

# Fatores de Risco para Retinopatia Diabética

## RESUMO

A retinopatia diabética (RD) acomete cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) e 60% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), sendo a principal causa de cegueira legal em adultos. O objetivo desse manuscrito foi revisar os principais fatores de risco para RD. Os fatores de risco ambientais mais importantes são a hiperglicemia sustentada, os valores elevados de pressão arterial e a longa duração de DM. Entretanto, nem todos os pacientes desenvolvem RD, o que sugere a presença de fatores genéticos, em especial para as formas graves de RD. Diferentes estratégias têm sido utilizadas para avaliar o papel da genética na RD. Estudos de famílias demonstraram agregação familiar de RD. Genes candidatos têm sido estudados (*RAGE*; *VEGF*; *PPAR- $\delta$* ; *ICAM-1*; *ECA*; *ENPP 1*; *eNOS*), observando-se associações positivas ou negativas com a RD. Também alguns cromossomos, em populações selecionadas, foram associados à RD. Finalmente, estudos de expressão genética reforçam a associação de genes candidatos, ou determinam a participação de outros, com a presença da RD. A RD é uma complicação freqüente do DM e junto com os fatores não-genéticos ou ambientais, a identificação de genes relacionados à RD poderá resultar tratamentos mais específicos e eficazes para a RD. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/3:431-441**)

**Descritores:** Diabetes melito; Retinopatia diabética; Fatores de risco; Genética

## ABSTRACT

### Diabetic Retinopathy Risk Factors.

Diabetic retinopathy (DR) occurs in about 95% of patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and in 60% of type 2 DM patients and it is the main cause of legal blindness in adult people. The aim of this manuscript was to review the main risk factors for DR. The major environmental risk factors are hyperglycemia, high blood pressure levels, and long-term duration of DM. However, not all patients will not develop DR, suggesting the presence of a genetic predisposition to DR, especially for severe forms of DR. Special strategies has been used to evaluate the genetic role in DR. Family studies shown that there is a familial aggregation of DR. Candidates genes have been studied (*RAGE*; *VEGF*; *PPAR- $\delta$* ; *ICAM-1*; *ECA*; *ENPP 1*; *eNOS*) and positive or negative associations with DR were demonstrated. Some chromosomes were also associated to DR in selected populations. Finally, genetic expression studies reinforce the association of candidate genes, or participation of others genes, with the presence of DR. DR is a common complication of DM and, along with non-genetic or environmental risk factors, the identification of genes related to DR could result in more specific and efficient DR treatment. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/3:431-441**)

**Keywords:** Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Risk factor; Genetics

## revisão

**JORGE ESTEVES**  
**ANDRÉIA F. LARANJEIRA**  
**MURILO F. ROGGIA**  
**MELISSA DALPIZOL**  
**CAIO SCOCCO**  
**CAROLINE K. KRAMER**  
**MIRELA J. AZEVEDO**  
**LUÍS H. CANANI**

Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil (JE, AFL, MFR, MD, CS); Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil (UFRS) (CKK, MJA, LHC).

Recebido em 27/03/2007  
Aceito em 14/12/2007

## INTRODUÇÃO

UMA DAS COMPLICAÇÕES microvasculares mais importantes do diabetes melito (DM) é a retinopatia diabética (RD), que é hoje a principal causa de cegueira legal em indivíduos de 25 a 74 anos nos países desenvolvidos. A RD ocorre em cerca de 95% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) e em mais de 60% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) (1). Estes dados explicam o risco 25 vezes maior de cegueira em pacientes com DM do que na população em geral (2). Existem poucos dados epidemiológicos sobre a RD no Brasil. A prevalência geral de RD em Ribeirão Preto, São Paulo, é de 29% (3) para pacientes com DM2 e 29,9% (4) para pacientes com DM1. Já na região sul do Brasil, aproximadamente 48% dos pacientes com DM2 apresentam RD (5), visto que, destes, cerca de 15% possuem a forma proliferativa de RD (5,6). Em Londrina, no Estado do Paraná, a RD ocorre em cada 7 a 12/100.000 habitantes (7).

