

Nefropatia e Retinopatia em Diabéticos do Tipo 1 de um Programa de Atendimento Multiprofissional Universitário

artigo original

EMERSON SAMPAIO
HENRIQUETA G.G. ALMEIDA
VINICIUS DAHER ALVARES DELFINO

Ambulatório Multiprofissional de
Diabetes, Hospital das Clínicas,
Universidade Estadual de
Londrina, PR.

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) tipo 1 é associado a complicações crônicas micro e macrovasculares. Propusemo-nos a estudar a associação entre nefropatia (ND) e retinopatia diabéticas (RD), e destas com variáveis clínico-laboratoriais em portadores de DM tipo 1 acompanhados em um centro universitário. Realizou-se um estudo transversal através de análise de prontuários. Foram estudados 81 pacientes; a prevalência de RD foi 21,0% e de ND, 35,8%; houve associação entre ambas. Os portadores de ND e RD possuíam maior tempo de DM, maior prevalência de hipertensão, pior controle glicêmico e LDL colesterol mais elevado. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi associada ao tempo de DM, hipertensão e albuminúria. Identificou-se menor TFG nos portadores de complicações microvasculares, principalmente naqueles com lesões avançadas. Concluímos que, em nosso estudo com portadores de DM tipo 1, houve associação entre RD, ND e TFG, sendo tempo de DM e hipertensão variáveis associadas de forma independente. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/3:410-418**)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Retinopatia diabética; Nefropatia diabética; Taxa de filtração glomerular

ABSTRACT

Nephropathy and Retinopathy in Type 1 Diabetics Assisted by a University Multiprofessional Program.

Type 1 diabetes mellitus (DM) is linked to micro and macrovascular long-term complications. We proposed to study the association between diabetic nephropathy (DN) and retinopathy (DR), and of these complications with clinical-laboratory variables in type 1 DM patients followed in a university center. It was a transversal study through medical registry analysis. We studied 81 patients; prevalence of DR was 21.0% and of DN was 35.8%, there was association between the complications. Carriers of DN and DR have greater DM duration, greater hypertension prevalence, worse glycemic control and greater LDL cholesterol. It was found reduced glomerular filtration rate (GFR) in patients with microvascular complications, mainly in the ones with advanced lesions. In our study there was association between DR, ND and GFR, DM duration and hypertension were independently associated variables. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/3:410-418**)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Diabetic nephropathy; Glomerular filtration rate

Recebido em 06/04/06

Revisado em 26/07/06

Aceito em 16/10/06

O DIABETES MELLITUS (DM) tipo 1 é associado a complicações crônicas micro e macrovasculares, as quais comprometem estruturas de órgãos como rins, olhos, nervos, vasos e coração (1). A retinopatia diabética (RD) e a nefropatia diabética (ND) são duas complicações temidas; elas contribuem para elevação da morbidade e mortalidade, impondo enormes custos médicos, econômicos e sociais para o paciente e para o sistema público de saúde (2). Embora os processos fisiopatológicos destas lesões não estejam completamente elucidados, a hiperglicemia representa um papel fundamental nesse fenômeno (3).

A RD é a complicação ocular mais severa (4) e está entre as principais causas de cegueira irreversível no Brasil e no mundo (5). Os sinais clínicos iniciais da sua presença incluem a presença de microaneurismas, pequenos exsudatos (extravasamento de lipoproteínas) e hemorragias puntiformes intrarretinianas, que estão presentes em quase todos os portadores de DM tipo 1 após cerca de 20 anos de doença (6). Apesar do controle glicêmico poder diminuir a progressão da retinopatia já estabelecida, parte dos portadores de DM irá, a despeito do controle glicêmico, desenvolver ou avançar a doença ocular, sugerindo que outros fatores estão envolvidos nesse processo (7,8).

O DM é a causa mais importante de doença renal terminal em países industrializados (9). Embora esse grupo de pacientes seja representado principalmente por diabéticos do tipo 2, em alguns países como a Finlândia, a ND em portadores de DM tipo 1 responde por dois terços dos pacientes com doença renal terminal (10). O desenvolvimento de microalbuminúria persistente é um marcador estabelecido para a ND (11-13). Um terço dos portadores de DM tipo 1 podem desenvolver microalbuminúria e cerca de 15% a 20% desenvolvem macroalbuminúria em 20 anos do diagnóstico do DM (14,15), informação relevante não só do ponto de vista renal, pois há uma associação entre proteinúria e doença cardiovascular, uma importante causa de mortalidade neste grupo (16,17).

