estes motivos optamos por desenvolver este estudo com o intuito de quantificar o padrão microvascular da retina em diabéticos.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

II. 1. OBJETIVO GERAL

Análise quantitativa do padrão microvascular da retina em indivíduos diabéticos, quando comparado a não diabéticos.

II. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

II. 2. 1. Quantificar o número e o diâmetro das arteríolas e vênulas da retina no grupo controle e no grupo de diabéticos;

II. 2. 2. Quantificar o número e o diâmetro das arteríolas e vênulas da retina nos quadrantes temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior no grupo controle e no grupo de diabéticos;

II. 2. 3. Quantificar a taxa diâmetro arteriolar / diâmetro venular (Taxa DA/DV) no grupo controle e no grupo de diabéticos;

II. 2. 4. Analisar a influência da glicemia e da duração do *Diabetes Mellitus* na microvascularidade da retina na amostra;

II. 2. 5. Analisar a pressão intra-ocular no grupo controle e no grupo de diabéticos.

III. METODOLOGIA

III. METODOLOGIA

Para o presente estudo de caso e controle, foram convidados a participar do estudo 180 indivíduos junto ao Ambulatório de Oftalmologia da Prefeitura Municipal de Vitória e do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 25 e 55 anos, sem restrição de raça e de classe sócio-econômica. Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico prévio de ametropia maior e igual a 4 dioptrias, catarata, glaucoma, lesão corneana e hipertensão arterial sistêmica. Dos 180 convidados, 57 não puderam participar por motivos particulares, principalmente por não poderem faltar ao emprego e por dificuldade financeira para deslocar-se ao ambulatório. Dos 123 indivíduos restantes foram removidos 23 participantes porque faltaram em uma das etapas do estudo, 28 por apresentarem alterações oftalmológicas constatadas durante a avaliação, como: cicatriz coriorretiniana, ângulo estreito da câmara anterior, escavação do disco óptico sugestivo de alteração glaucomatosa, além de outros 20 participantes com retinografia imprópria para a análise quantitativa. Desta forma, fizeram parte do trabalho 52 indivíduos, sendo que 26 indivíduos formaram o grupo controle e 26 o grupo de diabéticos. Os 52 indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, oftalmológica e laboratorial. Após explicação detalhada de toda avaliação a qual seriam submetidos, importância e objetivo do estudo, os participantes assinaram o termo de consentimento que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Os participantes foram submetidos à avaliação oftalmológica e orientados a comparecer pela manhã na semana seguinte na Clínica de Investigação Cardiovascular do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas sem terem feito uso de tabaco ou ingerido bebida alcoólica. A avaliação clínica constou da

identificação, verificação dos dados antropométricos. Nesta ocasião foi marcada a data para realização da retinografia e coleta de sangue para os exames laboratoriais, que foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM.

III.1. IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foram coletados os dados: nome, sexo, raça, grau de escolaridade, data de nascimento, idade, estado civil, profissão, naturalidade e procedência.

III.2. HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Os pacientes foram questionados quanto ao tempo de duração estimado do DM e ao tratamento atual.

III.3. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

As medidas de altura, peso, circunferência da cintura e do quadril foram obtidas pelo mesmo observador e com a metodologia proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1989). A altura do paciente foi verificada com estadiômetro fixo, com o paciente na posição ortostática, sem sapatos, com os tornozelos juntos e com a cabeça no plano de *Frankfurt*. Este plano corresponde ao plano horizontal entre as margens superiores dos meatos acústicos externos e a borda inferior da órbita (O'rahilly, 1988). O peso do paciente foi verificado com balança da marca Filizola e o paciente utilizando vestimenta leve e sem sapatos. O índice de massa corporal (IMC) foi utilizado para diagnosticar a obesidade e calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso corporal (Kg)}}{\text{altura (m}^2\text{)}}$$

Para a verificação das circunferências da cintura e do quadril foi utilizada fita plástica inextensível. Os pacientes foram orientados para separarem os pés aproximadamente 30 centímetros e a verificação da cintura foi realizada a meia distância entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca na altura da linha axilar média, durante a expiração tranqüila. A cintura do quadril foi verificada horizontalmente com base no ponto de maior circunferência sobre as nádegas, correspondente aos trocânteres maiores do fêmur. A relação entre a circunferência da cintura e circunferência do quadril (RC/Q) foi obtida pela divisão entre estas duas variáveis.

III.4. VERIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial (PA) foi avaliada pela medida casual considerada como a média de 3 verificações da PA obedecendo as normas da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Mion Jr et al., 1991). A verificação da PA foi realizada com o paciente sentado, após repouso de cinco minutos, ficar 30 minutos sem consumir café, álcool, cigarro, e sem ingerir alimento. Foram utilizados esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio. A verificação foi realizada pelo mesmo observador baseado nas fases 1 e 5 dos sons de Korotkoff. A pressão de pulso (PP) foi calculada pela diferença entre a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD). A frequência cardíaca foi verificada pelo pulso arterial (bpm). A pressão arterial média (PAM) foi calculada pela seguinte fórmula:

$$PAM = PAD + (PAS - PAD) / 3$$

III.5. EXAMES LABORATORIAIS

Os pacientes foram encaminhados ao laboratório de análises clínicas do HUCAM para coleta do sangue pela manhã em jejum de 12 horas. Os exames realizados foram: hemograma, glicemia, colesterol total e frações (VLDL-Colesterol: colesterol de muito baixa densidade, LDL-Colesterol: colesterol de baixa densidade, HDL-Colesterol: colesterol de alta densidade) e triglicerídeos.

III.6. EXAME OFTALMOLÓGICO

Os pacientes foram submetidos à verificação da acuidade visual (baseado na tabela de *Snellen*), refração, teste de motilidade extra-ocular (por meio do *cover test*), biomicroscopia do segmento anterior com lâmpada de fenda da marca Topcon modelo SL-3c e tonometria de aplanação com tonômetro da marca Haag-Streit Bern. Os participantes, sob midríase medicamentosa com mydriacyl 1% (tropicamide[®]), foram submetidos à retinografia (fotografia do fundo de olho – método não invasivo) com retinógrafo da marca Nikon NF 505 acoplado à câmera fotográfica de 35 milímetros com abertura de 50 graus. Utilizamos filme da marca Fuji ASA 400 para o registro da imagem do fundo de olho.

III.7. ANÁLISE DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA

Após a revelação do filme fotográfico, foi escolhida a retinografia de melhor qualidade de um dos olhos de cada participante da amostra. Posteriormente digitalizamos a fotografia em um *scanner* marca HP modelo 3670 (resolução de 200 ppp). Foi utilizado programa de computador para análise quantitativa e semi-automatizada dos vasos da retina. Por meio deste programa o diâmetro e o raio do disco óptico são automaticamente definidos pelo computador que por sua vez define que o raio tem aproximadamente 0.9 milímetros (FIGURA III.1). Este valor foi programado em nosso sistema, pois é o valor médio do raio do disco óptico sugerido por Jonas e colaboradores (1988; 1995). Em seguida, o programa

constroi um círculo com raio três vezes o disco óptico centrado no disco óptico (FIGURA III.2), metodologia semelhante à aplicada por Kagan e colaboradores (1967), Wallace (1970) e Stanton e colaboradores (1995), só que de forma manual. Em torno da circunferência maior, as margens dos vasos da retina foram marcadas pelo observador com *caliper* e quantificados em micrometros (μm) (FIGURA III.3). Em seguida foram traçadas duas linhas perpendiculares pelo centro do disco óptico com o objetivo de dividir a retina em quadrantes (FIGURA III.4). Os vasos com diâmetro menor que 30 μm foram excluídos em função da imprecisão para definir as margens do vaso. Por meio deste método contamos o número de vasos diferenciados em arteríolas e vênulas, pois estes vasos seguem padrões que nos permitem tal diferenciação (Behrendt, 1990; Matas, 1977) e medimos seus respectivos diâmetros. As seguintes variáveis foram registradas: (1) número de arteríolas totais (NAT); (2) número de vênulas totais (NVT); (3) diâmetro arteriolar (DA), definido pela soma dos diâmetros de todas as arteríolas; (4) soma dos diâmetros das arteríolas no quadrante temporal superior (DATS); (5) soma dos diâmetros das arteríolas no quadrante temporal inferior (DATI); (6) soma dos diâmetros das arteríolas no quadrante nasal superior (DANS); (7) soma dos diâmetros das arteríolas no quadrante nasal inferior (DANI); (8) diâmetro venular (DV), definido pela soma dos diâmetros de todas as vênulas; (9) soma dos diâmetros das vênulas no quadrante temporal superior (DVTS); (10) soma dos diâmetros das vênulas no quadrante temporal inferior (DVTI); (11) soma dos diâmetros das vênulas no quadrante nasal superior (DVNS); (12) soma dos diâmetros das vênulas no quadrante nasal inferior (DVNI); (13) taxa diâmetro arteriolar / diâmetro venular, obtida pela divisão destas duas variáveis (taxa DA / DV); (14) taxa DA /DV no quadrante temporal superior (taxa DA /DV TS); (15) taxa DA /DV no quadrante temporal inferior (taxa DA /DV TI); (16) taxa DA /DV no quadrante nasal superior (taxa DA /DV NS); e (17) taxa DA /DV no quadrante nasal inferior (taxa DA /DV NI).

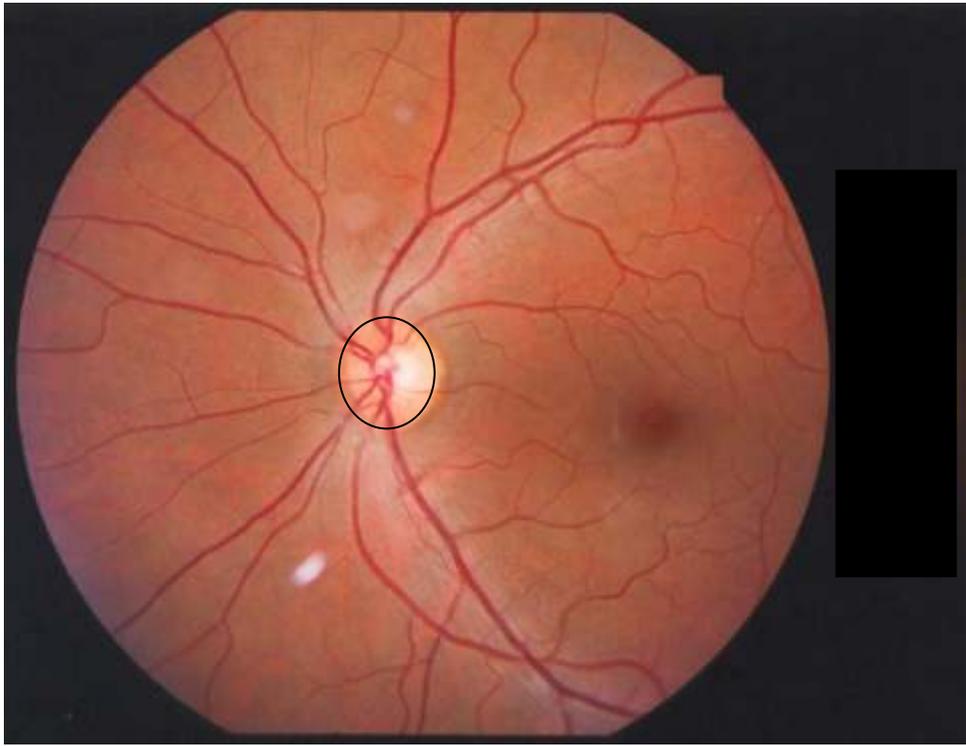


FIGURA III.1. Definição do disco óptico.