A RD se caracteriza por uma microangiopatia dos vasos da retina que determina alterações típicas da RD. A hipóxia tecidual, acompanhada da perda da auto-regulação dos vasos retinianos é o fator desencadeante da RD, que tem início nos capilares retinianos por meio do comprometimento da barreira hematorretiniana (8). As alterações fundoscópicas seguem curso progressivo, desde o aumento da permeabilidade vascular até a oclusão vascular e conseqüente proliferação fibrovascular (neovasos na retina e face posterior do vítreo) e cicatrização (9). Estas alterações ocorrem apenas na presença de hiperglicemia sustentada, estando intimamente relacionada à RD. Os efeitos da hiperglicemia crônica sobre a RD têm sido explicados por diferentes

mecanismos bioquímicos, como o acúmulo de poliol, a formação de produtos da glicação avançada, o estresse oxidativo, a ativação da proteinoquinase C e o aumento da via da hexosamina (9).

Em um estudo clássico, o *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (10), em que foram estudados prospectivamente 3.711 pacientes com DM1 e DM2, as alterações no fundo de olho foram avaliadas por meio de fotografias de campos visuais padronizados. A classificação de RD utilizada neste estudo, embora complexa, passou a ser o critério de referência para estudos sobre RD. Uma forma simplificada para uso clínico fundamentada nesta classificação (11) é recomendada pela American Academy of Ophthalmology (12). Na Tabela 1 está descrita esta classificação que define cinco estágios de acometimento retiniano com base na gravidade da RD. O edema macular, caracterizado por espessamento retiniano a partir de vazamentos anormais da microvasculatura retiniana, pode ocorrer em qualquer estágio de RD (13).

## FATORES DE RISCO PARA RD

Os principais fatores de risco para a RD são o mau controle glicêmico e pressórico e a maior duração do DM (2,14-22). Entretanto, nem todos os indivíduos desenvolvem a forma grave de RD (19,21), mesmo na presença de hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de outros fatores de risco. Isso sugere que somente indivíduos geneticamente suscetíveis desenvolverão a RD, provavelmente como decorrência da interação entre os fatores ambientais e genéticos. O objetivo desse artigo é revisar os principais fatores de risco, não-genéticos e genéticos, relacionados ao desenvolvimento da RD.

**Tabela 1.** Diagnóstico e classificação da retinopatia diabética\*.

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

RD = retinopatia diabética.  
\* Wilkinson e cols. (11).

## FATORES DE RISCO NÃO-GENÉTICOS

### Mau controle glicêmico

A hiperglicemia é um fator de risco modificável e existem várias evidências que demonstram a importância do bom controle glicêmico para a prevenção da RD (2,23-26). Níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), além de serem associados com a incidência e a progressão de qualquer tipo de RD, se correlacionam positivamente com a presença de edema macular (27-29). Esta relação é independente de outros fatores de risco, como a duração do DM e a gravidade da RD (30). Foi também demonstrado que o tratamento com *laser* (pan-fotocoagulação), de maneiras de RD proliferativas consideradas de alto risco, resultou maior regressão da RD nos pacientes com valores de HbA1c < 8% antes, durante e após a terapia com *laser* (31,32).

O *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) XVII avaliou a evolução da RD ao longo de 14 anos em 996 pacientes com DM diagnosticado antes dos 30 anos de idade e em uso regular de insulina (21). Os valores iniciais da HbA1c foram o fator de risco mais importante para a instalação e a progressão da RD, sendo esta análise ajustada para duração de DM, sexo, idade e gravidade inicial de RD. De modo geral, pacientes com valores de HbA1c 1,5 vezes acima do limite superior do valor de referência do método utilizado, tinham 2,5 vezes mais chance de apresentar RD não-proliferativa grave e proliferativa em comparação com pacientes com valores de HbA1c de até 1,3 vezes o limite superior do método (29). Em pacientes com DM1, cada um ponto percentual de diminuição no valor da HbA1c foi associado a uma melhora na RD de 41% (25).