Propusemo-nos, portanto, estudar a associação entre ND e RD, assim como a associação entre a ocorrência destas complicações e as seguintes variáveis clínico-laboratoriais: sexo, idade, tempo de doença, índice de massa corpórea (IMC), hipertensão, controle glicêmico, colesterol sérico total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceridemia e estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) em diabéticos do tipo 1 acompanhados em um centro universitário de referência.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas informações obtidas através de prontuários médicos de 81 pacientes portadores de DM tipo 1 acompanhados pelo Ambulatório de Atendimento Multiprofissional de Diabetes, Disciplina de Endocrinologia da Universidade Estadual de Londrina, de forma transversal. Foram incluídos todos os pacientes portadores de DM tipo 1 com mais de 5 anos de diagnóstico e desenvolvimento sexual adulto (segundo os critérios de Tanner) atendidos no período de 2003 e 2004. Os dados foram coletados após a última visita realizada neste período.

Os pacientes foram acompanhados através de avaliação clínica por equipe multiprofissional (médicos, enfermeiras, nutricionista, psicóloga e assistente social) e por avaliação bioquímica. DM tipo 1 foi definido como idade de surgimento antes dos 40 anos e insulindependência no primeiro ano após o diagnóstico; nos casos de pacientes obesos, critérios clínicos, ocorrência de cetoacidose diabética e presença de *acantose nigricans*, e laboratoriais, dosagem de peptídeo C basal e auto-anticorpos (anti-GAD, anti-IA2 e anti-insulina), foram avaliados concomitantemente. O IMC foi definido como a razão do peso sobre a altura ao quadrado, e classificado de acordo com os critérios do *National Institutes of Health* (1998) (18). Hipertensão foi definida até os 18 anos como pressão arterial sistólica e/ou diastólica $\geq 95^{\circ}$ percentil para gênero, idade e altura, e nos adultos como sistólica > 130 mmHg e/ou diastólica > 80 mmHg, medida por método auscultatório, ou uso regular de anti-hipertensivos, conforme critérios da *American Diabetes Association* (ADA) (19). As avaliações laboratoriais foram realizadas no laboratório do Hospital Universitário de Londrina. A determinação da creatinina sérica foi realizada através de método químico não enzimático com leitura colorimétrica; colesterol total, colesterol HDL e trigliceridemia por métodos enzimáticos específicos com leitura colorimétrica (todas essas análises utilizaram kits produzidos por Dade Behring, Estados Unidos). Os níveis de LDL colesterol foram estimados através da equação de Friedewald (20). Avaliamos todas as determinações de hemoglobina glicada total (somatório das frações A1a, A1b e A1c) realizadas no período de um ano da consulta estudada (a análise laboratorial da hemoglobina glicada foi realizada através de cromatografia com resina de troca iônica, kit produzido por Alamar Tecnológica Ltda., Brasil).

A avaliação oftalmológica foi realizada através de oftalmoscopia indireta sob midríase e, se necessário, retinografia com fluoresceína. O diagnóstico foi categorizado em ausência de RD, RD não proliferativa e RD proliferativa; a classificação das alterações retinianas utilizou critérios do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (1991) (21). As avaliações oftalmológicas estiveram a cargo da Disciplina de Oftalmologia da mesma instituição.

A pesquisa da ND foi realizada através de microalbuminúria noturna de 12 horas por ensaio turbidimétrico (kit produzido por APTEC Diagnostics, Bélgica) ou proteinúria de 24 horas por método químico com leitura co-

lorimétrica nos portadores de macroalbuminúria (*kit* produzido por Dade Behring, Estados Unidos). Foram considerados pacientes portadores de albuminúria positiva aqueles com pelo menos duas ou mais coletas positivas, num período de seis meses pregressos ao estudo. Foram considerados microalbuminúricos os pacientes com excreção urinária de albumina entre 20 e 199 $\mu\text{g}/\text{min}$ e macroalbuminúricos os com excreção maior ou igual a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, conforme os critérios da ADA (19). Também foram considerados portadores de ND os pacientes em terapia dialítica substitutiva (2 pacientes) ou receptores de transplante renal (1 paciente) em decorrência de ND diagnosticada previamente. A TFG foi estimada através da equação de Schwartz (22) em pacientes até 18 anos de idade, e pela de Cockcroft-Gault nos acima de 18 anos (23).

