

## Existe Concordância no Acometimento Renal e Retiniano da Microangiopatia Diabética?

Silvio Sidney Reggi Junior  
Paulo Henrique A. Morales  
Sandra R.G. Ferreira

### RESUMO

Avaliamos associações da microangiopatia a fatores de risco, a correlação entre nefropatia (ND) e retinopatia (RD) diabéticas, assim como a concordância entre os graus de acometimento destes territórios. 157 pacientes, submetidos a oftalmoscopia indireta, foram encaminhados ao Centro de Diabetes para pesquisa de ND, sendo obtidos dados sócio-demográficos e clínicos. Avaliou-se o controle glicêmico pela hemoglobina glicosilada e a presença de ND pela microalbuminúria. Atribuiu-se escores à RD e ND para análises de correlação e concordância. 103 pacientes ( $57,9 \pm 12,9$  anos) completaram todas as etapas do estudo; 72% dos encaminhados apresentavam algum grau de RD, sendo que normais e retinopatas tinham características comparáveis. Foram subdivididos em 4 grupos segundo a presença ou ausência de cada complicação. Não houve diferença na distribuição quanto a sexo, raça e escolaridade. O tempo de DM foi maior naqueles com ND+RD quando comparados ao grupo sem RD, com ou sem ND ( $14,8 \pm 6,4$  vs.  $7,2 \pm 5,3$  e  $9,2 \pm 5,6$  anos,  $p < 0,05$ , respectivamente). A frequência de fumantes e dislipidemia auto-referida, o IMC, glicemia e hemoglobina glicosilada não diferiram entre os grupos. Pacientes com ambas as complicações tinham pressão arterial média maior que os grupos sem RD, com ou sem ND ( $147 \pm 23$  vs.  $128 \pm 20$  e  $118 \pm 18$  mmHg,  $p < 0,05$ , respectivamente). Indivíduos com ND, independente da presença de RD, apresentaram razão Albumina/Creatinina (A/C) mais alta que os grupos sem ND ( $p < 0,05$ ); o grupo com apenas RD não diferiu do grupo normal. Os maiores níveis de A/C do grupo com ambas as complicações não diferiram estatisticamente dos nefropatas sem RD. 80% dos pacientes nefropatas apresentavam RD, enquanto 74% dos retinopatas tinham também ND ( $\chi^2 = 6,39$ ;  $p < 0,05$ ). Detectou-se correlação significativa entre estas complicações ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), assim como a concordância entre seus graus, resultando em kappa de 0,154 (IC 95%: 0,031-0,276;  $p < 0,01$ ). A hipertensão se associou aos casos de maior gravidade, caracterizados pela concomitância de RD e ND. A ocorrência de uma complicação microvascular na ausência de outra sugere a existência de fatores etiopatogênicos órgão-específicos. Nossos dados indicam correspondência entre os graus de lesão renal e retiniana na microangiopatia do DM2. Pacientes com ND se associam a maior risco de lesões retinianas, de modo que o encontro de A/C alterada em paciente diabético requer, ainda que na faixa microalbuminúrica, a investigação de acometimento retiniano. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/5:452-459)

**Unitermos:** Diabetes mellitus; Microangiopatia; Retinopatia; Nefropatia.

### ABSTRACT

Associations of microangiopathy with risk factors, correlation of diabetic nephropathy (DN) and retinopathy (DR) as well as the concordance between different degrees of these complications were evaluated. 157 patients submitted to indirect ophthalmoscopy were referred to the Diabetes Center for the screening of DN. A standardized questionnaire including socio-demographic and clinical aspects was applied. Glycemic control was assessed by glycated hemoglobin and DN by the presence of microalbuminuria. Scores were given to DR and DN to test

Departamentos de Medicina Preventiva,  
Oftalmologia e Medicina,  
Universidade Federal de São Paulo,  
UNIFESP/EPM, São Paulo, SP.