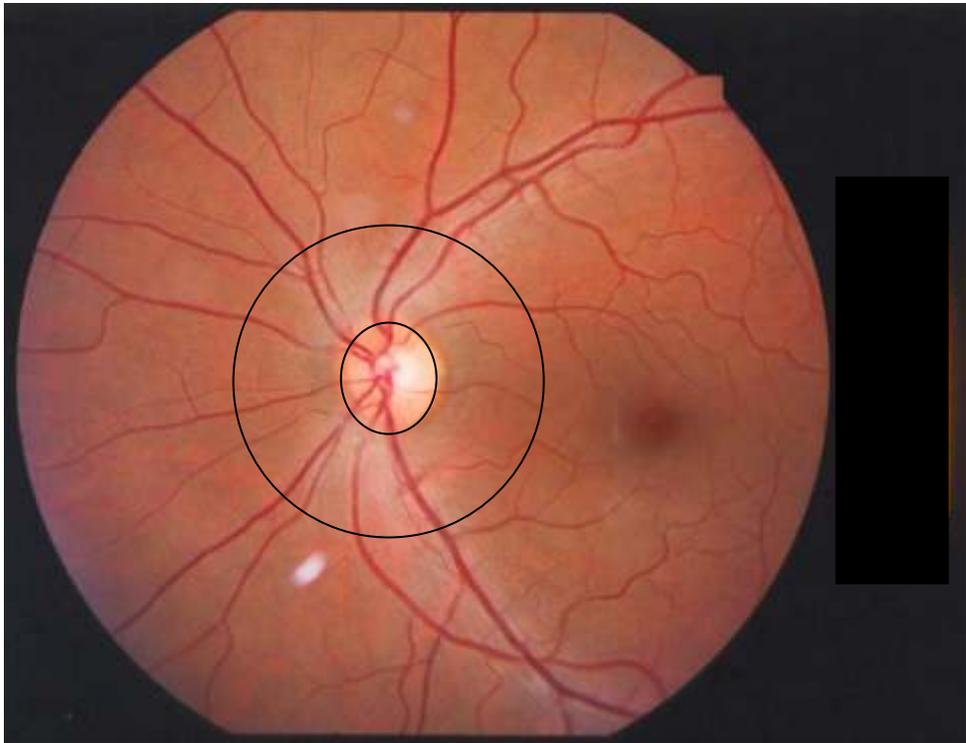


FIGURA III.2. Marcação do círculo maior com 3 vezes o raio do disco óptico.

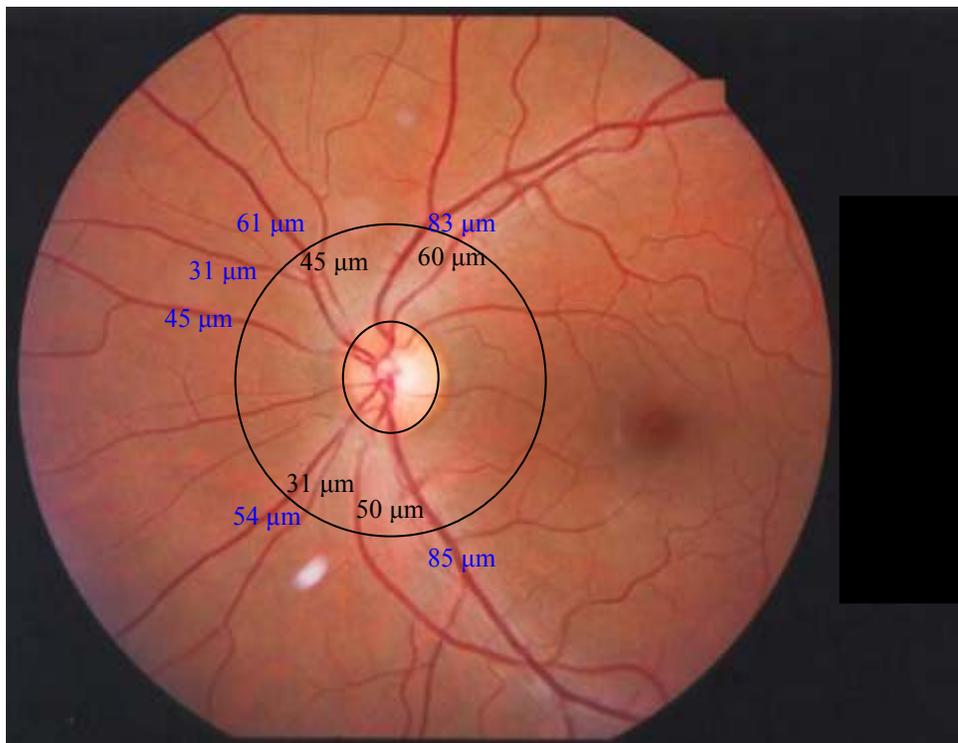


FIGURA III.3. Quantificação da microvascularidade da retina. Arteriolas (preto) e vênulas (azul).

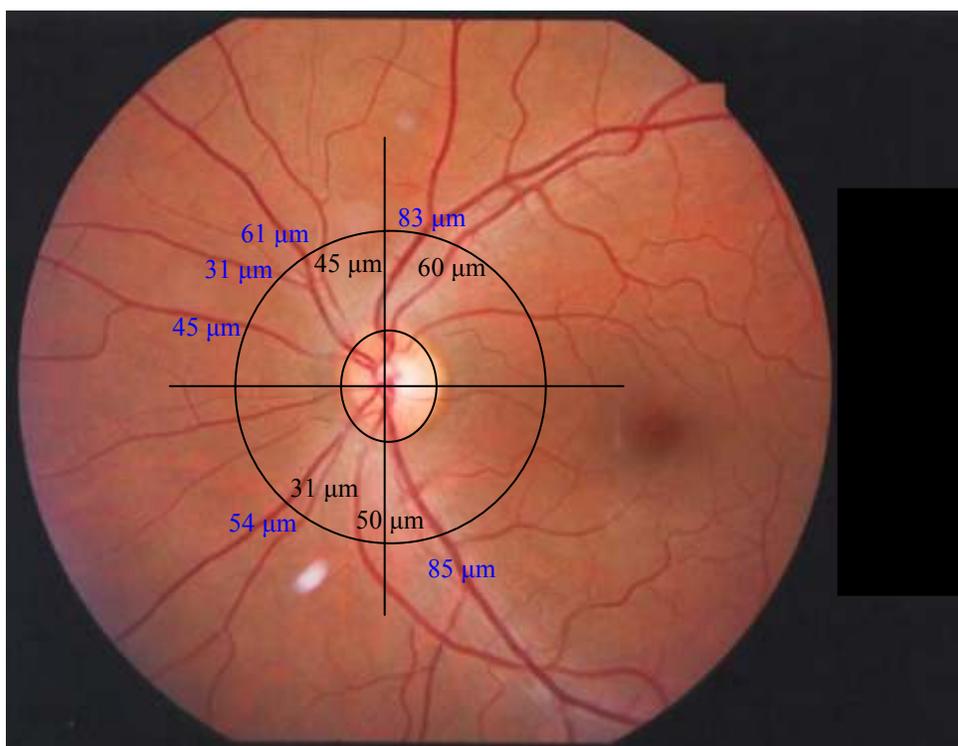


FIGURA III.4. Definição dos quadrantes da retina.

III.8. CRITÉRIO PARA O DIAGNÓSTICO DO *DIABETES MELLITUS*

Foram considerados diabéticos indivíduos que apresentaram glicemia de jejum com valor \geq a 140 mg/dl ou em uso de hipoglicemiante oral.

III.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. O teste *t de Student* foi utilizado para comparação dos dados clínicos, antropométricos, hemodinâmicos e oftalmológicos entre os grupos controle e diabéticos quando indicado. A correlação das variáveis estudadas na amostra total foi testada pelo coeficiente de correlação de *Pearson* e apresentadas nos gráficos de regressão linear. Para a comparação dos grupos controle, diabéticos com duração menor a 5 anos e diabéticos com duração maior e igual a 5 anos foi utilizado análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido do teste de *Tukey*. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para identificar o efeito da duração do DM e da glicemia sobre a microvascularidade da retina. O nível de significância foi estabelecido em 0.05. Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS 11.0 *for Windows*.

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS

1.1. RESULTADOS

1.2. RESULTADOS

1.3. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

As características clínicas, antropométricas e hemodinâmicas da amostra são apresentadas nas TABELAS IV.1 e IV.2, mostrando diferença ($P < 0.05$) entre as médias em relação ao IMC (controle = $25.87 \pm 2.89 \text{ Kg/m}^2$ vs diabéticos = $28.05 \pm 4.45 \text{ Kg/m}^2$) e a RC/Q (controle = 0.85 ± 0.07 vs diabéticos = 0.90 ± 0.50). Entre as demais variáveis estudadas, o peso, a CC, a PAS, a PAD, a PAM e a FC apresentaram valores médios maiores no grupo de diabéticos, embora, a diferença não tenha alcançado significância estatística.

TABELA IV.1. Características clínicas e antropométricas da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
Idade (anos)	43.38 ± 7.11	43.85 ± 7.54
Sexo		
Masculino n (%)	9 (34.6)	8 (30.8)
Feminino n (%)	17 (65.4)	18 (69.2)
Tempo de DM (anos)	—	6.14 ± 5.77
Peso (Kg)	69.05 ± 11.45	72.94 ± 12.17
Altura (m)	1.62 ± 0.08	1.61 ± 0.08
IMC (Kg/m^2)	25.87 ± 2.89	$28.05 \pm 4.45^*$
CC (cm)	81.70 ± 8.99	86.05 ± 8.33
CQ (cm)	95.68 ± 6.73	95.30 ± 6.23
RC/Q	0.85 ± 0.07	$0.90 \pm 0.50^{**}$

Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; RC/Q, relação cintura quadril. * $P < 0.05$ vs controle, ** $P < 0.01$ vs controle.

Os dados bioquímicos apresentados na TABELA IV.3, mostram que a glicemia de jejum (controle = 90.57 ± 7.73 mg/dl e diabéticos = 209.41 ± 83.01 mg/dl), o VLDL-colesterol (controle = 22.41 ± 10.07 mg/dl e diabéticos = 31.26 ± 14.77 mg/dl) e os triglicérides (controle = 109.62 ± 50.34 mg/dl e diabéticos = 225.59 ± 260.62 mg/dl) apresentaram diferença nos grupos. Apesar de existirem diferenças das médias do colesterol total, do HDL-colesterol (controle = 51.29 ± 13.35 mg/dl e diabéticos = 44.43 ± 11.01 mg/dl) e do LDL-colesterol entre os grupos, esta diferença não foi significativa. Os valores médios do hematócrito, número de eritrócitos e hemoglobina não foram diferentes entre os grupos.

TABELA IV.2. Características hemodinâmicas da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
PAS (mmHg)	115.42 ± 14.74	117.42 ± 13.98
PAD (mmHg)	77.15 ± 10.95	79.12 ± 9.60
PP (mmHg)	38.27 ± 8.66	38.31 ± 9.16
PAM (mmHg)	89.85 ± 11.64	91.80 ± 10.43
FC (bpm)	66.92 ± 6.05	69.92 ± 5.67

Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minutos (bpm).

TABELA IV.3. Características bioquímicas da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4.60 ± 0.44	4.52 ± 0.42
Hemoglobina (g/dL)	13.77 ± 1.81	14.13 ± 0.96
Hematócrito (%)	41.01 ± 4.65	41.59 ± 2.89
Glicemia (mg/dL)	90.57 ± 7.73	209.41 ± 83.01**
Colesterol Total (mg/dL)	194.81 ± 42.56	204.50 ± 48.95
HDL-Colesterol (mg/dL)	51.29 ± 13.35	44.43 ± 11.01
LDL-Colesterol (mg/dL)	122.84 ± 41.90	126.44 ± 43.89
VLDL-Colesterol (mg/dL)	22.41 ± 10.07	31.26 ± 14.77*
Triglicérides (mg/dL)	109.62 ± 50.34	225.59 ± 260.62*

Os valores são apresentados em média ± desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. **P* < 0.05 vs controle, ***P* < 0.01 vs controle.