Para avaliar diferenças entre as médias das variáveis contínuas, após estratificação, foi utilizado o teste *t* de Student ou a Análise de Variância, quando as pressuposições dos testes eram satisfeitas. Para avaliar as pressuposições foram utilizados o teste Kolmogorov-Smirnov para testar normalidade e o de Barlett para avaliar a homogeneidade das variâncias entre os diversos grupos. Quando as pressuposições não foram preenchidas, optou-se por testes não paramétricos: Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Utilizou-se o teste qui-quadrado para avaliar associação entre variáveis discretas. As variáveis também foram estudadas através de estudo de correlação, sendo usado o coeficiente de correlação de Pearson e o teste da sua significância. Foram selecionadas para análise de regressão multivariada as variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão (DP). Em todos os testes estatísticos foi utilizado o nível de significância —de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Descrição da população

Dos 81 pacientes estudados, 52 (64,2%) eram do sexo feminino. A média de idade foi de $26,4 \pm 8,7$ anos, variando de 15 a 56 anos, sendo que 72 (88,9%) possuíam mais de 18 anos de idade. A média do tempo de doença desde o diagnóstico inicial de DM foi de $13,4 \pm 5,8$ anos, com um mínimo de 5,3 anos e um máximo de 30,8 anos. Quanto ao IMC, uma paciente (1,2%) foi portadora de baixo peso ($\text{IMC} < 18$), 62 (76,5%) tinham peso normal, 15 (18,5%) sobrepeso, 1 (1,2%) obesidade classe I, 1 (1,2%) obesidade classe II e 1 (1,2%) obesidade classe III. Em relação à pressão arterial sistêmica, 60 (74,1%) eram normotensos e 21 (25,9%) eram hipertensos.

Quanto às avaliações oftalmológicas, 64 (79,0%) foram normais, 7 (8,6%) revelaram retinopatia não proliferativa e 10 (12,3%), retinopatia proliferativa. Em relação à pesquisa urinária, identificamos

que 52 pacientes (64,2%) possuíam albuminúria negativa, 17 (21,0%) microalbuminúria e 12 (14,8%) macroalbuminúria. A TFG média foi de $124,8 \pm 48,6$ $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, variando de zero a $260,6$ $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Três pacientes (3,7%) realizavam terapia dialítica substitutiva (diálise peritoneal) e uma paciente (1,2%) havia sido submetida a transplante renal por ND.

A média da hemoglobina glicada total no último ano foi de $10,1 \pm 1,8\%$, do colesterol total de $190,3 \pm 39,6$ mg/dl , LDL colesterol de $119,2 \pm 33,3$ mg/dl , HDL colesterol de $48,8 \pm 12,3$ mg/dl e trigliceridemia de $113,5 \pm 80,1$ mg/dl . Apesar de 60 pacientes (74,1%) possuírem LDL colesterol maior ou igual a 100 mg/dl , apenas 8 pacientes (9,8%) faziam uso de estatina.

Análise das variáveis associadas à RD

Não foram identificadas associações significativas entre RD e as variáveis: sexo, IMC, níveis séricos de colesterol total, fração HDL colesterol ou trigliceridemia. Identificamos que os portadores de RD eram mais velhos, com maior tempo de DM e apresentavam maior prevalência de hipertensão. A análise de regressão multivariada evidenciou que a idade ($p = 0,78$) é uma possível variável de confusão, quando avaliada concomitantemente à variável tempo de DM ($p = 0,01$). Laboratorialmente, evidenciamos pior controle glicêmico no último ano, LDL colesterol mais elevado e menor estimativa da TFG (tabela 1). Os portadores de RD proliferativa possuíam maior tempo de doença que os de não proliferativa (figura 1).

Análise das variáveis associadas à ND e TFG

Não foram identificadas associações significativas entre ND e as variáveis: idade, IMC, níveis séricos de colesterol total, fração HDL colesterol ou trigliceridemia. Identificamos que os portadores de ND possuíam maior tempo de DM, assim como maior prevalência do sexo feminino e hipertensão. Laboratorialmente, evidenciamos pior controle glicêmico no último ano, LDL colesterol mais elevado e menor estimativa da TFG (tabela 2). Os portadores de macroalbuminúria possuíam maior tempo de doença que os de microalbuminúria (figura 2).

A análise multivariada evidenciou que tempo de DM ($p < 0,01$), presença de albuminúria ($p = 0,03$) e hipertensão ($p = 0,01$) foram variáveis associadas com a TFG de forma independente. A TFG estimada também foi maior entre os portadores de microalbuminúria em relação aos portadores de macroalbuminúria, sendo de $131,5 \pm 26,4$ $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e $66,5 \pm 39,7$ $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, respectivamente ($p < 0,01$),

Tabela 1. Variáveis clínico-laboratoriais e retinopatia diabética (RD).