Recebido em 24/11/00  
Revisado em 05/03/01  
Aceito em 20/05/01

correlation and concordance. 103 patients (57.9±12.9 yrs) completed all the steps of the study; 72% of the referred patients had any DR, who did not differ from those without DR concerning their main characteristics. Patients were stratified into 4 groups according to the presence or absence of each complication. No difference was observed concerning gender and skin color distributions and years in school among the groups. Duration of DM was longer in patients with DN+DR as compared to those without DR, with or without DN (14.8±6.4 vs. 7.2±5.3 and 9.2±5.6 yrs,  $p < 0.05$ , respectively). Frequencies of smokers and self-reported dyslipidemia, BMI, glycemia and glycosylated hemoglobin did not differ among the groups. Patients with both complications showed higher mean blood pressure than those without DR, with or without DN (147±23 vs. 128±20 and 118±18mmHg,  $p < 0.05$ , respectively). Patients with DN, independent of the presence of DR, had higher A/C than those without DN ( $p < 0.05$ ); A/C of the normal group and that with only DR were not different. High A/C levels in patients with both complications did not differ from the DN patients without DR. 80% of DN patients showed DR, while 74% of DR patients also had DN ( $c^2 = 6.39$ ,  $p < 0.05$ ). Significant correlation was detected between the 2 complications ( $r = 0.47$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the concordance between their degrees, whose kappa was 0.154 (95%CI, 0.031-0.276,  $p < 0.01$ ). Hypertension was associated with severe cases with both complications. The occurrence of microvascular complication in the absence of the other may suggest organ-specific pathogenetic factors. Our data indicated concordance between degrees of renal or retinal lesions in the microangiopathy of DM2. Patients with DN had higher risk of retinal disease. Even in microalbuminuric phase, the finding of abnormal A/C in a diabetic patient requires screening for DR. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/5:452-459)

**Keywords:** Diabetes mellitus; Microangiopathy; Retinopathy; Nephropathy.

**O** DIABETES MELLITUS (DM) constitui-se num dos principais problemas de saúde pública devido à elevada prevalência, complicações crônicas incapacitantes e aumento da mortalidade dos indivíduos afetados. É responsável por aumento de 47 vezes no risco de um adulto desenvolver insuficiência renal crônica (IRC), 25 vezes no risco de cegueira e 40 vezes no de amputações de membros inferiores, quando comparados à população geral (1). Embora a complicação cardiovascular seja a principal causa de morte de indivíduos diabéticos, a nefropatia diabética (ND) também se associa à mortalidade (2), por ser fator de risco independente para eventos cardiovasculares (3). Distúrbio precoce da função renal - a microalbuminúria - em

ambos os tipos de DM, se constitui em marcador de lesão vascular generalizada (4,5).

A ND acomete cerca de 35% dos indivíduos com DM tipo 1 (DM1) e entre 10 a 40% daqueles com DM tipo 2 (DM2) (6). O pico de sua manifestação clínica ocorre por volta dos 15 anos de evolução do DM, estágio este caracterizado pela presença de macroproteinúria (excreção urinária de 500mg de proteínas nas 24hs) e hipertensão arterial (7). O número de indivíduos diabéticos que compõem a população em diálise vem aumentando. Nos EUA a ND representou mais de 30% de todos os pacientes que ingressaram em diálise em 1990 (8). A *European Dialysis and Transplant Association* aponta a causa diabética de IRC como a primeira em frequência (9). A Sociedade Latino-Americana de Nefrologia revelou que cerca de 20% dos indivíduos que ingressaram em diálise em 1991 eram diabéticos (10). Dados epidemiológicos sobre tratamento dialítico na Grande São Paulo mostram que o DM aparece como a terceira causa mais comumente reportada de IRC em 1991 (11).

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira adquirida em vários países (12). Nos EUA, estimou-se que a cada ano surgem cerca de 5.000 cegos decorrentes do DM (13). Segundo Harris e cols. (14), o início do DM2 deve ocorrer de 4 a 7 anos antes do diagnóstico clínico. Estudos envolvendo indivíduos com DM2 encontraram RD em 20% dos casos por ocasião do diagnóstico, sendo que esta taxa após 15 anos aumentou para 60 a 85%; já para o DM1 afirma-se que praticamente 100% destes indivíduos apresentarão algum grau de RD após 20 anos da doença (3).

A história natural da complicação microvascular renal e retiniana apresenta evoluções diversas. A época do aparecimento das manifestações clínicas de complicações microvasculares em ambos os tipos de DM parece ser coincidente nos 2 territórios, sendo raros os sinais clínico-laboratoriais tanto de ND como de RD antes de 5 anos de duração do DM1, enquanto que no DM2, por ocasião do diagnóstico, ambas já podem ser clinicamente detectadas. No entanto, observa-se que a incidência acumulada de RD é sempre crescente, enquanto que a ND atinge seu pico de incidência entre 15 a 20 anos de DM, declinando a partir de então. Esta diferença de comportamento da ND e RD sugere que, apesar de apresentarem determinante metabólico comum (hiperglicemia), outros fatores devam contribuir para a variabilidade na frequência destas complicações. Na prática clínica, observa-se que a presença de alterações retinianas não implica paralelamente na detecção do comprometimento renal. Por outro lado, estando presente a ND, a concomitância