As características do exame oftalmológico da amostra apresentadas na TABELA IV.4 foram a acuidade visual testada pela tabela de *Snellen* e a pressão intra-ocular (PIO). No grupo controle a acuidade visual do olho direito e do olho esquerdo foi melhor que 20/30 em 84.46% (n = 22) e 84.61 % (n = 22), respectivamente. Já nos diabéticos, a acuidade visual no olho direito e no olho esquerdo, melhor de 20/30, foi de 88.46 % (n = 23) e 80.76 % (n = 21) respectivamente. Os valores médios da PIO no olho direito e no olho esquerdo do grupo controle (14.50 ± 2.38 mmHg e 14.77 ± 2.24 mmHg) foram maiores à PIO do olho direito e esquerdo dos diabéticos (16.18 ± 2.78 mmHg e 16.41 ± 2.82 mmHg). Os dados da PIO podem ser observados na FIGURA IV.1.

TABELA IV.4. Características do exame oftalmológico da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
Acuidade visual > 0.9 (<i>Snellen</i>)		
Olho direito n (%)	22 (84.61)	23 (88.46)
Olho esquerdo n (%)	22 (84.61)	21 (80.76)
Pressão intra-ocular (mmHg)		
Olho direito	14.50 ± 2.38	16.18 ± 2.78*
Olho esquerdo	14.77 ± 2.24	16.41 ± 2.82*

Os valores são apresentados em média ± desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. **P* < 0.05 vs controle.

Embora seja observado aumento no valor médio do diâmetro arteriolar total (DAT) do grupo dos diabéticos ($335.85 \pm 97.54 \mu\text{m}$) vs grupo controle ($328.85 \pm 92.49 \mu\text{m}$) e do diâmetro venular total (DVT) no grupo diabéticos ($434.35 \pm 90.14 \mu\text{m}$) vs grupo controle ($423.00 \pm 74.58 \mu\text{m}$), estas diferenças não alcançaram significância (TABELA IV.5). Como o DAT e o DVT estão aumentados nos diabéticos a Taxa DA/DV foi semelhante entre os grupos. Os outros parâmetros avaliados foram o número de arteriolas totais (NAT) e o número vénulas totais (NVT) que não apresentaram diferença significativa.

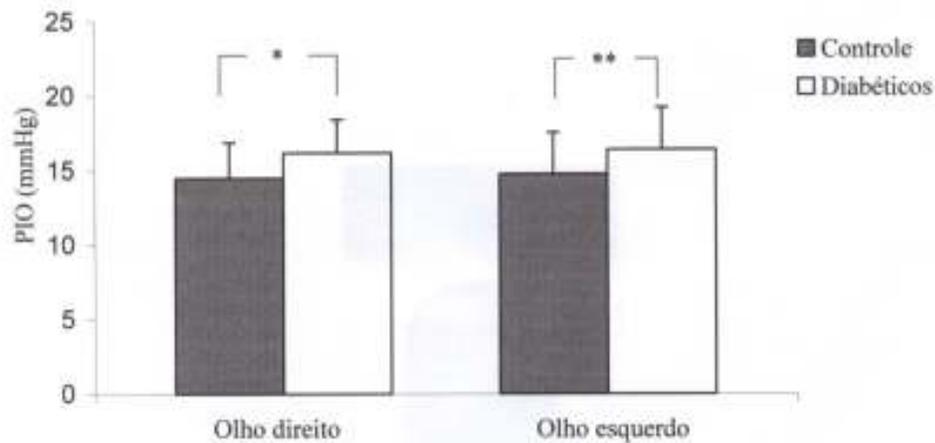


FIGURA IV.1. Comparação da pressão intra-ocular (PIO) do olho direito e esquerdo entre o grupo controle e diabéticos. * $P < 0.05$ OD controle vs OD diabéticos, ** $P < 0.05$ OE controle vs OE diabéticos.

As características microvasculares da retina nos diversos quadrantes apresentaram aspectos diferenciados. Por isso analisamos a microvascularidade da retina, levando em consideração os quadrantes. Na TABELA IV.6 são mostradas diferenças significantes no valor médio do DANS ($89.42 \pm 46.50 \mu\text{m}$) vs DANI ($65.45 \pm 19.43 \mu\text{m}$) entre os indivíduos diabéticos, do DVTS ($124.85 \pm 38.03 \mu\text{m}$) vs DVTI ($102.92 \pm 15.69 \mu\text{m}$) entre os indivíduos diabéticos e do DVNS ($117.85 \pm 48.36 \mu\text{m}$) vs DVNI ($96.13 \pm 35.74 \mu\text{m}$) entre os indivíduos diabéticos. As características da microvascularidade da retina foram apresentadas graficamente nas FIGURAS IV.2, IV.3 e IV.4. As demais características da microvascularidade da retina são apresentadas na TABELA IV.6, que não alcançaram diferença significativa.

TABELA IV.5. Características da microvascularidade da retina (DAT, DVT, Taxa DA/DV, NAT e NVT) da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
DAT (μm)	328.85 \pm 92.49	335.85 \pm 97.54
DVT (μm)	423.00 \pm 74.58	434.35 \pm 90.14
Taxa DA/DV	0.78 \pm 0.19	0.76 \pm 0.15
NAT (n)	6.23 \pm 1.47	6.04 \pm 1.88
NVT (n)	6.16 \pm 0.89	5.96 \pm 1.07

Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; Taxa DA/DV, taxa diâmetro arteriolar/ diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais.

A TABELA IV.7 mostra que a taxa DA/DV analisada por quadrante também apresenta valores médios semelhantes, não sendo um bom parâmetro para investigação da microvascularidade da retina em diabéticos, pois há vasodilatação de arteríolas e vênulas que pode ser observado na TABELA IV.6. Como as complicações do DM estão associadas à duração da enfermidade, analisamos a microvascularidade da retina nos diabéticos distribuídas de acordo com esta variável. A TABELA IV.8 mostra semelhança entre as características estudadas nos grupos controle, diabéticos com duração menor de cinco anos e diabéticos com duração maior e igual a cinco anos. As alterações microvasculares quantitativas da retina ficam mais evidentes quando dividimos o grupo de diabéticos de acordo com a duração da enfermidade e analisamos os vasos levando em consideração os quadrantes da retina. É o que observamos na TABELA IV.9. O valor médio (\pm DP) do DVTS nos diabéticos com duração maior e igual a cinco anos (141.62 \pm 44.44 μm) vs DVTS no grupo controle (112.58 \pm 32.11 μm) e DVTS nos diabéticos com duração menor a cinco anos (108.08 \pm 20.72 μm) apresentaram diferença significativa, com um aumento aproximado de

22% do DVTS nos diabéticos com duração maior e igual a cinco anos em relação aos demais grupos.

TABELA IV.6. Características do diâmetro arteriolar (DA) e diâmetro venular (DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
DA		
DATS (μm)	97.15 \pm 34.65	102.96 \pm 42.83
DATI (μm)	83.08 \pm 30.63	88.08 \pm 33.90
DANS (μm)	85.38 \pm 43.38	89.42 \pm 46.50
DANI (μm)	72.60 \pm 41.25	65.45 \pm 19.43*
DV		
DVTS (μm)	112.58 \pm 32.11	124.85 \pm 38.03
DVTI (μm)	107.54 \pm 30.87	102.92 \pm 15.69**
DVNS (μm)	112.65 \pm 41.61	117.85 \pm 48.36
DVNI (μm)	90.23 \pm 35.53	96.13 \pm 35.74*

Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior. * $P < 0.05$ DANI dos diabéticos vs DANS dos diabéticos e DVNI dos diabéticos vs DVNS dos diabéticos, ** $P < 0.01$ DVTI dos diabéticos vs DVTS dos diabéticos.

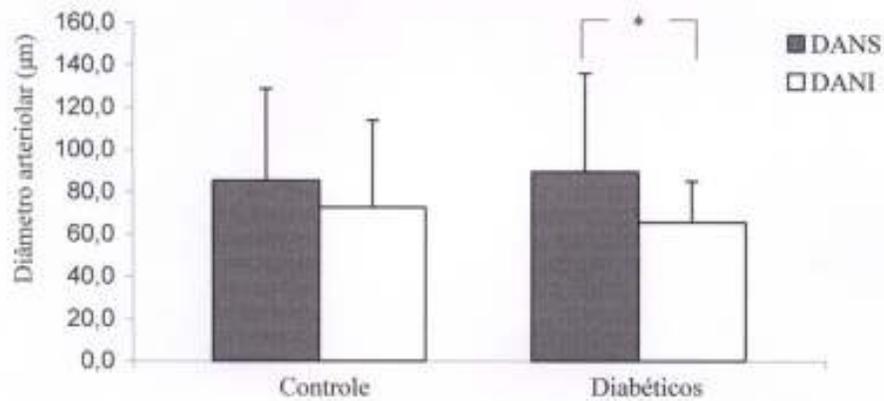


FIGURA IV.2. Comparação entre o diâmetro arteriolar nasal superior (DANS) e o diâmetro nasal inferior (DANI), nos grupos controle e diabéticos, * $P < 0.05$ DANS vs DANI nos diabéticos.

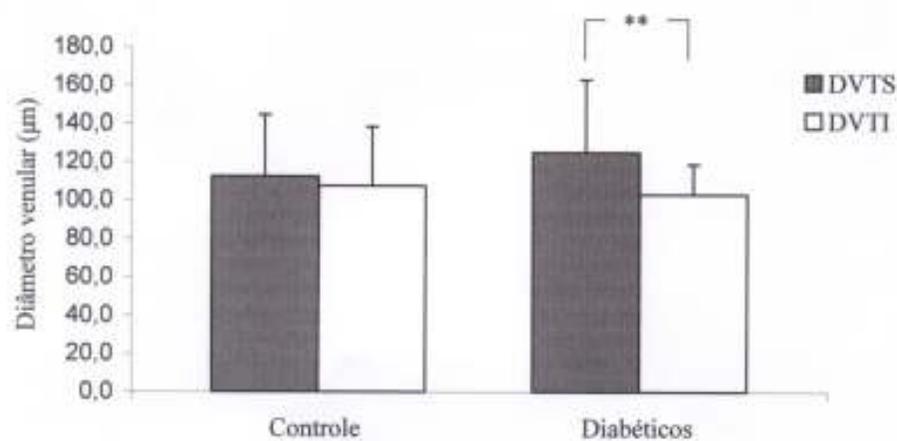


FIGURA IV.3. Comparação entre o diâmetro venular temporal superior (DVTS) e o diâmetro venular temporal inferior (DVTI) nos grupos controle e diabéticos. ** $P < 0.01$ DVTS vs DVTI nos diabéticos.