O *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) foi um ensaio clínico randomizado, em que 726 pacientes sem RD (coorte de prevenção primária) e 715 com RD leve (coorte de prevenção secundária) foram acompanhados por cerca de 6,5 anos. Os pacientes foram randomizados para controle glicêmico intensivo (infusão subcutânea contínua ou três ou mais injeções de insulina por dia) ou para tratamento convencional (insulina subcutânea uma ou duas vezes ao dia). No grupo sob tratamento intensivo, os valores de HbA1c foram significativamente menores e o desenvolvimento da RD foi reduzido em 76%. Embora no gru-

po de prevenção secundária sob tratamento intensivo tenha ocorrido a aparente piora da RD associada ao melhor controle glicêmico, essas alterações (exsudatos algodinosos ou anomalias microvasculares intra-retinianas) desapareceram ao final de 18 meses de acompanhamento (33). Além disso, a incidência cumulativa de progressão da RD nos pacientes sob tratamento intensivo no final do estudo foi menor, indicando redução de 54% no risco de progressão da RD. Esta melhora foi obtida com a diminuição média de 0,8 pontos nos valores da HbA1c (de 8% para 7,2%). Quando no DCCT foi considerado o tipo de RD, a terapia intensiva reduziu o desenvolvimento de RD proliferativa e RD não-proliferativa grave em 47% (23). A proteção do controle glicêmico intensivo em relação à RD parece manter-se na “memória” metabólica do paciente. Aos quatro anos do término do DCCT, embora os pacientes que haviam sido submetidos a tratamento intensivo e tratamento convencional estivessem com valores similares de HbA1c, no grupo previamente submetido ao tratamento intensivo, a prevalência de RD grave permaneceu menor (24).

Também em pacientes com DM2 um melhor controle glicêmico foi capaz de reduzir a incidência e a progressão da RD. O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) foi um grande ensaio clínico multicêntrico, randomizado, em que foi avaliado o efeito do tratamento intensivo dos níveis glicêmicos, assim como da pressão arterial, sobre as complicações crônicas do DM. Neste estudo, cerca de 4 mil pacientes foram acompanhados por período de aproximadamente 10 anos. No grupo sob tratamento intensivo do DM, que teve melhor controle glicêmico quando comparado ao grupo sob tratamento convencional, a incidência de complicações microvasculares, incluindo à hemorragia vítrea ou fotocoagulação por RD, foi reduzida em 37% (16).

Finalmente, a importância do valor da glicose plasmática como determinante de risco para RD foi evidenciada em recente estudo prospectivo, no qual ficou demonstrado que, em apenas 3,5 anos após o diagnóstico de DM2, a RD já está presente em 12,6% dos pacientes. Mais importante ainda, cerca de 8% dos indivíduos com pré-diabetes (diminuição da tolerância à glicose ou glicose de jejum alterada) já apresentam RD (34).

Em conclusão, todos esses estudos demonstram de maneira inequívoca a importância do controle da glicose

mia em todos os estágios da RD, devendo ser reforçada ao paciente sua importância para a prevenção da RD.

### **Pressão arterial sistêmica elevada**

A HAS é um importante fator de risco para a instalação e progressão da RD (16,33,35), sendo na maior parte dos estudos um fator de risco independente para a RD (36-39).