de algum grau de RD neste paciente é um achado bastante freqüente. Além da participação de fatores genéticos, variações na incidência da microangiopatia ou no tempo para sua manifestação clínica podem decorrer de fatores étnicos e outros relacionados ao sexo e à idade de aparecimento do DM, em se tratando do DM1 (15). Fatores que reconhecidamente participam na gênese das complicações microvasculares são: a duração do DM e o controle metabólico. A presença de hipertensão arterial ou de antecedente familiar de hipertensão (16) e o fumo (17) também se associam ao risco de ND. A hipertensão piora o prognóstico de ambas, ND e RD (18). Distúrbios do perfil lipídico foram associados à progressão da ND em pacientes de DM1 microalbuminúricos (19).

No nosso meio, não dispomos de estudos que analisam a concordância entre a ND e a RD, em ambos os tipos de DM, com base em métodos diagnósticos específicos e sensíveis para detecção precoce dos estágios evolutivos destas duas complicações. A introdução da dosagem da excreção urinária de albumina (EUA) em quantidades mínimas (microalbuminúria) a partir da década de 80 permitiu o diagnóstico precoce da ND. Excreções da ordem de 20 a 200mg/min, mensuradas hoje pela imunoturbidimetria, mostraram-se preditivas de evolução para fase clínica da complicação renal em pacientes diabéticos tipo 1 (6). Desse modo, denominou-se de ND incipiente à presença de “microalbuminúria persistente”, não detectável pelos métodos tradicionais de determinação urinária de proteínas. A maior facilidade de acesso à retina tem permitido reconhecer lesões microvasculares específicas, seus estágios e prognóstico. A oftalmoscopia sob midríase, acompanhada do mapeamento dos vasos retinianos com fluoresceína, se constitui no exame padrão-ouro para diagnóstico e classificação da RD. Várias classificações propostas têm se mostrado úteis para o planejamento terapêutico. Diante da disponibilidade de métodos diagnósticos da microangiopatia diabética, quer a nível renal, quer retiniano, torna-se viável um estudo da concordância entre os diferentes graus de comprometimento destes territórios. Desse modo, os objetivos deste estudo foram:

Estudar associações de alguns fatores (sócio-demográficos, fumo, hipertensão arterial, duração de DM, e controle glicêmico) com o aparecimento de cada uma destas complicações diabéticas;

Avaliar a correlação entre ND e RD e a concordância entre os graus destas complicações microvasculares, diagnosticadas através de metodologias sensíveis.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram aleatoriamente selecionados para este estudo 157 pacientes com DM de qualquer tipo, sexo e faixa etária, participantes do “Mutirão do Olho Diabético”, para realização de exames específicos, coordenado pelo Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo. Nesta ocasião, estes foram convidados a participar de uma segunda fase de exames, destinados à avaliação de ND, realizada no Centro de Diabetes da mesma Instituição. Um dos examinadores envolvidos no exame oftalmológico fazia o convite e o mesmo consultava o paciente encaminhado ao Centro de Diabetes. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Instituição e os pacientes assinaram consentimento pós-informação.

O exame oftalmológico incluiu a oftalmoscopia indireta sob midríase e, se necessária, retinografia com fluoresceína. Tais exames foram realizados por 2 especialistas qualificados, além da participação de um terceiro observador que também atendia os pacientes encaminhados ao Centro de Diabetes, independente da presença ou estágio clínico de RD. O diagnóstico e classificação das alterações retinianas foram estabelecidos por ocasião da oftalmoscopia, segundo os critérios do ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (20).

No Centro de Diabetes era preenchido um questionário padronizado contendo informações sócio-demográficas e clínicas, que permitiam a classificação do DM, e realizados exames físico e laboratoriais. Peso e estatura foram obtidos em balança Filizola® com régua antropométrica acoplada e o índice de massa corporal (IMC) calculado como o quociente do peso (em kg) pelo quadrado da estatura (em m). As medidas de pressão arterial foram determinadas por método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio com adequação do manguito à circunferência braquial. Após 5 minutos de repouso na posição deitada, o manguito era insuflado 20mmHg além do valor de oclusão do pulso braquial, com desinsuflação na velocidade de 2mmHg por segundo. Registraram-se as pressões sistólicas e diastólicas correspondentes às fases I e V dos sons de Korotkoff. A pressão ortostática foi medida nas mesmas condições após ter assumido a posição ereta por 5 minutos. Na mesma ocasião eram obtidas glicemia capilar, hemoglobina glicosilada e excreção urinária de albumina (EUA) em amostra isolada, medidas imediatamente após a coleta. No entanto, se a glicemia capilar ao acaso fosse >299mg/dl, o indivíduo era orientado para melhorar o controle metabólico e retornar para coleta da urina.