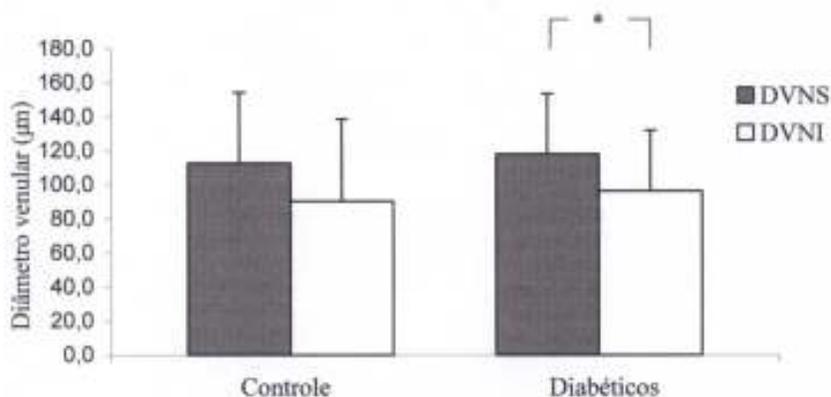


FIGURA IV.4. Comparação entre o diâmetro venular nasal superior (DVNS) com o diâmetro venular nasal inferior (DVNI) nos grupos controle e diabéticos. * $P < 0.05$ DVNS vs DVNI no grupo de diabéticos.

TABELA IV.7. Características da Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular (Taxa DA/DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, da amostra.

Características	Controle (n = 26)	Diabéticos (n = 26)
Taxa DA/DV		
Taxa DA/DV TS	0.90 ± 0.32	0.87 ± 0.50
Taxa DA/DV TI	0.81 ± 0.31	0.86 ± 0.31
Taxa DA/DV NS	0.88 ± 0.52	0.81 ± 0.38
Taxa DA/DV NI	0.93 ± 0.73	0.71 ± 0.42

Os valores são apresentados em média \pm desvio padrão e as diferenças testadas pelo teste *t* de Student. Taxa DA/DV TS, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular temporal superior; Taxa DA/DV TI, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular temporal inferior; Taxa DA/DV NS, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular nasal superior; Taxa DA/DV NI, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular nasal inferior.

TABELA IV.8. Características da microvascularidade da retina (DAT, DVT, Taxa DA/DV, NAT e NVT) no grupo controle e no grupo de diabéticos distribuídos de acordo com a duração da enfermidade.

Características	Controle n = 26	Diabéticos	
		< 5anos n = 13	≥ 5 anos n = 13
DAT (µm)	328.85 ± 92.49	323.46 ± 88.22	348.23 ± 108.19
DVT (µm)	423.00 ± 74.58	422.15 ± 83.73	446.54 ± 97.96
Taxa DA/DV	0.78 ± 0.19	0.76 ± 0.11	0.77 ± 0.18
NAT (n)	6.23 ± 1.47	5.77 ± 1.78	6.31 ± 2.01
NVT (n)	6.19 ± 0.89	5.69 ± 1.03	6.23 ± 1.09

Os valores são apresentados em média ± desvio padrão e as diferenças testadas pela ANOVA e teste *Tukey*. DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; Taxa DA/DV, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular; NAT, número de arteriolas totais; NVT, número de vênulas totais.

Levando em consideração a distribuição do grupo de diabéticos pela duração da enfermidade observamos que as diferenças antes descritas no grupo dos diabéticos mantiveram-se: O valor médio do DVTS (141.62 ± 44.44) vs DVTI (103.31 ± 16.01) e o DVNS (120.23 ± 50.00) vs DVNI (88.17 ± 34.00) apresentaram diferença significativa entre os diabéticos com duração maior e igual a 5 anos. As FIGURAS IV.5 e IV.6 ilustram os dados da TABELA IV.9. As alterações quantitativas da microvascularidade da retina no quadrante temporal superior nos diabéticos ficam mais evidentes quando associadas à glicemia plasmática. Estes dados estão apresentados na TABELA IV.10 e FIGURAS IV.7 e IV.8. Observou-se correlação positiva e significativa entre a taxa glicêmica com o DVTS ($r = 0.37$, $P < 0.01$) e com o DATS ($r = 0.31$, $P < 0.05$). O DAT, o DATL, o DANS, o DANI, o DVT, o DVTL, o DVNS e o DVNI não apresentaram correlação com a glicemia. A Taxa DA/DV, o NAT e o NVT também não se correlacionaram com a glicemia.

TABELA IV.9. Características do diâmetro arteriolar (DA), diâmetro venular (DV) e Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular (Taxa DA/DV) da microvascularidade da retina por quadrantes, no grupo controle e no grupo de diabéticos distribuídos de acordo com a duração da enfermidade.

Características	Controle n = 26	Diabéticos	
		< 5anos n = 13	≥ 5 anos n = 13
DA			
DATS (µm)	97.15 ± 34.65	95.49 ± 45.14	110.46 ± 40.77
DATI (µm)	83.08 ± 30.63	91.23 ± 31.99	84.92 ± 36.74
DANS (µm)	85.38 ± 43.38	79.46 ± 40.68	99.38 ± 55.33
DANI (µm)	72.60 ± 41.25	62.08 ± 21.09	69.50 ± 17.43
DV			
DVTS (µm)	112.58 ± 32.11	108.08 ± 20.72	141.62 ± 44.44 ^{††}
DVTI (µm)	107.54 ± 30.87	102.54 ± 16.00	103.31 ± 16.01 ^{**}
DVNS (µm)	112.65 ± 41.61	115.46 ± 48.57	120.23 ± 50.00
DVNI (µm)	90.23 ± 35.53	104.08 ± 37.10	88.17 ± 34.00 [*]
Taxa DA/DV			
Taxa DA/DV TS	0.90 ± 0.32	0.91 ± 0.68	0.82 ± 0.26
Taxa DA/DV TI	0.81 ± 0.31	0.89 ± 0.27	0.82 ± 0.35
Taxa DA/DV NS	0.88 ± 0.52	0.76 ± 0.37	0.86 ± 0.39
Taxa DA/DV NI	0.93 ± 0.73	0.65 ± 0.36	0.78 ± 0.49

Os valores são apresentados em média ± desvio padrão e as diferenças testadas pela ANOVA e teste *Tukey*. DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; Taxa DA/DV TS, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular temporal superior; Taxa DA/DV TI, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular temporal inferior; Taxa DA/DV NS, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular nasal superior; Taxa DA/DV NI, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular nasal inferior. ^{††} $P < 0.05$ DVTS dos diabéticos maior e igual a 5 anos vs DVTS do grupo controle e dos diabéticos menor a 5 anos. ^{**} $P < 0.01$ DVTI dos diabéticos maior e igual a 5 anos vs DVTS dos diabéticos maior e igual a 5 anos; ^{*} $P < 0.05$ DVNI vs DVNS no grupo de diabéticos maior e igual a 5 anos.

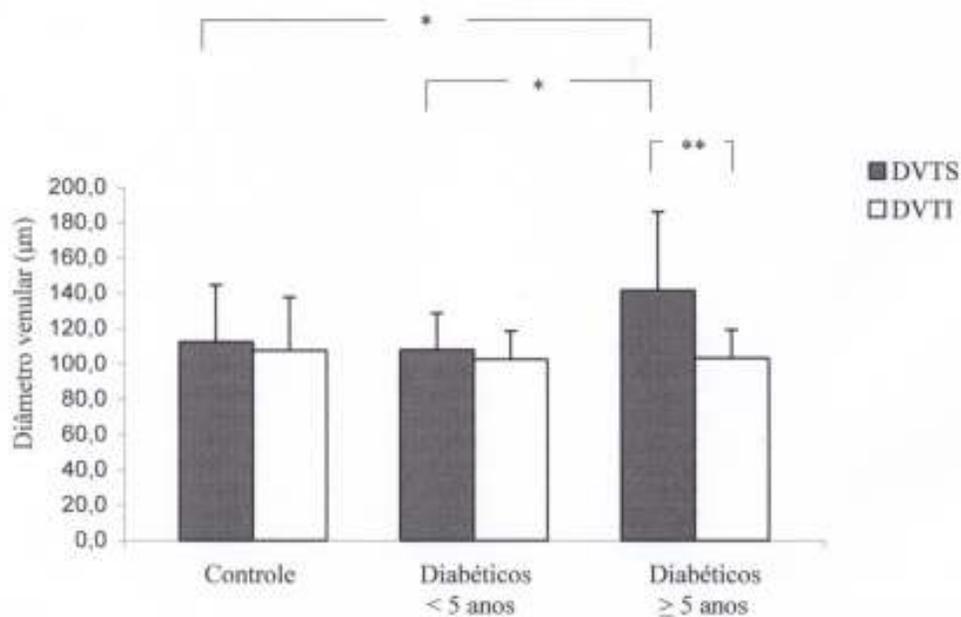


FIGURA IV.5. Comparação entre o diâmetro venular temporal superior (DVTS) e diâmetro venular temporal inferior (DVTI) nos grupos controle, diabéticos com duração menor a 5 anos, e diabéticos com duração maior e igual a 5 anos. * $P < 0.05$ DVTS do grupo controle vs DVTS dos diabéticos com duração maior e igual a 5 anos, e DVTS dos diabéticos com duração menor vs DVTS dos diabéticos com duração maior e igual a 5 anos. ** $P < 0.01$ DVTS vs DVTI dos diabéticos com duração maior e igual a 5 anos.

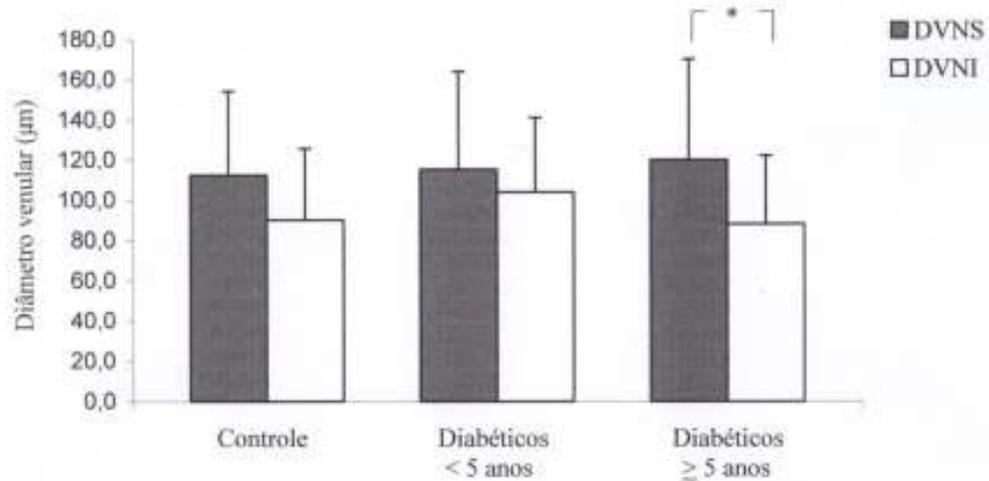


FIGURA IV.6. Comparação entre o diâmetro venular nasal superior (DVNS) e o diâmetro venular nasal inferior nos grupos controle, DM com duração menor a 5 anos, e DM com duração maior/igual a 5 anos. * $P < 0,05$ DVNS vs DVNI nos diabéticos com duração ≥ 5 anos.

TABELA IV.10. Correlação entre a glicemia e os parâmetros da microvascularidade da retina.

Características	Glicemia (mg/dL)	P
	r	
DAT (μm)	0.21	NS
DATS (μm)	0.31	0.05
DATI (μm)	0.01	NS
DANS (μm)	0.23	NS
DANI (μm)	-0.15	NS
DVT (μm)	0.29	NS
DVTS (μm)	0.37	0.01
DVTI (μm)	0.01	NS
DVNS (μm)	0.11	NS
DVNI (μm)	0.20	NS
Taxa DA/DV	0.02	NS
NAT (n)	0.15	NS
NVT (n)	0.12	NS

r, coeficiente de correlação de *Pearson*; P, significância estatística; DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; Taxa DA/DV, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais.