Variáveis	Sem RD	Com RD	p
Sexo feminino	41 (78,8%)	11 (21,2%)	0,96 *
Sexo masculino	23 (79,3%)	6 (20,7%)	0,96 *
Idade (anos)	25,0 ± 8,1	31,6 ± 9,5	0,00 †
Tempo de doença (anos)	12,1 ± 5,5	18,4 ± 3,8	0,00 †
IMC (kg/m ²)	23,3 ± 3,2	24,1 ± 5,4	0,53 ‡
Hipertensos	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,00 *
Normotensos	57 (95,0%)	3 (5,0%)	0,00 *
Hb A1 total (%)	9,9 ± 1,7	10,8 ± 2,0	0,04 †
Coleterol total (mg/dl)	186,5 ± 40,9	204,5 ± 31,4	0,10 †
LDL colesterol (mg/dl)	115,2 ± 33,5	134,5 ± 28,3	0,03 †
HDL colesterol (mg/dl)	48,6 ± 11,1	49,4 ± 16,3	0,88 ‡
Triglicérides (mg/dl)	111,1 ± 81,3	122,5 ± 76,9	0,60 †
TFG ml/min/1,73m ²	137,9 ± 40,3	85,7 ± 37,4	0,00 †

* Teste qui-quadrado; † Teste t de Student; ‡ Teste Mann-Whitney.

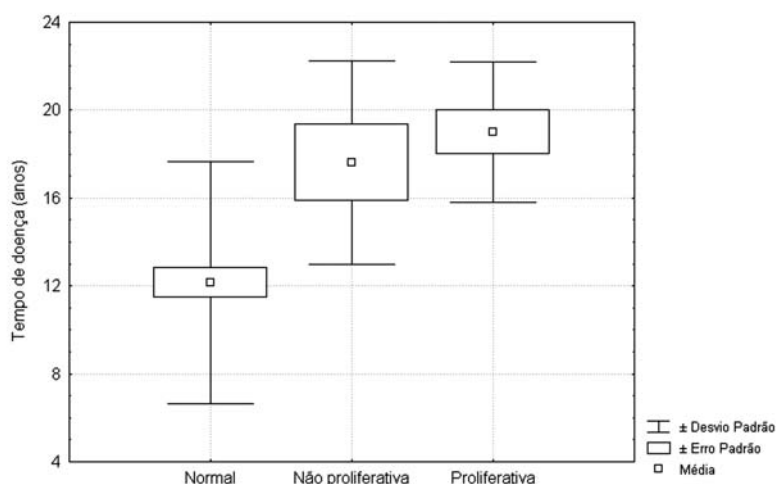


Figura 1. Tempo médio de diagnóstico de DM e formas de retinopatia diabética (Análise de Variância entre os três grupos: p<0,01)

Tabela 2. Variáveis clínico-laboratoriais e nefropatia diabética (ND).

Variáveis	Sem ND	Com ND	p
Sexo feminino	29 (55,8%)	23 (44,2%)	0,03 *
Sexo masculino	23 (79,3%)	6 (20,7%)	0,03 *
Idade (anos)	25,7 ± 9,4	27,6 ± 7,4	0,36 †
Tempo de doença (anos)	12,4 ± 5,9	15,4 ± 5,0	0,02 †
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 2,9	23,4 ± 4,9	0,29 ‡
Hipertensos	8 (38,1%)	13 (61,9%)	0,00 *
Normotensos	44 (73,3%)	16 (26,7%)	0,00 *
Hb A1 total (%)	9,8 ± 1,6	10,6 ± 2,0	0,04 †
Coleterol total (mg/dl)	185,5 ± 42,5	198,9 ± 32,8	0,14 †
LDL colesterol (mg/dl)	113,0 ± 34,6	130,4 ± 28,1	0,02 †
HDL colesterol (mg/dl)	48,0 ± 11,6	50,2 ± 13,6	0,43 †
Triglicérides (mg/dl)	120,3 ± 87,8	101,2 ± 63,4	0,31 †
TFG ml/min/1,73m ²	139,4 ± 36,3	104,6 ± 50,6	0,00 ‡

* Teste qui-quadrado; † Teste t de Student; ‡ Teste Mann-Whitney.