A pressão arterial média foi calculada pela soma da pressão diastólica com um terço da diferença entre a sistólica e diastólica. O diagnóstico de hipertensão arterial foi feito naqueles indivíduos em comprovado uso de medicação anti-hipertensiva ou de acordo com os critérios do sexto relatório do *Joint National Committee* (21). O controle glicêmico foi avaliado pelo número de internações decorrentes de descompensação diabética e pela hemoglobina glicosilada. Esta determinação e a da EUA (expressa em mg/g de creatinina) foram realizadas através do aparelho DCA 2000<sup>®</sup>, (Bayer Diagnóstica), que utiliza o ensaio da inibição da aglutinação do látex para mensuração da hemoglobina A1c e imunoturbidimetria para a EUA. Este equipamento - DCA 2000<sup>®</sup> - mostrou elevada acurácia para determinação da EUA, com forte correlação com o exame considerado padrão-ouro (22). O limite superior da normalidade para a razão albumina/creatinina (A/C), em amostra aleatória de urina, recomendado pelo fabricante é de 16mg/g; para fins deste estudo o valor de corte da A/C foi >20mg/g.

Foram atribuídos escores de I a IV, derivados de clássicas classificações de ND e RD, a fim de se proceder às análises de correlação e concordância. Desse modo, definiu-se os seguintes escores para ND quando o indivíduo apresentasse EUA:

- I ) até 20mg/g de creatinina (Cr);
- II) de 21 a 99mg/g Cr;
- III) de 100 a 299mg/g Cr; e
- IV) 300mg/g Cr ou mais.

Para a classificação da RD foram estabelecidos os seguintes escores:

- I) sem alterações retinianas;

- II) se retinopatia não-proliferativa leve ou moderada;
- III) se retinopatia não-proliferativa grave ou muito grave; e IV) se retinopatia proliferativa.

Foram constituídos 4 grupos de indivíduos segundo a presença ou ausência destas complicações, os quais foram comparados quanto a parâmetros demográficos, da história clínica e exames físico e laboratorial.

Na análise estatística foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos. Os 4 grupos de indivíduos foram comparados através de análise de variância (ANOVA) ou pelo teste de Kruskal-Wallis. A identificação das diferenças significantes foi obtida pelo teste de comparações múltiplas de Tuckey ou método de Dunn, respectivamente. A comparação de proporções foi feita pelo qui-quadrado. Os resultados foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e variação. Foi empregado o coeficiente de Spearman para testar a correlação entre os escores de RD e ND. Esta análise foi complementada pela estatística kappa para avaliar a concordância entre os graus destas complicações diabéticas. O nível de "p" considerado significativo foi de 5%. As análises foram realizadas através do programa estatístico SigmaStat.

## RESULTADOS

Dos 157 indivíduos convidados, 110 compareceram para avaliação clínico-nefrológica e 103 completaram todas as etapas do estudo. As características sócio-demográficas e clínicas destes pacientes estão na tabela 1. A média de idade dos pacientes presentes nas duas avaliações (oftalmológica e renal) foi de 57,9±12,9 anos. Houve um discreto predomínio do sexo masculino (55 vs. 45%), da cor branca e de baixa escolaridade, sendo a grande maioria portadora de DM2

**Tabela 1.** Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à avaliação oftalmológica e renal.

	Total	Retinopatia	
		Presente	Ausente
N	103	74	29
Sexo (M / F)	57 / 46	43 / 32	14 / 15
Idade (anos)	57,9 ± 12,9	57,9 ± 13,0	57,4 ± 12,7
Raça (branco/não branco/amarelo)	71 / 28 / 4	50 / 22 / 2	21 / 4 / 2
Escolaridade (I/II/III/IV)*	80 / 9 / 7 / 7	59 / 7 / 4 / 4	21 / 2 / 3 / 3
Tempo de diagnóstico de DM (anos)	12,7 ± 5,7	12,3 ± 6,7	11,8 ± 6,8
Tipo de DM (incerto/1/2)	3 / 6 / 94	2 / 4 / 68	1 / 2 / 26

\* I (analfabeto e 1º grau incompleto); II (1º grau completo ou 2º incompleto); III (2º grau completo); IV (superior incompleto ou completo).  
Diferenças não-significantes entre pacientes com e sem retinopatia.