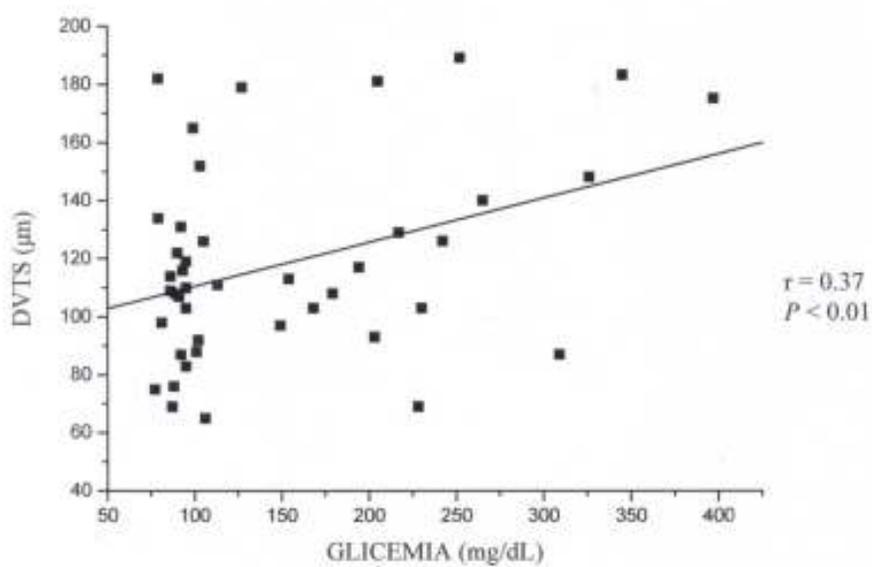


FIGURA IV.7. Gráfico de regressão linear entre a glicemia e o diâmetro venular temporal superior (DVTS).

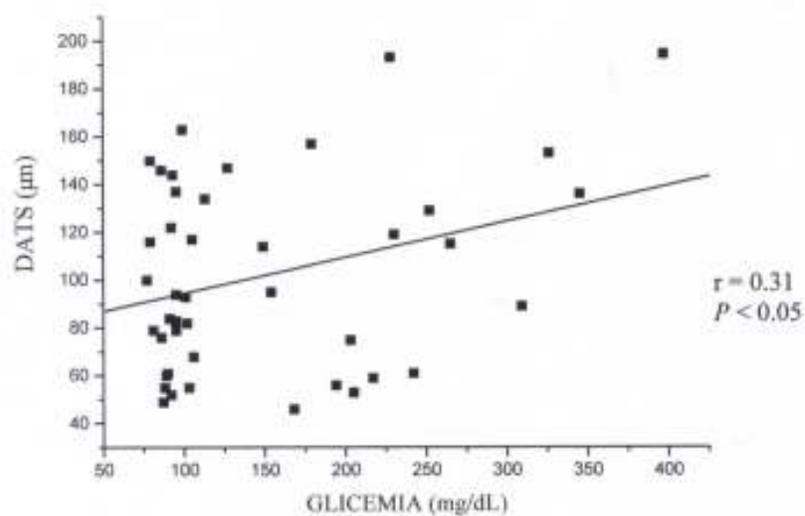


FIGURA IV.8. Gráfico de regressão linear entre a glicemia e o diâmetro arteriolar temporal superior (DATS).

Outra variável que interfere no aparecimento da microangiopatia diabética é a duração da enfermidade e desta forma observamos correlação positiva do DVTS com a duração da enfermidade estudada. Estes dados estão expostos na TABELA IV.11 e FIGURA IV.9. Dois fatores interferem na análise da microvascularidade da retina: a pressão arterial e a idade. Por este motivo testamos a correlação entre a pressão arterial e os dados quantitativos da microvascularidade da retina. Com isso observamos correlação negativa e significativa entre a PAS com o DAT ($r = -0.32, P < 0.05$) e a Taxa DA/DV ($r = -0.40, P < 0.01$); entre PAD e o DAT ($r = -0.31, P < 0.05$), Taxa DA/DV ($r = -0.39, P < 0.01$) e NAT ($r = -0.32, P < 0.05$) e da PAM com o DAT ($r = -0.33, P < 0.05$), Taxa DA/DV ($r = -0.42, P < 0.01$) e NAT ($r = -0.32, P < 0.05$). Como era de se esperar, o DVT e o NVT não apresentaram correlação com os parâmetros hemodinâmicos analisados (PAS, PAD e PAM), além do NAT que não apresentou correlação com PAS e PP. Estes dados estão apresentados na TABELA IV.12. Em seguida testamos a influência da idade sobre os parâmetros quantitativos da microvascularidade da retina. Não foi observada correlação entre a idade e o DAT, DVT, Taxa DA/DV, NAT e NVT. Dados apresentados na TABELA IV.13. Testamos o coeficiente de correlação parcial com ajuste para a PAS, assim observamos que a correlação positiva existente entre a glicemia e o DVTS ($r = 0.37$ vs $r = 0.37$ após o ajuste para a PAS, $P < 0.01$) bem como entre a glicemia e o DATS ($r = 0.31$ vs $r = 0.30$ após o ajuste para a PAS, $P < 0.05$) mantiveram-se independente da PAS. Os demais parâmetros da microvascularidade da retina: DAT, DATL, DANS, DANI, DVT, DVTL, DVNS, DVNI, Taxa DA/DV, NAT e NVT não apresentaram correlação com a glicemia plasmática. Dados apresentados na TABELA IV.14. Determinamos a correlação parcial com o ajuste da PAS entre a duração do DM e o DVTS. Esta correlação não sofreu influência da PAS ($r = 0.33$ vs $r = 0.33$ após o ajuste para a PAS, $P < 0.01$). Os demais parâmetros da microvascularidade da retina não foram correlacionados com a duração do DM após o ajuste para a PAS (TABELA IV.15). A análise de regressão

linear múltipla foi aplicada com o objetivo de testar qual das variáveis que se correlacionaram (glicemia e duração do DM) com a DVTS, que justificava tal alteração. A duração do DM apresentou r^2 igual a 0.23 ($P < 0.05$) justificando em 23 % a dilatação no DVTS.

TABELA IV.11. Correlação entre a duração do *Diabetes Mellitus* (DM) e os parâmetros da microvascularidade da retina.

Características	Duração do DM (anos)	P
	r	
DAT (μm)	0.06	NS
DATS (μm)	0.18	NS
DATI (μm)	- 0.02	NS
DANS (μm)	0.05	NS
DANI (μm)	- 0.04	NS
DVT (μm)	0.001	NS
DVTS (μm)	0.33	0.01
DVTI (μm)	- 0.09	NS
DVNS (μm)	- 0.16	NS
DVNI (μm)	- 0.06	NS
Taxa DA/DV	0.07	NS
NAT (n)	0.01	NS
NVT (n)	- 0.01	NS

r, coeficiente de correlação de *Pearson*, P, significância estatística; DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; Taxa DA/DV, Taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vénulas totais.

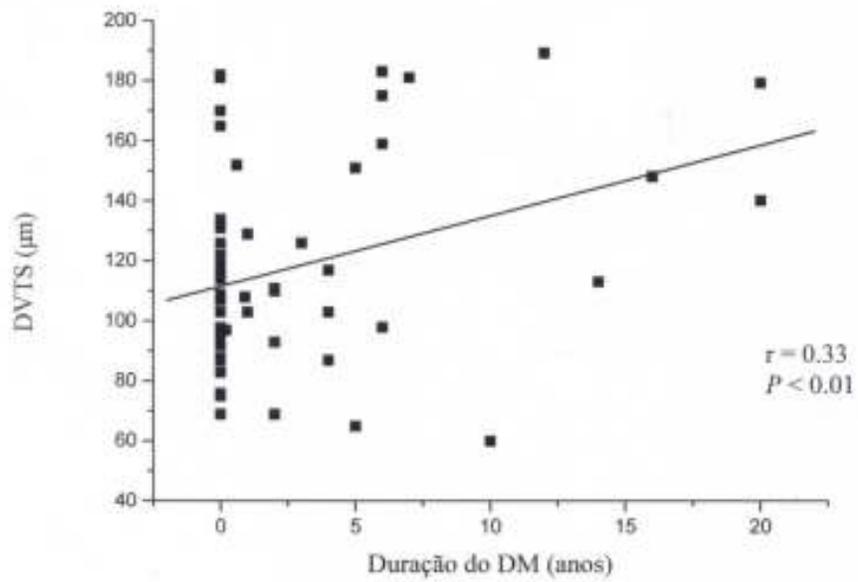


FIGURA IV.9. Gráfico de regressão linear entre a duração do DM e o diâmetro venular temporal superior (DVTS).

TABELA IV.12. Correlação entre os parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PP e PAM) e os parâmetros da microvascularidade da retina.

Características	PAS	PAD	PP	PAM
	r	r	r	r
DAT (μm)	- 0.32*	- 0.31*	- 0.15	- 0.33*
DVT (μm)	- 0.01	- 0.04	0.02	- 0.03
Taxa DA/DV	- 0.40**	- 0.39**	- 0.20	- 0.42**
NAT (n)	- 0.25	- 0.32*	- 0.04	- 0.32*
NVT (n)	- 0.02	- 0.08	0.09	- 0.04

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial medi; r, coeficiente de correlação de *Pearson*, DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; Taxa DA/DV, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

TABELA IV.13. Correlação entre a idade dos indivíduos da amostra e os parâmetros da microvascularidade da retina.

Características	Idade (anos)	P
	r	
DAT (μm)	- 0.11	NS
DVT (μm)	- 0.06	NS
Taxa DA/DV	- 0.10	NS
NAT (n)	- 0.09	NS
NVT (n)	- 0.01	NS

r, coeficiente de correlação de *Pearson*; P, significância estatística; DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; Taxa DA/DV, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais.

TABELA IV.14. Correlação entre a glicemia e os parâmetros da microvascularidade da retina antes e após o ajuste para a pressão arterial sistólica (PAS).

Características	Glicemia	Glicemia ajustada para a PAS
	r	r
DAT (μm)	0.21	0.20
DATS (μm)	0.31*	0.30*
DATI (μm)	0.01	0.02
DANS (μm)	0.23	0.23
DANI (μm)	- 0.15	- 0.18
DVT (μm)	0.29	0.28
DVTS (μm)	0.37**	0.37**
DVTI (μm)	0.01	0.002
DVNS (μm)	0.11	0.11
DVNI (μm)	0.20	0.19
Taxa DA/DV	0.02	- 0.006
NAT (n)	0.15	0.14
NVT (n)	0.12	0.12

r, coeficiente de correlação de *Pearson*, DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; Taxa DA/DV, taxa diâmetro arteriolar/ diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de arteríolas totais. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

TABELA IV.15. Correlação entre a duração do *Diabetes Mellitus* (DM) e os parâmetros da microvascularidade da retina antes e após o ajuste para a pressão arterial sistólica (PAS).

Características	Duração do DM	Duração do DM ajustada para a PAS
	r	r
DAT (μm)	0.06	0.04
DATS (μm)	0.18	0.16
DATI (μm)	- 0.02	- 0.02
DANS (μm)	0.05	0.04
DANI (μm)	- 0.04	- 0.06
DVT (μm)	0.001	- 0.009
DVTS (μm)	0.33**	0.33**
DVTI (μm)	- 0.09	- 0.10
DVNS (μm)	- 0.16	- 0.06
DVNI (μm)	- 0.06	- 0.18
Taxa DA/DV	0.07	0.04
NAT (n)	0.01	- 0.0005
NVT (n)	- 0.01	- 0.01

r, coeficiente de correlação de *Pearson*, DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; Taxa DA/DV, taxa diâmetro arteriolar/diâmetro venular. NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais. ** $P < 0.01$.