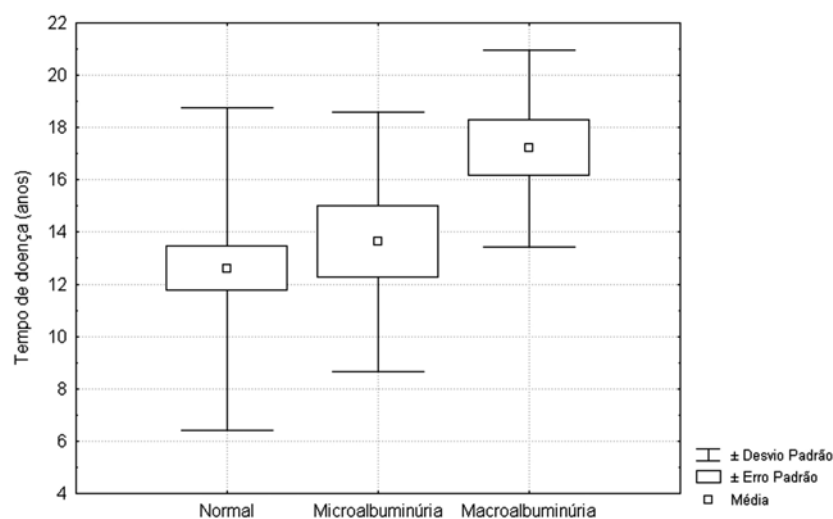


Figura 2. Tempo médio de diagnóstico de DM e graus de albuminúria (Análise de Variância entre três grupos: $p < 0,01$).

assim como foi maior entre os normotensos que entre os hipertensos, sendo suas TFGs $137,5 \pm 41,4$ ml/min/1,73m² e $88,6 \pm 50,3$ ml/min/1,73m², respectivamente ($p < 0,01$). Houve correlação negativa entre o tempo de doença e a taxa de filtração glomerular ($r = -0,46$; $p < 0,01$).

Associação RD e ND

Houve associação entre a ocorrência de RD e ND ($p < 0,01$). Entre os portadores de retinopatia, 88,2% eram portadores de albuminúria, enquanto que, entre os portadores de nefropatia, 51,7% tinham comprometimento retiniano. Houve uma razão de prevalência da RD e ND significativa de 1,75 (IC 95%: 1,36–2,91). É importante salientar que, apesar da existência desta associação, em 19,8% dos casos não houve concordância quanto às complicações, sendo que em 17,3% dos pacientes ocorreu ND isolada e em 2,5% dos casos, RD isolada (tabela 3).

Houve uma associação significativa entre a presença de RD e macroalbuminúria. Identificamos que a prevalência de macroalbuminúria foi de 58,8% nos portadores de RD e de apenas 3,1% nos pacientes sem lesão retiniana ($p < 0,01$). Também houve associação significativa entre a presença de ND e RD proliferativa. A prevalência da RD proliferativa foi de 31,0% nos portadores de ND e de apenas 2,0% nos pacientes normoalbuminúricos ($p < 0,01$).

A análise de regressão multivariada evidenciou que, dentre as variáveis avaliadas, hipertensão e tempo

de doença foram associadas com ND e RD de forma independente, as demais variáveis avaliadas (idade, sexo, Hb A1 total, LDL colesterol) não foram significativas (tabela 4).

DISCUSSÃO

A duração do DM (15,24), a hipertensão (14,24) e o controle glicêmico (8,25) já foram apontados como fatores de risco em estudos prospectivos tanto para ND como para RD. A associação identificada em nosso estudo entre as complicações e as variáveis hipertensão e controle glicêmico podem decorrer da perpetuação de fatores de risco há muito tempo estabelecidos, contribuindo para progressão da lesão renal e retiniana. Destaca-se que apenas tempo de diagnóstico de DM e hipertensão foram variáveis independentes em nossa análise.

Nos pacientes portadores de DM tipo 1, o tempo de evolução do DM é o fator mais importante e de reconhecida relação com a prevalência e incidência da RD (6). Em relação ao acometimento renal, a duração do DM também constitui um fator de risco. O conceito que ND raramente surge após 30 anos de doença vem sendo combatido; estudo prospectivo realizado por Arun e cols. (2003) evidenciou surgimento e progressão da ND em pacientes portadores de DM tipo 1 com mais de 30 anos de evolução de DM (16). Durante a evolução da

Tabela 3. Concordância entre retinopatia e nefropatia diabéticas nos pacientes estudados.

Retinopatia	Normoalbuminúria	Microalbuminúria	Macroalbuminúria
Ausente	50 (61,7%)	12 (14,8%)	2 (2,5%)
Não-proliferativa	1 (1,2%)	3 (3,7%)	3 (3,7%)
Proliferativa	1 (1,2%)	2 (2,5%)	7 (8,6%)

Qui-quadrado entre os diagnósticos de oftalmoscopia e albuminúria: $p < 0,01$.