(91,3%). Três pacientes não puderam ser adequadamente classificados como tipo 1 ou 2, sendo denominados “incertos”; o tempo de diagnóstico do DM variou de 1 a 32 anos. Dos 103 pacientes diabéticos encaminhados ao Centro de Diabetes, 72% (n= 74) tinham algum grau de RD e 28% (n= 29) eram normais quanto à oftalmoscopia, sendo estes grupos comparáveis quanto às características acima.

Os pacientes foram novamente subdivididos em subgrupos segundo a presença ou ausência de cada complicação, cujos dados estão contidos na tabela 2. Diante de resultados inalterados estando inclusos ou não pacientes com diagnóstico de DM1 e do número reduzido destes últimos, os resultados estão apresentados para a amostra total. A média de idade do grupo de pacientes sem ND e sem RD foi menor que dos demais, embora não estatisticamente significativa. Não houve diferença na distribuição quanto ao sexo, raça e escolaridade. O tempo de diagnóstico do DM diferiu entre os grupos, sendo maior naqueles com ND e RD quando comparados aos grupos sem complicações e com ND (14,8±6,4 vs. 9,2±5,6 e 7,2±5,3 anos, p< 0,05, respectivamente). O número de internações foi muito baixo entre os grupos, não permitindo análise deste parâmetro. A frequência de atuais fumantes foi semelhante entre os grupos, assim como a média dos seus IMC. Informação sobre diagnóstico prévio de dislipidemia era desconhecida por 17 dos pacientes estudados. Não houve diferença na frequência de dislipidemia auto-referida entre os 4 grupos. O diagnóstico de hipertensão arterial auto-referida ocorreu mais frequente-

mente entre os grupos de indivíduos com uma (53% no grupo com RD e 57% naquele com ND) ou ambas (72%) as complicações em comparação com o grupo sem complicações (20%) (p< 0,05). Mais da metade dos pacientes não sabia informar sobre história familiar de hipertensão. Pacientes com ambas as complicações diabéticas apresentaram maiores níveis de pressão arterial média do que os grupos sem RD, com ou sem ND (147±23 vs. 128±20 e 118±18mm Hg, p< 0,05, respectivamente). O mesmo ocorreu em relação à pressão sistólica (tabela 2). A menor glicemia observada no grupo de pacientes diabéticos sem complicações não atingiu diferença estatisticamente significativa (p= 0,27) quando comparada aos demais grupos. O comportamento similar se observou em relação à hemoglobina glicosilada. A razão A/C não foi diferente separando por sexo e os resultados são apresentados para a totalidade da amostra estudada. Os grupos com ND, independente da presença de RD, apresentaram razão A/C mais elevada do que os grupos sem ND (p< 0,05); o grupo com apenas RD (mediana de 11,8mg/g) não diferiu do grupo normal (mediana de 9,7mg/g). Os níveis mais elevados de A/C do grupo com ambas as complicações (mediana de 230mg/g) não foi estatisticamente maior do que entre os nefropatas sem RD (mediana de 111,6mg/g). O mesmo comportamento foi verificado quando estas comparações foram feitas usando o logaritmo da razão A/C.

A distribuição dos pacientes segundo os escores de ND e de RD está na tabela 3. Nota-se que a maioria dos pacientes apresentava graus mais leves das com-

**Tabela 2.** Características dos pacientes segundo a presença e ausência de complicações diabéticas. Dados expressos pela média e pelo desvio-padrão.

	Sem complicação	Retinopatia	Nefropatia	Retinopatia/ Nefropatia
N (homem/mulher)	7 / 8	13 / 7	7 / 7	30 / 25
Idade (anos)	53,9 ± 15,0	57,8 ± 10,9	59,4 ± 18,0	58,6 ± 11,6
Raça (B/NB/A)	10 / 3 / 2	11 / 8 / 0	11 / 1 / 0	39 / 14 / 2
Tempo de DM (anos)	9,3 ± 5,6	11,5 ± 6,0	7,2 ± 5,3	14,8 ± 6,4*
Tipo de DM (incerto/1/2)	1 / 1 / 13	1 / 0 / 18	0 / 1 / 13	1 / 4 / 50
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,85 ± 4,2	27,7 ± 3,0	29,9 ± 5,3	28,3 ± 4,9
Pressão arterial (mm/Hg)				
Sistólica	133 ± 26	157 ± 20	147 ± 26	170 ± 30*
Diastólica	90 ± 14	98 ± 16	91 ± 13	103 ± 16*
Média	118 ± 18	137 ± 18	128 ± 20	147 ± 23*
Glicemia (mg/dl)	128 ± 74	173 ± 86	157 ± 74	168 ± 81
HbA1c (%)	8,1 ± 2,3	9,7 ± 2,4	9,2 ± 2,6	9,5 ± 2,0
A/C (mg/g)	9,7 ± 3,5	11,8 ± 4,9	111,6 ± 163,1†	230,1 ± 274,7†
Log A/C (mg/g)	0,95 ± 0,18	1,01 ± 0,30	1,79 ± 0,44†	2,11 ± 0,49†