V. DISCUSSÃO

V. DISCUSSÃO

V.1. ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA NOS DIABÉTICOS

O principal resultado da análise da microvascularidade da retina por método quantitativo do estudo da retinografia digitalizada em diabéticos, indica aumento do diâmetro dos vasos da retina especificamente no quadrante temporal superior em relação ao quadrante temporal inferior entre os diabéticos. Nossos achados encontram-se apoio na literatura, já que Ballantyne & Michaelson (1947), revisaram as doenças que afetam as veias da retina e relataram que as veias da retina de diabéticos eram mais dilatadas quando comparadas aos indivíduos normais. Skovborg e colaboradores (1969) estudaram o diâmetro arteriolar e venular em uma amostra de 266 indivíduos diabéticos e 129 indivíduos normais e observaram que o aumento do diâmetro das veias da retina foi de aproximadamente 10% maior em comparação ao grupo controle. Neste mesmo estudo as arteríolas dos indivíduos diabéticos apresentaram dilatação de aproximadamente 5% em relação ao grupo controle, diferença esta estatisticamente significativa. Grunwald e colaboradores (1986) observaram que o diâmetro das vênulas foi significativamente maior em 51 diabéticos tipo I em comparação a 26 indivíduos normais. Fekke e colaboradores (1994) analisaram a circulação da retina em 39 diabéticos tipo I e observaram que as arteríolas maiores eram dilatadas em indivíduos sem retinopatia ou com retinopatia não proliferativa leve em comparação ao grupo controle formado por 13 indivíduos não diabéticos. Kristinsson e colaboradores (1997) também encontraram alterações semelhantes ao estudar 36 diabéticos, e observaram dilatação nas arteríolas e vênulas junto aos quadrantes temporais da retina.

Nos nossos resultados as alterações da microvascularidade da retina foram encontradas no quadrante temporal superior, poupando em uma fase inicial da doença, o quadrante temporal inferior que é o responsável pela vascularização da mácula, provavelmente por mecanismos diferenciados de regulação do fluxo sanguíneo. Este achado vem de encontro com as observações de Falk & Laatikainen (1995) que analisaram o diâmetro dos vasos da retina em 45 crianças diabéticas e observaram que a veia temporal superior dilatou mais que a veia temporal inferior e concluíram que a vasodilatação pode preceder outros sinais de RD. Taylor & Dobree (1970) estudaram a RD proliferativa em 103 pacientes e observaram que as lesões qualitativas do RD apareceram primeiro junto à veia temporal superior e neste local as lesões foram mais freqüentes. Para reforçar a idéia de alterações regionais da microvascularidade da retina em função do DM, Cunha-Vaz e colaboradores (1978) analisaram o fluxo sanguíneo na retina que apresentou comportamento diferente entre 36 diabéticos e 10 indivíduos normais. Nos estágios iniciais da retinopatia diabética há um aumento do fluxo sanguíneo e, em estágios mais severos, (retinopatia diabética proliferativa) há redução do fluxo sanguíneo da retina por redução do fluxo arteriolar. Grunwald e colaboradores (1992) também analisaram o fluxo sanguíneo da retina em 18 diabéticos e 12 indivíduos normais, assim observaram que o fluxo sanguíneo venoso foi maior na retina superior em relação à retina inferior nos diabéticos.

V.2. ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM FUNÇÃO DA DURAÇÃO ESTIMADA DO *DIABETES MELLITUS*

Outro resultado importante obtido no nosso estudo foi observado quando levamos em consideração o tempo estimado da duração da enfermidade. Dividimos os diabéticos em um grupo com duração menor e outro com duração maior e igual a cinco anos. Desta forma

conseguimos dois grupos com número igual de indivíduos e assim foi possível observar que o DVTS dos indivíduos com duração da enfermidade maior e igual a cinco anos foi maior que o DVTS do grupo controle e do grupo de diabéticos com duração menor que cinco anos. A duração do DM parece influenciar diretamente na manifestação da RD como foi observado por Moloney & Drury (1982) que encontraram correlação positiva da duração do DM com a retinopatia diabética em 66 diabéticos. Estudos populacionais, como o de Klein e colaboradores (1984a; 1984b), o mesmo efeito da duração do DM sobre a microangiopatia diabética foi observado, ou seja, associação positiva entre a duração do DM e a severidade da retinopatia diabética. West e colaboradores (2001) em um estudo com 4.774 indivíduos observaram que a prevalência da RD aumentou com o aumento da duração do DM. De acordo com Haddad & Saad (1998), que analisaram a prevalência e os fatores de risco para a RD em 500 indivíduos diabéticos, observaram que a duração do DM foi o único fator de risco associado com a RD não proliferativa leve. Em uma extensa revisão sobre o tema retinopatia diabética, Stefansson e colaboradores (1983) comentaram que o aumento do diâmetro venoso na retina é maior quanto maior a duração do DM e para Irving e colaboradores (2002) as alterações microvasculares da retina podem ser úteis para o diagnóstico precoce do DM. Embora tenha ficado caracterizado até aqui a influência da duração do DM sobre a RD, Wallace (1970) não observou diferença no diâmetro venoso entre diabéticos jovens e idosos de seu estudo e concluiu que a duração do DM não influenciou no diâmetro venular. A literatura oferece relatos conflitantes quanto ao exato momento do aparecimento da microangiopatia diabética. Stratton e colaboradores (2001) que analisaram a retinopatia diabética de forma qualitativa em um estudo populacional com 1.919 indivíduos, encontraram associação positiva entre a incidência e a progressão da retinopatia com a duração maior que 6 anos de DM. Para Harris (1993) os sinais da retinopatia diabética aparecem por volta de 5

anos após o início da doença. Segundo a “*American Diabetes Association*” (2002) que revisou o tema RD e relatou que a prevalência desta complicação está fortemente associado com a duração do DM após 20 anos da enfermidade em quase todos diabéticos tipo I e mais de 60% dos diabéticos do tipo II apresentam algum grau de RD.

V.3. CORRELAÇÃO DA ANÁLISE QUANTITATIVA DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA COM A GLICEMIA E A DURAÇÃO ESTIMADA DO *DIABETES MELLITUS*

Considerando que a pressão arterial (Wong et al., 2004) e a idade interferem no padrão microvascular da retina (Wong et al., 2003), no presente estudo testamos a correlação entre a pressão arterial e os parâmetros da microvascularidade da retina e observamos que o DAT e a Taxa DA/DV apresentaram uma correlação negativa e significativa com a PAS, PAD e PAM, apesar da amostra ser formada por normotensos. Também testamos a correlação da idade dos indivíduos da amostra com os parâmetros da microvascularidade da retina, que por sua vez não apresentou diferença significativa entre as variáveis estudadas. Desta forma, diante da correlação encontrada entre a pressão arterial e os parâmetros da microvascularidade da retina, tivemos que analisar a correlação entre a glicemia plasmática e os parâmetros da microvascularidade também após o ajuste para PAS. Assim ficou evidente que a glicemia plasmática apresentou correlação positiva com o DVTS e tal correlação não foi influenciada pela pressão arterial. Os trabalhos encontrados na literatura (Falk & Laatikainen, 1995; West et al., 2001; Keen et al., 2001) apresentaram associação semelhante aos nossos resultados caracterizados pela associação positiva entre a glicemia ou hemoglobina glicosilada com o

padrão da microvascularidade da retina, tanto que o controle da glicemia é o principal fator de risco modificável para o impedir o aparecimento e a progressão da retinopatia diabética, dado este concluído por Looker e colaboradores (2003) que analisaram o padrão da microvascularidade da retina, especialmente as alterações venulares, em 411 índios Pima diabéticos. A mesma conclusão, que o controle da glicemia retarda o início e reduz a progressão da retinopatia diabética foi observado por Shichiri e colaboradores (2000) em um estudo com 110 diabéticos tipo II, e no “*Diabetes Control and Complications Trial*” (1995b) que estudaram 1.441 diabéticos tipo I. Os nossos resultados mostraram que mesmo após o ajuste para PAS, a duração do DM manteve correlação positiva com o DVTS. Estes resultados são semelhantes ao observado por Skovborg e colaboradores (1969) que encontraram correlação positiva entre a duração do DM e o diâmetro venular. Mais recentemente Klein e colaboradores (2004) em um estudo com 996 diabéticos e normotensos observaram que a dilatação dos vasos da retina está relacionada com a incidência e a progressão da retinopatia diabética. Sugerem ainda os autores deste estudo que a medida quantitativa do calibre vascular da retina geram informação do risco de progressão da retinopatia diabética. Em outro estudo, Grunwald e colaboradores (1996) observaram que a duração do DM apresentou associação positiva com o fluxo sanguíneo da retina.

Por meio da análise de regressão linear múltipla (dado não apresentado em tabela) testamos as variáveis que se correlacionaram com o DVTS, que foram a glicemia e a duração estimada do DM, e encontramos a duração estimada do DM com sendo um preditor independente que justificou em aproximadamente 23% do aparecimento da venodilatação no quadrante temporal superior. Este dado está em concordância com a literatura, pois tal interpretação também foi observada por Chen e colaboradores (1992) que analisaram a duração do DM em 1242 indivíduos, observaram, por análise de regressão múltipla, que a

duração da enfermidade foi o fator de risco mais importante relacionado a retinopatia diabética. Em 215 indivíduos diabéticos estudados por Sparrow e colaboradores (1993), os autores concluíram, por análise multivariada de seus dados, que o primeiro fator de risco para a RD foi a maior duração do DM. Já Feke e colaboradores (1994) observaram o mesmo efeito da duração do DM sobre o diâmetro vascular da retina de 39 diabéticos. Em um estudo com 996 indivíduos diabéticos, Klein e colaboradores (2003) observaram, por análise multivariada, que a duração do DM foi associada à alteração do diâmetro venular verificada pelo aumento do equivalente da veia central da retina.

As metodologias que se propõem a quantificar os vasos da retina encontram uma limitação metodológica já que o diâmetro quantificado é uma estimativa do diâmetro vascular, pois aferimos somente a coluna central de células sangüíneas (Behrendt, 1990; Hayreh, 1989). Para minimizar esta limitação analisamos as diferenças entre as médias dos parâmetros eritrócitos, hemoglobina e hematócrito que não apresentaram diferença entre os grupos em nossos resultados.

V.4. ANÁLISE DA PRESSÃO INTRA-OCULAR NOS DIABÉTICOS

Encontramos nos diabéticos elevação de aproximadamente 10.18 % da pressão intra-ocular no dois olhos em relação ao grupo controle. Este achado concorda com a literatura, pois a pressão intra-ocular nos diabéticos é em média maior que em indivíduos não diabéticos (Dias, 1994). Este aumento da pressão intra-ocular nos diabéticos teria um efeito “benéfico”, em outras palavras, um efeito protetor da retina (Dias, 1994). Stefansson e colaboradores (1983) em uma extensa revisão sugeriram que o glaucoma impede o desenvolvimento da RD. A associação relatada anteriormente, a elevação da pressão intra-ocular em diabéticos, deve ser enfatizada para fins terapêuticos em indivíduos glaucomatosos e diabéticos, pois a pressão

intra-ocular deve ser mantida em um valor próximo do limite máximo da normalidade para evitar a progressão da RD (Dias, 1994).