Tabela 4. Análise de regressão multivariada das variáveis associadas à retinopatia e à nefropatia diabéticas.

Variáveis estudadas	Retinopatia diabética		Nefropatia diabética	
	—	p	—	p
Idade*	0,00	0,78	—	—
Sexo †	—	—	0,21	0,06
Hipertensão	0,51 ‡	0,00 ‡	0,29 ‡	0,02 ‡
Tempo de doença	0,02 ‡	0,01 ‡	0,01 ‡	0,00 ‡
Hb A1 total	0,01	0,53	0,02	0,53
LDL colesterol	0,00	0,11	0,00	0,23

* Variável incluída apenas na análise da retinopatia diabética.

† Variável incluída apenas na análise da nefropatia diabética.

‡ Coeficientes estatisticamente significativos.

ND, há surgimento ou intensificação da hipertensão. No entanto, esta não é apenas consequência da presença da ND, pois os níveis pressóricos elevados e a predisposição à hipertensão são importantes determinantes da susceptibilidade à ND. A história familiar de hipertensão é encontrada mais freqüentemente em pais de pacientes com DM tipo 1 e ND do que nos genitores de diabéticos com albuminúria normal (26). Aumento significativo da pressão arterial tem sido reportado em pacientes com DM tipo 1 com discreto aumento na excreção urinária de albumina, mas sem alteração na TFG, situação em que a hipertensão não pode ser facilmente atribuída à doença renal (27). A hipertensão também está envolvida no desenvolvimento e na progressão da RD (28,29), uma vez que em portadores de DM há perda da regulação da perfusão retiniana aumentando a susceptibilidade à lesão decorrente da hipertensão arterial por aumento do fluxo sanguíneo e lesão de células endoteliais na retina (30).

A ausência de significância, na análise multivariada, para o nível de controle glicêmico possivelmente foi decorrente de baixa precisão dos ensaios, pois a instituição não dispunha de ensaio específico para a fração da HbA1c, e a forma de processamento das dosagens para hemoglobina A1 utilizada não foi automatizada, o que desencadeou uma variabilidade analítica importante.

A dislipidemia vem sendo apontada como fator de risco para o desenvolvimento das complicações microvasculares em portadores de DM tipo 1, sendo sua associação descrita por diversos autores (31,32). Há uma interação entre a lipemia e a progressão da ND, independentemente do controle pressórico e glicêmico. A natureza desse fenômeno é diferente em estágios distintos da doença renal; enquanto a progressão dos pacientes com normoalbuminúria para albuminúria patológica é associada a níveis elevados de LDL colesterol, nos pacientes já portadores de microalbuminúria a progressão é associada a níveis de trigliceridemia e, nos portadores de macroalbuminúria, ao tamanho das partículas de LDL colesterol (32). O mecanismo pelo qual as partículas lipídicas poderiam participar no processo da gênese da RD não é claro; modelo experimental aponta a oxidação de LDL colesterol mediada por hiperglicemia como uma forma de promoção de estresse oxidativo, uma potencial via para lesão retiniana em portadores de DM (33).

Dahlquist e cols. (2001) acompanharam uma coorte de portadores de DM tipo 1 por uma média de 29 anos, evidenciando as variações da TFG neste período. A TFG se caracteriza por apresentar uma elevação no período inicial, após diagnóstico do DM. A hiperfiltração glomerular inicial é um preditor fraco, mas significativo para a ND. Durante o decorrer da

doença, há uma queda mais acelerada da TFG nos portadores de macroalbuminúria em relação aos portadores de microalbuminúria e desses em relação aos normoalbuminúricos, dados concordantes com as menores TFG encontradas nos portadores de ND em nosso estudo (15). Enquanto a hiperfiltração glomerular possui um poder de predição fraco, as taxas de albuminúria e os níveis pressóricos são os principais fatores de risco para evolução da ND (34).