DM, diabetes mellitus; B, branco; NB, não-branco; A, amarelo; IMC (índice de massa corporal); Log A/C (logarítmico da razão albumina/creatinina)

\* p< 0,05 vs. sem complicação e com nefropatia

† p< 0,05 vs. sem complicação e com retinopatia

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes de acordo com o escore de nefropatia (N I a N IV) e retinopatia (R I a R IV).

	R I	R II	R III	R IV	Total
N I	15	15	2	2	34
N II	10	10	2	9	31
N III	3	6	4	11	24
N IV	1	4	0	9	14
Total	29	35	8	31	103

plicações. Oitenta por cento dos pacientes nefropatas (55 em 69) tinham também RD, enquanto 74% dos retinopatas (55 em 74) apresentavam também ND ( $\chi^2= 6,39$ ; OR= 3,1;  $p < 0,05$ ). Dois pacientes com RD escore IV não apresentavam alteração da EUA, enquanto um paciente com escore IV de ND tinha fundoscopia normal. Correlação significativa foi detectada entre as 2 complicações diabéticas ( $r= 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). Também encontrou-se concordância entre os graus de comprometimento renal e retiniano, resultando num valor de kappa de 0,154 (IC 95%: 0,031-0,276,  $p < 0,01$ ).

## DISCUSSÃO

A busca da detecção precoce das complicações microvasculares do DM tornou-se ainda maior após a comprovação de que o controle metabólico é capaz de retardar a progressão das mesmas (23,24). É indiscutível a sensibilidade da oftalmoscopia para o diagnóstico da RD e está demonstrado que a fotocoagulação é capaz de influenciar positivamente o prognóstico (25). Em contraste, a ND no nosso meio é mais comumente diagnosticada na sua fase clínica (macroproteinúrica), onde as medidas terapêuticas são insatisfatoriamente eficazes em reduzir a queda da filtração glomerular. No entanto, está demonstrado que intervenções na fase microalbuminúrica seriam capazes de melhorar consideravelmente o prognóstico desta complicação (26). A baixa disponibilidade da dosagem da EUA nos Serviços de Saúde Pública limita a detecção precoce da ND. Idealmente, o diagnóstico de ND incipiente exigiria 3 determinações da EUA e ainda em urina coletada em tempo marcado (12 horas noturnas ou 24 horas). Considerando estas limitações, associadas às dificuldades financeiras do acesso ao Centro de Diabetes, optamos pela utilização da medida da albuminúria em amostra isolada de urina (imunoturbidimetria) para caracterização da ND. Desse modo, inferimos por este exame a possibilidade do diagnóstico precoce de ND, tendo em mente suas restrições.

Também considerado foi o fato da microalbuminúria não ser específica da lesão renal diabética, particularmente nos pacientes com DM2 nos quais a hipertensão arterial *per se* pode ser causa de elevação da EUA.

As curvas distintas de incidências acumuladas de RD e ND, associadas ao fato da taxa de ND se manter num platô após longas durações do DM, sugerem a existência de grupos de indivíduos geneticamente predispostos ou protegidos desta complicação (27). Corroborando para esta sugestão, estão os estudos de marcadores genéticos de hipertensão arterial essencial, tais como a hiperatividade do sistema de contra-transporte de sódio (28), os quais também se mostraram associados ao risco de ND em pacientes com DM1, mas não à RD (16). A baixa qualidade da informação obtida dos pacientes sobre história familiar de hipertensão não permitiu que este aspecto fosse comparado entre os grupos.

Ao lado do fator genético, investigamos se estes diferentes comportamentos da incidência da microangiopatia diabética a nível renal e retiniano poderiam se associar a certos fatores de risco. Assim, alguns dos reconhecidos fatores de risco foram comparados entre subgrupos de pacientes que desenvolveram uma ou ambas as complicações. Notamos que o grupo de pacientes com ambas as complicações tinham um maior tempo de diagnóstico de DM e perfil clínico mais desfavorável, caracterizado por maior frequência de hipertensão arterial. Estes achados estão de acordo com dados previamente reportados na literatura (29). No entanto, comparando-se os níveis pressóricos dos subgrupos com ND ou RD isoladamente, a existência de associação a uma ou outra complicação em particular não pode ser afirmada. Limitações na detecção de diferenças neste parâmetro podem decorrer do fato dos dados pressóricos terem sido colhidos na atualidade, não refletindo seu valor como fator de risco no passado, antes da instalação da complicação diabética. Nessa mesma linha, poder-se-ia explicar a ausência de diferença na frequência de fumantes entre os grupos, quando seria esperado que o tabagismo fosse fator de risco para ND (30).