V.5. ANÁLISE DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E BIOQUÍMICOS NOS DIABÉTICOS

No presente estudo os diabéticos apresentaram maior valor do IMC, da RC/Q, do VLDL-colesterol plasmático e dos triglicerídeos plasmáticos em relação ao grupo controle, características estas que lembram a síndrome metabólica (Reaven, 1988). Quando os fatores de risco cardiovasculares (DM, HAS, dislipidemias e obesidade) foram estudados em conjunto sob o conceito da síndrome metabólica, Isomaa e colaboradores (2001) restringiram os achados oftalmológicos dos seus resultados àquelas alterações próprias da HAS: a retinopatia hipertensiva. Isoladamente, os diversos fatores de risco cardiovasculares parecem estar associados às alterações oftalmológicas, como: (1) Chew e colaboradores (1996) demonstraram, em um estudo epidemiológico com 3.711 pacientes, que a elevação do nível de lipídeos plasmático está associado com maior risco de exsudato duro na retina de pacientes com RD; (2) Larsson e colaboradores (1999) estudaram a associação de hiperlipidemia com RD em 311 pacientes diabéticos com idade entre 15 e 50 anos e observaram associação entre o alto nível de colesterol total plasmático, diminuição da taxa HDL-colesterol/colesterol total, alto nível plasmático de lipoproteína A, com grau mais severo de RD em pacientes com DM tipo I; (3) Su & Yeo (2000) revisaram o tema “retinopatia diabética e lipídeos séricos” e concluíram que o tratamento da hiperlipidemia em pacientes diabéticos é um coadjuvante para o tratamento da RD; (4) Klein e colaboradores (2002b) observaram em um estudo multicêntrico com 15.792 pacientes com idade entre 51 e 72 anos, sugeriram que o nível plasmático de lipídeos está associado com exsudatos duros na RD. Tanto esta associação

parece ser verdadeira que Cusick e colaboradores (2003) observaram regressão dos exsudatos duros em pacientes com DM devido a uma diminuição importante nos lipídeos plasmáticos após a instituição de tratamento específico para a dislipidemia. Este achado foi comprovado por meio de exame histopatológico e imunohistoquímico dos olhos dos pacientes *post-mortem*; (5) Klein e colaboradores (2002a) em um estudo com 296 pacientes diabéticos com idade entre 69 e 102 anos observaram que a elevação do LDL-colesterol plasmático está associada com RD; (6) Além dos sinais de RD relatados anteriormente (exsudato duro), o edema macular, em função do DM, foi um achado comum em 725 indivíduos afro-americanos estudados por Roy & Klein (2001), tanto que a prevenção da visão pode ser um fator motivador para o tratamento da dislipidemia em pacientes com DM (Chew et al., 1996); e (7) Chaturvedi e colaboradores (2001a) concluíram em seu estudo com 764 pacientes com DM tipo I e acompanhamento de 7.3 anos, que um dos fatores de risco independente para a RD, além dos triglicérides plasmáticos, é a taxa circunferência da cintura/ circunferência do quadril.

Entre os parâmetros hemodinâmicos, embora a amostra seja formada por normotensos, observamos maiores valores médios da PAS e PAD no grupo dos diabéticos, apesar de não apresentar diferença significativa. A pressão arterial maior e igual a 140 mmHg favorece o início da RD (Cignarelli et al., 1992), a pressão arterial elevada está associada à severidade da RD (Taylor, 2001) e sua redução impede o desenvolvimento da RD (Stefansson et al., 1983). Também foi observado por Klein e colaboradores (1991), que a pressão arterial está associado à severidade do exsudato duro na RD. Por isso a importância de analisar esta associação, pois a estratégia do tratamento do DM inclui o controle da glicemia plasmática, da pressão arterial sistêmica e dos lipídeos plasmáticos (Klein et al., 1991). Para Schrier e colaboradores (2002) o controle rígido da pressão arterial em indivíduos com DM e normotensos: (1) lentifica a

progressão da nefropatia; (2) diminui progressão da RD; e (3) diminui a incidência do acidente vascular cerebral. Em DM tipo II com hipertensão arterial sistêmica o controle da pressão arterial é importante para reduzir o risco de morte relacionada ao DM, complicações relacionadas ao DM, progressão da RD e deterioração da acuidade visual (Turner et al., 1998).

VI. CONCLUSÃO

VI. CONCLUSÃO

Concluimos que a quantificação da microvascularidade da retina é uma ferramenta útil para detectar alterações microvasculares precoces na retina de diabéticos. Pelo método quantitativo empregado observamos dilatação vascular, principalmente no leito venular, do quadrante temporal superior da retina dos diabéticos. A alteração venular descrita apresentou como principais fatores de risco a glicemia e a duração do *Diabetes Mellitus*. Diante do tratamento com *laserterapia*, que embora seja único é devastador, o diagnóstico precoce da RD e para detecção dos fatores de risco que é imprescindível para prevenção desta incapacitante complicação do DM.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberti KGMM & Zimmet PZ (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15: 539-553.

Alder VA, Su E-N, Yu D-Y, Cringle SJ & Yu PK (1997) . Diabetic retinopathy: early functional changes. *Clin and Exp Pharmacol and Physiol*, 24: 785-788.

Almeida HG (1994). *Glaucoma Neovascular*. In: Dias JPF, Ribeiro-Gonçalves E, Barsante C (Editors), *Diabetes e Hipertensão Arterial*. Cultura Médica, Rio de Janeiro.

American Diabetes Association (2002). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 25: S90-S93.

Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A & Stamatelopoulos (1998). Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21: 2111-2115.

Ballantyne AJ & Michaelson IC (1947). Some aspects of disease affecting the retinal veins. *Trans Ophthalmol Soc Uk*, 67: 59-81.

Behrendt T (1990). Ophthalmoscopic and the normal fundus. In: Tasman W & Jaeger EA. (Editors), *Duane's Clinical Ophthalmology*. Harper & Row Inc, Philadelphia.

Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W & Strobel J (1999). Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237: 296-300.

Bronson SK, Reiter CEN & Gardner TW (2003). An eye on insulin. *J Clin Invest*, 111: 1817-1819.

Buch H, Vinding T & Nielsen NV (2001). Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States Criteria in an aged, Urban Scandinavian Population. *Ophthalmology*, 108: 2347-2357.

Chaturvedi N, Sjoelie A-K, Porta M, Aldington SJ, Fuller JH, Songini M & Kohner EM (2001a). Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. The EURODIAB prospective complication study. *Diabetes Care*, 24: 284-289.

Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, Lee ET & WHO Multinational Study Group (2001b). Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(Suppl 2): S65-S71.

Chen M-S, Kao C-S, Chang C-J, Wu T-J, Fu C-C, Chen C-J & Tai T-Y (1992). Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among noninsulin-dependent diabetic subjects. *Am J Ophthalmol*, 114: 723-730.

Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D & ETDRS Research Group (1996). *Arch Ophthalmol*, 114: 1079-1084.

Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, Hosking SL & Martin BJ (1999). Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40: 2448-2453.

Cignarelli M, Cicco ML, Damato A, Paternostro A, Pagliarini S, Santoro S, Cárdua L, Pergola GD & Giorgino R (1992). High systolic blood pressure increases prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 15: 1002-1008.

Cockburn DM (1999). Diabetic retinopathy: classification, description and optometric management. *Clin Exp Optom*, 82: 59-73.

Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH & WHO Multinational Study Group (2001). Risk factors for renal failure: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(suppl 2): S46-S53.

Cooke JP & Dzau VJ (1997). Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med*, 48: 489-509.

Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M & Jandeleit-Dahm K (2001). Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *AJH*, 14: 475-486.

- Cordonnier DJ, Zaoui P & Halimi S (2001). Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs*, 61: 1883-1892.
- Cosentino F & Lüscher TF (1998). Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol*, 32(suppl 3): S54-S61.
- Croom JH & Scott GI (1949). Retinal and vascular damage in long-standing diabetes. *Lancet*, 2: 555-558.
- Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JRF & Lima JJP (1978). Studies on retinal blood flow. II. Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 96: 809-811.
- Curtis TM & Scholfield CN (2004). The role of lipids and protein kinases in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 20: 28-43.
- Cusik M, Chew EY, Chan C-C, Kruth HS, Murphy RP & Ferris FL (2003). Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipids levels. *Ophthalmology*, 110: 2126-2133.
- DECODE Study Group (1998). Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of Europe epidemiological data. *BMJ*, 317: 371-375.

- Delacy C & Van de Voorde J (2000). Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*, 32: 249-256.
- Delcourt C, Cristol J-P, Tessier F, Léger CL, Michel F, Papoz L & Pola Study Group (2000). Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol*, 151: 497-504.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995a). The relationship of glycemic exposure (HbA_{1C}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 44: 968-983.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995b). The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 113: 36-51.
- Diabetes Drafting Group (1985). Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*, 28: 615-640.
- Dias JFP (1994). *Diabetes e pressão intra-ocular*. In: Dias JPF, Ribeiro-Gonçalves E, Barsante C (Editors), *Diabetes e Hipertensão Arterial*. Cultura Médica, Rio de Janeiro; 1994.
- Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID & Morris AD (2000). Vascular complications of diabetes. *BMJ*, 320:1062-1066.
- Du Y, Miller CM & Kern TS (2003). Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free radic biol & med*, 35: 1491-1499.

Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC & Melton LJ (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 43: 817-824.

Ederer F, Hiller R & Taylor HR (1981). Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol*, 91: 381-395.

El-Asrar AMA, Desmet S, Meersschaert A, Dralands L, Missotten L & Geboes K (2001). Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in the retinas of human subjects with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*, 132: 551-556.

Ellis EA, Guberski DL, Hutson B & Grant MB (2002). Time course of NADH oxidase, inducible nitric oxide synthase and peroxynitrite in diabetic retinopathy in the BBZ/WOR rat. *Nitric Oxide*, 6: 295-304.

Esgin H, Alimgil ML & Erda S (2001). The effect of systemic hypertension on pulsatile ocular blood flow in diabetic patients. *Acta Ophthalmol Scand*, 79: 160-162.

Falck A & Laatikainen L (1995). Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents. *Acta Ophthalmol Scand*, 73: 119-124.

Feke GT, Buzney SM, Ogasawara H, Fujio N, Goger DG, Spack NP & Gabbay KH (1994).

Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 35: 2968-2975.

Fuller JH, Stevens LK, Wang S-L & WHO Multinational Study Group (2001). Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(Suppl 2): S54-S64.

Garner A (1970). Pathology of diabetic retinopathy. *Br Med Bull*, 26: 137-142.

Garner A (1993). Histopathology of diabetic retinopathy in man. *Eye*, 7: 250-253.

Genuth SM (1996). *Hormônios das ilhotas pancreáticas*. In: Berne RM & Levy MN (Editors), Fisiologia. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro.

Gidday JM & Zhu Y (1995). Nitric oxide does not mediate autoregulation of retinal blood flow in newborn pig. *Am J Physiol*, 269: H1065-H1072.

Grammas P & Riden M (2003). Retinal endothelial cells are more susceptible to oxidative stress and increased permeability than brain-derived endothelial cells. *Microvasc Res*, 65: 18-23.

Grunwald JE, Du Pont J & Riva CE (1996). Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 80: 327-331.

- Grunwald JE, Riva CE, Baine J & Brucker AJ (1992). Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemetic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33: 356-363.
- Grunwald JE, Riva CE, Sinclair SH, Brucker AJ & Petrig BL (1986). Laser doppler velocimetry study of retinal circulation in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*, 104: 991-996.
- Haddad OAW & Saad MK (1998). Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy among Omani diabetics. *Br J Ophthalmol*, 82: 901-906.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD & Patterson JK (1990). Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *Jama*, 263: 2893-2898.
- Hardy P, Dumont I, Bhattacharya M, Hou X, Lachapelle P, Varma DR & Chemtob S (2000). Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. *Cardiovasc Res*, 47: 489-509.
- Harris MI (1993). Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care*, 16: 642-652.
- Haut J, Redor JY, Abboud E, van Effenterre G & Moulin F (1987). Classification of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 195: 145-155.