A associação entre RD e ND em portadores de DM tipo 1 é descrita na literatura (2). Estudos prospectivos evidenciaram que, quando realiza-se o diagnóstico de lesão retiniana, há um risco maior para surgimento da ND (35), assim como também há um risco maior para RD em pacientes portadores de microalbuminúria (24). No entanto, um subgrupo de pacientes apresenta lesão diagnosticada apenas na retina ou no rim. Parte desse fenômeno é explicada pelo método diagnóstico utilizado. Estudo realizado por Chavers e cols. (1994), utilizando para avaliação de ND a dosagem de microalbuminúria (funcional) e técnicas de análise morfométricas em glomérulos oriundos de biopsias renais em diabéticos do tipo 1 (morfológicas) e pesquisando RD através de lesões estruturais retinianas, encontraram discordância marcante em um grupo de pacientes que se apresentavam como normoalbuminúricos, sem lesão estrutural glomerular, mas com avançada retinopatia (36). Klein e cols. (2005) também realizaram o estudo da associação RD e lesões glomerulares pré-clínicas; a avaliação renal incluiu índices mesângio-glomerulares obtidos através de análise por microscopia eletrônica, metodologia essa que identificou presença de alterações glomerulares microscópicas relacionadas à ND em cerca de 50% dos pacientes sem sinais de RD (37). Em nosso estudo, identificou-se maior prevalência de ND que RD, sendo que em 17,3% dos casos ocorreu o diagnóstico de ND sem diagnóstico concomitante de RD; no entanto, há autores que encontraram dados discordantes aos que descrevemos utilizando o mesmo método de investigação (38). A elevada razão de prevalência entre ND e RD tem repercussão na prática clínica, há necessidade de pesquisar diagnósticos diferenciais para causa de proteinúria, mesmo em portadores de DM tipo 1, nos casos de aparecimento súbito de macroalbuminúria sem lesões retinianas concomitantes (39). No entanto, a alta prevalência de portadores de ND isolada encontrada neste estudo pode decorrer do subdiagnóstico da RD, pois enquanto o diagnóstico de ND foi realizado a partir de um critério laboratorial (albuminúria), o diagnóstico de RD foi realizado através de oftalmoscopia indireta pelo serviço de oftalmologia em um hospital escola universitário.

A correlação entre gênero e ND não é unanimidade na literatura. Em nosso estudo, encontramos associação entre o sexo feminino e ND, enquanto estudos prospectivos não apontaram associação entre ambos (35) ou até mesmo sugeriram que o sexo masculino fosse fator de risco (14). Em nossa análise, informações sobre alguns outros fatores de risco, como o tabagismo e raça, não foram avaliadas. Pela natureza retrospectiva do estudo, optamos por não coletar informações não-padroneizadas no prontuário médico do serviço. Devido a tratar-se de um estudo transversal, não foi possível estudar a influência dos níveis pressóricos sobre as complicações microvasculares.

O combate aos fatores de risco é de suma importância antes da instalação das complicações, pois são esses, associados à predisposição genética, que desencadeiam a seqüência fisiopatológica que culmina com a ocorrência das lesões de órgãos-alvo nos pacientes diabéticos. A intensificação do tratamento metabólico dos portadores de DM tipo 1 está envolvida na redução da incidência da ND e doença renal terminal evidenciada nas últimas quatro décadas (17). O diagnóstico precoce das complicações tem importância clínica, pois há evidências de que a progressão das lesões da ND pode ser retardada através de diversas estratégias terapêuticas, que incluem um controle glicêmico estrito (8,25), controle da hipertensão (40,41) e bloqueio do sistema renina-angiotensina (42). Houve avanço no tratamento da RD com a foto-coagulação com argônio (43,44) e a vitrectomia (45), e também há evidências de que a evolução da RD pode ser retardada no portador de DM tipo 1 pelo controle glicêmico estrito (8,25) e que o controle pressórico é essencial durante a terapêutica. As evidências do benefício do tratamento da hipertensão sobre a RD derivam principalmente de estudos realizados em portadores de DM tipo 2 (46). Há indícios de que o bloqueio do sistema renina-angiotensina também possa contribuir no combate à RD, apesar de serem necessários maiores estudos nessa área (47). Uma vez que há associação entre RD e ND, a indicação de bloqueio do sistema renina-angiotensina para portadores de RD hipertensos é benéfica, pois apesar dos questionamentos em relação à eficácia específica sobre a RD, o benefício sobre a evolução renal e a redução da mortalidade cardiovascular desta intervenção nestes pacientes são largamente comprovados e justificam a indicação (48).

Em conclusão, nos portadores de DM tipo 1 em acompanhamento ambulatorial no serviço estudado, houve associação entre ND e RD. Ambas as complicações crônicas estiveram associadas às variáveis tempo de DM e hipertensão. A TFG esteve associada

de forma independente ao tempo de doença, hipertensão e albuminúria. Identificou-se menores TFGs nos portadores de complicações crônicas microvasculares, sendo a redução ainda maior nos estágios mais avançados dessas complicações.