Analisando-se variáveis sócio-demográficas, controle metabólico atual e presença de dislipidemia, também não encontramos diferentes comportamentos dos grupos que desenvolveram uma, outra ou ambas as complicações. O sexo masculino havia se associado a maior risco de ND em alguns estudos (31,32). Embora tenhamos obtido maior número de homens nos grupos complicados, a falta de representatividade da nossa amostra não permite tal análise. O papel do controle glicêmico na gênese das complicações microvasculares é

bastante conhecido em ambos os tipos de DM (23,24). A ausência da esperada associação entre controle metabólico e a presença de complicações neste estudo deve ter ocorrido em parte pelo fato do parâmetro considerado - a hemoglobina glicosilada - ser limitado a expressar apenas o estado glicêmico dos últimos 3 meses de doença. A raridade das internações hospitalares progressivas por descompensação diabética, que poderiam indiretamente refletir o controle a longo prazo, inviabilizou a análise desta associação por este meio.

Uma possível dissociação entre a presença de RD e ND havia sido previamente levantada (33). Uma elevada frequência da complicação retiniana após longa duração da doença, descrita em estudos epidemiológicos (34), poderia decorrer de uma maior preocupação por parte do clínico no diagnóstico da RD, que realizaria um rastreamento mais freqüente da retina. Na nossa amostra houve discreto predomínio na frequência de RD (71,8%) em relação à ND (66,9%), não se podendo descartar a existência de tendenciosidade de seleção. No entanto, a pesquisa sistemática de ambas as complicações mostrou que a RD esteve de fato mais freqüentemente presente entre os pacientes nefropatas (80%) do que a ND entre os retinopatas (74%). Tal discrepância poderia ser, então, decorrente de diferentes sensibilidades dos métodos diagnósticos para ND e RD. Enquanto a RD é definida através de lesões estruturais, visualizáveis ao exame direto da retina, a ND é diagnosticada indiretamente pelas alterações funcionais. Assim, a oftalmoscopia poderia ser mais sensível que a dosagem de proteínas na urina para diagnóstico das respectivas complicações. De fato, no estudo clínico que sugeriu dissociação das 2 complicações microvasculares em pacientes com DM1, a ND era diagnosticada através da detecção de macroproteinúria (33). Utilizando métodos mais precoces para diagnóstico de ND - microalbuminúria - a RD ainda assim foi discretamente mais freqüente entre os pacientes avaliados no presente estudo. Recentemente, estudo baseado em biópsia renal de pacientes com DM1 demonstrou que discordância entre o acometimento renal e retiniano pode ocorrer, tendo sido identificados pacientes sem lesões estruturais renais com retinopatia avançada (35). Em contraste com evidências de discordância entre as complicações, quando foram avaliadas através do coeficiente de correlação, RD e ND se mostraram significativamente relacionadas neste e em outros estudos (14). Estes achados, aparentemente contraditórios, poderiam ser explicados considerando que os valores de "r" aqui encontrados foram baixos, apesar de significantes.

Diante disso, testamos a hipótese de que uma discordância poderia haver por conta dos estágios evolutivos da RD e ND. As escalas de gravidade da RD e ND, criadas a partir dos meios diagnósticos disponíveis (oftalmoscopia indireta e microalbuminúria, respectivamente) e analisadas pela estatística kappa, revelou que seus estágios evolutivos são clinicamente correspondentes, não corroborando para a hipótese de discordância entre os graus das complicações microvasculares. É possível que uma amostra de pacientes com DM1 e com história ainda mais longa fornecesse resultados diversos.

Em conclusão, a hipertensão arterial se associa aos casos de maior gravidade clínica, caracterizada pela concomitância das duas complicações. Dados que reflitam o estado metabólico dos pacientes a longo prazo são necessários para avaliar o papel do controle glicêmico para a instalação da microangiopatia quer a nível renal, quer retiniano. Nossos dados indicam uma correspondência entre os graus de comprometimento renal e retiniano na microangiopatia diabética do DM2. Pacientes com ND se associam a maior risco de lesões retinianas. O encontro de EUA alterada em paciente diabético requer, ainda que na faixa microalbuminúrica, a investigação de acometimento retiniano.