- Hayreh SS (1989). Hypertensive retinopathy. Introduction. *Ophthalmologica*, 198: 173-177.
- Henricsson M, Berntorp K, Fernlund P & Sundkvist G (2002). Progression of retinopathy in insulin- treated type 2 diabetics patients. *Diabetes Care*, 25: 381-385.
- Hirst GDS, Edwards FR & Silverberg GD (1992). Neural and metabolic control of arteriolar diameter. *Jpn J Pharmacol*, 58(Suppl 2): 174p-178p.
- Horio N, Clermont AC, Abiko A, Shoelson BD, Bursell & Feener EP (2004). Angiotensin AT₁ receptor antagonism normalizes retinal blood flow and acetylcholine-induced vasodilatation in normotensive diabetic rats. *Diabetologia*, 47: 113-123.
- Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ & Shore AC (2002). Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovascular Research*, 53: 271-276.
- Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen M-R & Goop L (2001). The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia*, 44: 1148-1154.
- Jonas JB, Gusek GG & Naumann GOH (1988). Optic disc, cup and neuroretinal and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29: 1151-1158.
- Jonas JB & Papastathopoulos (1995). Ophthalmoscopic measurement of the optic disc. *Ophthalmology*, 102: 1102-1106.

Kagan A, Aurell E & Tibblin G (1967). Signs in the fundus oculi and arterial hypertension.

Bull World Health Organ, 36: 231-241.

Keen H, Lee ET, Russell D, Miki E, Bennett PH, Lu M & WHO Multinational Study Group

(2001). The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*, 44(Suppl 2): S22-S30.

Kergoat H & Lovasik JV (1995). Response of parapapillary retinal vessels to exercise. *Optom*

Vis Sci, 72: 249-257.

Kern TS & Engerman RL (2001). Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy

aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*, 50: 1636-1642.

Kida T, Ikeda T, Nishimura M, Sugiyama T, Imamura Y, Sotozono C, Nishida K, Kinoshita S,

Yoshimura M, Nakamura K & Inokuchi N (2003). Renin-angiotensin system in proliferative diabetic retinopathy and its gene expression in cultured human müller cells.

Jpn J Ophthalmol, 47: 36-41.

Klein R, Klein BEK & Moss SE (1992). Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy.

Diabetes Care, 15: 1875-1891.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & DeMets DL (1984a). The Wisconsin epidemiology study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102: 527-532.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & DeMetsDL (1984b). The Wisconsin epidemiology study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* ;102:527-532.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshnks KJ & Palta M (2003). Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 110: 2118-2125.

Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshnks KJ & Palta M (2004). The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy. XIX: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 122: 76-83.

Klein BEK, Moss SE, Klein R & Surawicz TS (1991). The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 98: 1261-1265.

Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, Burke GL, Hubbard LD & Boineau R (2002a). The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the cardiovascular health study. *Br J Ophthalmol*, 86: 84-90.

- Klein R, Sharret AR, Klein BEK, Moss SE, Folsom ARF, Wong TY, Bracati FL, Hubbard LD & Couper D (2002b). The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes. *Ophthalmology*, 109: 1225-1234.
- Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, Ebbelohj E, Bek T & Mogensen CE (2002). Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 15: 244-250.
- Kristinsson JK, Gottfredsdóttir MS & Stefánsson E (1997). Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 81: 274-278.
- Lanigan LP, Birche R, Clark CV & Hill DW (1990). The effect of cervical sympathectomy on retinal vessel responses to systemic autonomic stimulation. *Eye*, 4: 181-189.
- Lanigan LP, Clark CV, Allawi J, Hill DW & Keen H (1989). Responses of the retinal circulation to systemic autonomic stimulation in diabetes mellitus. *Eye*, 3: 39-47.
- Lanigan LP, Clark CV & Hill DW (1988). Retinal circulation responses to systemic autonomic nerve stimulation. *Eye*, 2: 412-417.
- Larsson L-I, Alm A, Lithner F, Dahlén G & Bergström R (1999). The association of hyperlipidemia with retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of Umeå. *Acta Ophthalmol Scand*, 77: 585-591.

- Looker HC, Krakoff J, Knowler W, Bennett PH, Klei R & Hanson RL (2003). Longitudinal studies of incidence and progression of diabetic retinopathy assessed by retinal photography in Pima indians. *Diabetes Care*, 26: 320-326.
- Lorenzi M & Gerhardinger C (2001). Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*, 44: 791-804.
- Lucena DR & Siqueira RC (2000). Os dez mais frequentes diagnósticos angiofluoresceinográficos de um serviço de referência em retina e vítreo. *Rev Bras Oftalmol*, 59: 594-596.
- Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop P-H, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J & Yki-Järvinen H (1996). Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 94: 1276-1282.
- Matas BR (1977). The optic fundus and hypertension. *Med clin Noth Am*, 61: 547-564.
- Matsumoto Y, Takahashi M & Ogata M (2002). Relationship between glycooxidation and cytokines in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 46: 406-412.
- Mion Jr. D, Machado CA, Gomes MAM, Nobre F, Kohlmann Jr. O, Amodeo C, Praxedes JN, Pascoal I & Magalhães LC (1991). IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, 56(suppl A):A1-A16.
- Moloney J & Drury (1982). Retinopathy and retinal function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 66: 759-761.

Moravski CJ, Skinner SL, Stubbs AJ, Sarlos S, Kelly DJ, Cooper ME, Gilbert RE & Wilkinson-Berka JL (2003). The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes. Transgenic and interventional studies. *Am J Pathology*, 162: 151-160.

Movaffaghy A, Chamot SR, Dosso A, Pournaras CJ, Sommerhalder JR & Riva CE (2002). Effect of isometric exercise on choroidal blood flow in type I diabetic patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 219: 299-301.

Nagisa Y, Shintani A & Nakagawa S (2001). The angiotensin II receptor antagonist candesartan cilexetil (TCV-116) ameliorates retinal disorders in rats. *Diabetologia*, 44: 883-888.

O'rahilly R (1988). *Crânio e osso hióide*. In: Gardner E, Gray DJ & O'rahilly R (Editors). *Anatomia*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Pakola SJ & Grunwald JE (1993). Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34: 2866-2870.

Pinkney JH, Stehouwer CDA, Coppack SW & Yudkin JS (1997). Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 46(Suppl 2): S9-S13.

- Reaven GM (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607.
- Roy M & Klein R (2001). Macular edema and retinal hard exudates in african americans with type 1 diabetes. The New Jersey 725. *Arch Ophthalmol*, 119: 251-259.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A & Mehler P (2002). Effectes of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney International*, 61: 1086-1097.
- Schwartz B, Harris A, Takamoto T, Kagemann L, Evans D & Chung HS (2000). Regional differences in optic disc and retinal circulation. *Acta Ophthalmol Scand*, 78: 627-631.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y & Wake N (2000). Long-term results of the kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 23(Suppl:2): B21-B29.
- Skovborh F, Nielsen AV, Lauritzen E & Hartkopp O (1969). Diameters of the retinal vessels in diabetic and normal subjects. *Diabetes*, 18: 292-298.
- Sjølie AK & Chaturvedi (2002). The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. *J Hum Hyperten*, 16: S42-S46.

Sparrow JM, Mcleod BK, Smith TDW, Birch MK & Rosenthal R (1993). The prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy and their risk factors in the non-insulin-treated diabetic patients of an english town. *Eye*, 7: 158-163.

Stanton AV, Mullaney P, Mee F, O'Brien ET & O'Malley K (1995). A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J Hyperten*, 13: 41-48.

Stefansson E, Landres MB & Wolbarsht (1983). Oxygenation and vasodilatation in relation to diabetic and other proliferative retinopathies. *Ophthalmic Surgery*, 14: 209-226.

Stitt AW, Anderson HR, Gardiner TA & Archer DB (1994). Diabetic retinopathy: quantitative variation in capillary basement membrane thickening in arterial or venous environments. *Br J Ophthalmol*, 78: 133-137.

Stitt A, Gardiner TA, Anderson NL, Canning P, Frizzell N, Duffy N, Boyle C, Januszewski AS, Chachich M, Baynes JW & Thorpe SR (2002). The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes*, 51: 2826-2832.

Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR & for the UKPDS Group (2001). UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in the type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*, 44: 156-163.

- Su DHW & Yeo KT (2000). Diabetic retinopathy and serum lipids. *Sgapore Med J*, 41: 295-297.
- Sueshi K, Hata Y, Murata T, Nakagawa K, Ishibashi T & Inomata H (1996). Endothelial and glial cell interaction in diabetic retinopathy via the function of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Pol J Pharmacol*, 48: 307-316.
- Taylor AA (2001). Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30: 983-997.
- Taylor E & Dobree JH (1970). Proliferative diabetic retinopathy. *Brit J Ophthalmol*, 54: 11-18.
- Tolentino MJ, Mcleod DS, Taomoto M, Otsuji T, Adamis AP & Luty GA (2002). Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol*, 133: 373-385.
- Turner R, Holman R, startton I, Cull C, Frighi V, Manley S, Matthews D, Neil A, McElroy H, Kohner E, Fox C, Hadden D & Wright D (1998). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *B Med J*, 317: 703-713.
- Unger RH & Foster DW (1998). *Diabetes mellitus*. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM & Larsen PR (Editors), *Williams Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

van Leiden HA , Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA & Polak BCP (2002). Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy. *Diabetes Care*, 25: 1320-1325.

Vander A, Sherman JS & Luciano D (1998). *Regulation of organic metabolism, growth and energy balance*. In: Vander A, Sherman JS & Luciano D (Editors), *Human Physiology: the mechanisms of Body Function*. Mc Graw – Hill Companies, Inc, Boston.

Veloso JCB, Ventura AG, Escarião PHG, Neto AQL & Dias S (2001). Angiofluoresceinografia em serviço de referência. *An Fac Med Univ Fed Pernambuco*, 46: 45-47.

Vitale S (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: What can we learn at 14 years? *Ophthalmology*, 105: 1799-1800.

Voutilainen-Kausnisto RM, Terâsvirta ME, Uusitupa MIJ & Niskanen LK (2000). Age-related macular degeneration in newly diagnosed type 2 diabetic patients and control subjects. A 10-year follow-up on evolution, risk factors, and prognostic significance. *Diabetes Care*, 23: 1672-1678.

Yki-Järvinen H & Utriainen T (1998). Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? *Diabetologia*, 41: 369-379.

Wallace J (1970). Vessel measurements in diabetic fundi. *Proc Roy Soc Med*, 63: 788-791.

Wareham NJ & O'Rahilly S (1998). The changing classification and diagnosis of diabetes. *BMJ*, 317: 359-360.

West SK, Klein R, Rodriguez J, Muñoz B, Broman AT, Sanchez R & Snyder R (2001). Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population. *Diabetes Care*, 24: 1204-1209.

Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy M-A, Simonson DC & Creager MA (1998). Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 97: 1695-1701.

Wilson CA, Stefánsson E, Klombers L, Hubbard LD, Kaufman SC & Ferris FL (1988). Optic disk neovascularization and retinal vessel diameter in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 106: 131-134.

Witmer AN, Vresen GFJM, Noorden CJF van & Schlingemann RO (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 22: 1-29.

Wolbarsht ML, Landers M.B. III & Stefansson E (1981). Vasodilation and the etiology of diabetic retinopathy: a new model. *Ophthalmic Surgery*, 12: 104-107.

Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM & Hubbard L (2003). Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 4644-4650.

Wong TY, Klein R, Sharret AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD & Nieto FJ (2004). Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med*, 140: 248-255.

World Health Organization (1989). Measuring obesity: classification and description of anthropometric data. Copenhagen: *WHO*, 1989. (Nutr UD, EUR/ICP/NUT 125).

Worthen DM, Fenton BM, Rosen P & Zweifach B (1981). Morphometry of diabetic conjunctival blood vessels. *Ophthalmology*, 88: 655-657.

Zimmet P, Alberti KGMM & Shaw J (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414: 782-787.