REFERÊNCIAS

- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;328:1676-85.
- Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA. Diabetic nephropathy and retinopathy. **Med Clin N Am** 2004;88:1001-36.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature** 2001;414:813-20.
- Frank RN. Diabetic retinopathy. **N Engl J Med** 2004;350:48-58.
- Vilela MP, Assdi AK, Pletsch L, Giacomet A. Inquérito entre pacientes e médicos sobre as estratégias aplicadas na prevenção e tratamento da retinopatia diabética. **Arq Bras Oftalmol** 1997;60:152-5.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. **Arch Ophthalmol** 1984;102:520-6.
- D'amicco DJ. Diseases of the retina. **N Engl J Med** 1994;331:95-106.
- The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. **N Engl J Med** 2000;342:381-9.
- US Renal Data System. **USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States**. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2003.
- Finnish Registry for Kidney Diseases. Report 2004. Helsinki, Finland: Finnish Registry for Kidney Diseases; 2005. Available at: <<http://www.musili.fi/smtr/english>>. Accessed March, 2006.
- Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: A longitudinal study of urinary albumin excretion. **Acta Endocrinol** 1982;100:550-5.
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** 1982;1:1430-2.
- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311:89-93.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: Inception Cohort Study. **BMJ** 2004;328:1105-8.
- Dahlquist G, Stattin E-L, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy: a long-term follow-up study of childhood onset type 1 diabetic patients. **Nephrol Dial Transplant** 2001;16:1382-6.
- Arun CS, Stoddart J, Mackin P, Macleod JM, New JP, Marshall SM. Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2003;26:2144-9.
- Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. **JAMA** 2005;294:1782-7.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The Evidence Report. **Obes Res** 1998;6:51S-209.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. **Diabetes Care** 2006;29:S4-42.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;14:499-502.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study design and baseline patient characteristics. EDRS report number 7. **Ophthalmology** 1991;98:741-56.
- Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. **J Pediatr** 1985;106:522-6.
- Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** 1976;16:31-41.
- Porta M, Sjoelie A-K, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. **Diabetologia** 2001;44:2203-9.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-86.
- Krolewski AS, Canessa M, Warran JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1988;318:140-5.
- Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients. **Diabetes Metab Rev** 1988;4:453-83.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? **Arch Intern Med** 1989;149:2427-32.
- Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Is hypertension a major independent risk factor for retinopathy in type 1 diabetes? **Diabet Med** 1991;8:334-7.
- Grunwald JE, Brucker AJ, Schwartz SS, Braunsteins SN, Baker L, Petrig BL, et al. Diabetic glycemic control and retinal blood flow. **Diabetes** 1990;39:602-7.
- Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. **Diabetes** 2004;53:2883-92.
- Thomas MC, Rosengard-Bärlund M, Mills V, Rönnback M, Thomas S, Forsblom C, et al. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2006;29:317-22.
- Pennathur S, Ido Y, Heller JI, Byun J, Danda R, Pergola P. Reactive carbonyls and polyunsaturated fatty acids produce a hydroxyl radical-like species: a potential pathway for oxidative damage of retinal proteins in diabetes. **J Biol Chem** 2005;280:22706-14.
- Yip JW, Jones SL, Wiseman MJ, Hill C, Viberti G. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: A 10-year follow-up study. **Diabetes** 1996;45:1729-33.
- Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. **Diabetes Care** 2002;25:859-64.
- Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. **Diabetes** 1994;43:441-6.
- Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly S, Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: The renin-angiotensin system study. **Diabetes** 2005;54:527-33.
- Poulsen PL, Bek T, Ebbeloh E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. **Diabetologia** 1998;41:105-10.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW. National Kidney Foundation guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med** 2003;139:137-47.

Nefropatia e Retinopatia em DM 1

Sampaio, Almeida & Delfino

40. Mogensen CE. Long-term anti-hypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. **BMJ** **1982**;285:685-8.
41. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. **BMJ** **1987**;294:1443-7.
42. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. **Ann Intern Med** **2001**;134:370-9.
43. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. **Ophthalmology** **1981**;88:583-600.
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. **Ophthalmology** **1991**;98:766-85.
45. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: clinical application of results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 4. **Ophthalmology** **1988**;95:1321-34.
46. The UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 38. **BMJ** **1998**;317:703-13.
47. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. **Lancet** **1998**;351:28-31.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the 7th report. **JAMA** **2003**;289:2560-72.

Endereço para correspondência:

Henriqueta Galvanin Guidio de Almeida
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário de Londrina
Rua Robert Koch 60
86038-350 Londrina, PR
Fax: (43) 3371-2000
E-mail: henriqueta@uel.br