## REFERÊNCIAS

1. The Carter Center of Emory University. **Diabetes Care** 1985;8:391-406.
2. Ibrahim HA, Vora JP. Diabetic nephropathy. **Baillieres Clin Endocrinol Metab** 1999;13(2):239-64.
3. Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. **J Diabetic Complic** 1995;9:140-8.
4. Meeking DR, Cummings MH, Thome S, et al. Endothelial dysfunction in type 1 diabetic subjects with and without microalbuminuria. **Diabetic Med** 1999;16:841-7.
5. Alzaid AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. **Diabetes Care** 1996;19(1):79-89.
6. Reddi AS, Camerini-Davalos RA. Diabetic nephropathy: an update. **Arch Intern Med** 1990;150:31-43.
7. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. **Diabetes** 1983;32(suppl.2):64-78.
8. USRDS Annual Data Report. III. Incidence and causes of treated ESRD. **Am J Kidney Dis** 1991;18(suppl.2):21-9.
9. Report on Management of Renal Failure in Europe, XXIII, 1991. **Nephrol Dial Transplant** 1991;7:5-48.
10. Registro Latino Americano de Dialise y Transplante Renal - Informe de Dialise Año 1991 Sociedad Latino Americana de Nefrologia, maio de 1993.

11. Pinto FM, Anção MS, Sakumoto M, Ferreira SRG. Contribuição da nefropatia diabética para a insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. **J Bras Nefrol** 1997;19:256-63.
12. Neely KA, et al. Diabetic retinopathy. **Med Clin North Am** 1998;82:847-76.
13. Borch-Johnsen K, Krumer S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. **Br Med J** 1987;294:1651-4.
14. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of diabetes occurs at least 4-7 yrs before clinical diagnosis. **Diabetes Care** 1992;15:815-9.
15. Krolewski AS, Warram JH, Freire MBS. Epidemiology of late diabetic complications: A basis for the development and evaluation of preventive programs. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996;25:217-42.
16. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1988;318:140-5.
17. Sawicki PT, Diczjengeit V, Muhllhauser I, et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1994;17:126-31.
18. Aranz-Pacheco C, Raskin P. Hypertension in diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996;25:401-23.
19. Guth AK, Quaschnig T, Gruber S, et al. Potential role of lipids in the progression of diabetic nephropathy. **Clin Nephrol** 1996;46:262-5.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study: Manual of Operations. Baltimore, MD, ETDRS Coordinating Center, 1980.
21. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **Arch Intern Med** 1997;157:2413-45.
22. Poulsen PL, Mogensen CE. Clinical evaluation of a test for immediate and quantitative determination of urinary albumin-to-creatinine ratio. **Diabetes Care** 1998;21:97-8.
23. 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.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. **Lancet** 1998;352:837-53.
25. Diabetic Retinopathy Study Report Number 2: photocoagulation of proliferative diabetic retinopathy. **Ophthalmology** 1978;85:92.
26. Parving H-H, Andersen AR, Smidt VM, et al. Effect of anti-hypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. **BMJ** 1982;294:1443-7.
27. Friedman, EA. Renal syndrome in diabetes. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996;25:293-324.
28. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. **N Engl J Med** 1980;302:772-6.
29. Krolewski AS. The natural history of diabetes nephropathy in type 1 diabetes and the role of hypertension. **Ann Intern Med** 1989;110:795-8.
30. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. **JAMA** 1991;265:614-7.
31. Ferreira SRG, Pinto FM. Factors associated with the development of renal complications of diabetes mellitus in São Paulo city. **Braz J Med Biol Res** 1997;30:735-44.
32. Pugh JA, Medina R, Ramirez M. Comparison of the course of end-stage renal disease of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1993;36:1094-8.
33. Bilous RW, Viberti GC, Sandahl-Christensen J, Parving H-H, Keen H. Dissociation of diabetic complications in insulin-dependent diabetics: a clinical report. **Diabetic Nephrol** 1985;4:74-6.
34. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: prevalence and risk of retinopathy when age at diagnosis is 30 years or older. **Arch Ophthalmol** 1984;102:527-32.
35. Chavers BM, Mauer M, Ramsay RC, Steffes MW. Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. **Diabetes** 1994;43:441-6.

**Endereço para correspondência:**

Sandra R.G. Ferreira  
Depto. Medicina Preventiva  
Universidade Federal de São Paulo  
Rua Botucatu, 740  
04023-062 São Paulo, SP  
Fax: (011) 5549-5159  
e.mail: ferreira@medprev.epm.br