No WESDR, após 14 anos de acompanhamento de 996 pacientes com DM1, estimou-se que a pressão arterial sistólica foi relacionada com a progressão da RD proliferativa com risco relativo (RR) de 2,06 para valores de pressão entre 135 e 221 mmHg. Já a pressão arterial diastólica (PAD) foi associada com o desenvolvimento da RD (RR de 1,20 para valores de pressão entre 86 e 117 mmHg), com a progressão da RD proliferativa (RR de 2,56 para valores entre 86 e 117 mmHg) e com a incidência de edema macular (RR de 1,76 para valores entre 86 e 117 mmHg) (21). A forte associação de níveis pressóricos com a RD em pacientes com DM1 foi comprovada com a observação de que ocorre o aumento de 91% no risco de desenvolver RD proliferativa e de 40% no risco de desenvolver edema de mácula em pacientes com PAD acima de 70 mmHg, quando comparados aos pacientes com PAD menor do que 70 mmHg, em quatro anos de acompanhamento (38). A associação de valores de PAD > 70 mmHg com a RD em DM1 já havia sido observada por outros autores (40).

O controle da pressão arterial é de extrema importância também para os pacientes com DM2 (16,41). Ao serem avaliados prospectivamente por 7,5 anos 1.158 pacientes com DM2 hipertensos (41), foi demonstrado que o tratamento intensivo da pressão arterial (média de 144 x 82 *versus* 154 x 87 mmHg) foi associado à redução de 34% na progressão da RD, reduzindo a necessidade de fotocoagulação retiniana.

Os níveis pressóricos parecem estar associados à RD mesmo na ausência de HAS estabelecida, isto é, quando ocorrem apenas alterações da homeostase pressórica ainda não diagnósticas de HAS. Em pacientes com DM1 normotensos foi demonstrado uma associação positiva entre a progressão da RD com a presença de níveis elevados da PAD em 24 horas e diurna, avaliados por meio de monitorização contínua de pressão arterial (42).

Pode-se concluir que o aumento dos níveis pressóricos é um importante fator de risco independente para o

desenvolvimento e a progressão da RD em pacientes com DM, visto que seu controle retarda a evolução da RD.

### **Duração do diabetes melito, idade na ocasião do diagnóstico de DM e puberdade**

O tempo de duração do DM é um importante fator associado ao aparecimento e à evolução da RD (21,43-48). A duração do DM, facilmente identificada nos pacientes com DM1, é de difícil determinação nos pacientes com DM2. Estima-se que em pacientes com DM2, a doença já esteja presente há cerca de 4 a 7 anos em relação à época em que é feito o diagnóstico de DM (49). Esta observação explica a presença de RD já na ocasião do diagnóstico em pacientes com DM2 (50).

O primeiro grande estudo a demonstrar a magnitude da associação da RD com o tempo de DM foi o WESDR (21). Este estudo demonstrou um aumento da prevalência de qualquer RD com o maior tempo de DM: 8% com três anos de DM, 25% com cinco anos de DM, 60% com 10 anos de DM e 80% com 15 anos de DM. A RD proliferativa também tem forte associação com a duração do DM, aparecendo em 1,2% dos pacientes com menos do que 10 anos de DM e em 67% dos pacientes com 35 ou mais anos de DM.

O início precoce do DM parece conferir algum grau de proteção para a RD. Alguns autores (51) observaram a prevalência de 11% de RD em pacientes com diagnóstico de DM1 antes dos 5 anos de idade, 48% nos pacientes com diagnóstico entre 15 e 19 anos de idade e 30% nos pacientes diagnosticados entre 30 e 35 anos de idade, todos pareados para duração de DM e controle metabólico. Por outro lado, em pacientes com DM2 avaliados no UKPDS, a presença de idade avançada no início do estudo foi associada à progressão da RD (52).

Quanto ao papel da puberdade, acreditava-se que a duração do DM pré-puberal tinha pouco ou nenhuma influência no desenvolvimento da RD (53). Na década de 1990, surgiram evidências mais consistentes demonstrando claramente o importante papel da duração do DM pré-puberal como fator de risco para o aparecimento da RD (17,43,54-57). Agardh e cols. verificaram que o início do DM antes dos 15 anos de idade foi um fator de risco independente para RD (47) e Harvey e Allagoa demonstraram maior necessidade de fotocoagulação em paciente com diagnóstico de DM1 antes de 15 anos de idade (58). Entretanto, deve ser salientado que o tempo de duração de DM pós-puberal tem con-

tribuição duas vezes maior na gênese da RD do que o tempo de duração pré-puberal (55).

### Gestação

No DCCT, foi observado risco 1,63 a 2,48 vezes maior de desenvolvimento ou progressão da RD em mulheres grávidas, quando comparadas a não grávidas. Este risco aumentado foi maior no segundo trimestre e permaneceu elevado até o fim do primeiro ano pós-parto (59). Porém, após 6,5 anos de seguimento essa diferença não se manteve. Sob outra perspectiva, Verier-Mine e cols., ao acompanharem 793 mulheres com DM1, não observaram associação entre gestação e RD ao final de 7,3 anos de seguimento (48). Assim, a gestação parece estar associada ao desenvolvimento e à progressão da RD de maneira transitória durante o período de gestação e o período pós-parto, ocasião em que o acompanhamento oftalmológico intensivo é recomendado (60).

### Nefropatia diabética

A nefropatia diabética (ND) e a RD são complicações microvasculares do DM que podem estar associadas. No WESDR, em pacientes com DM1, a presença de macroalbuminúria foi associada com aumento de 95% no risco para o desenvolvimento de edema macular (2). Esta associação ocorre também nas fases iniciais da ND. Em pacientes com DM2, a presença de microalbuminúria aumenta em 3,3 vezes a chance da presença de RD (61). Achados semelhantes foram descritos por outros autores (62), inclusive em pacientes com DM1 (63).

### Sexo

Nos pacientes com DM1 com mais do que 10 anos de duração de DM, a prevalência de RD é cerca de 30% superior em homens quando comparada à observada em mulheres (64). Também, em pacientes com DM2, a perda visual grave decorrente da RD é maior nos homens do que nas mulheres (12,1% *versus* 6,8%) (30). Além disso, o sexo masculino esteve entre os fatores de risco relacionados à progressão da RD nos pacientes do UKPDS que já tinham algum grau de RD no início do estudo (52).

### Tabagismo

O hábito de fumar poderia teoricamente ter efeito deletério sobre a retina com vascularização deficiente nos portadores de DM em virtude dos efeitos isquêmicos causados pelo aumento na concentração do monóxido de carbono, aumento da agregação plaque-

tária e vasoconstrição. No entanto, a maioria dos estudos mostra que o tabagismo não parece estar relacionado à RD (15,21,61,65).

No WESDR foi demonstrado que a cada dez maços de cigarro fumados, após o diagnóstico de DM1, o risco de progressão da RD diminuiu em cerca de 20% (27). Essa associação não foi confirmada quando a análise foi ajustada para idade. É possível que a RD tenha sido menos diagnosticada em fumantes, por estes terem menor expectativa de vida (21). Já no UKPDS, ao serem acompanhados por cerca de seis anos, 1.919 pacientes com DM2, a ausência do hábito de fumar foi fator de risco para o desenvolvimento de RD (52,66). Também o edema macular parece estar relacionado ao fumo. Em um estudo transversal com 224 pacientes com DM1 foi demonstrado uma associação independente de edema macular clinicamente significativo com o tabagismo (67).

Até o momento, a associação de fumo com RD não têm uma explicação plausível. Porém, independente desses achados, os pacientes devem ser sempre encorajados a suspender o hábito de fumar por causa dos iniquívocos benefícios da suspensão do tabagismo na mortalidade global e cardiovascular.

### Dislipidemia

Alguns estudos mostraram associação positiva entre RD e níveis séricos elevados de colesterol total e diminuídos de HDL (68-70) e em outros esta associação foi com os triglicerídeos séricos (14,70). Também níveis de colesterol total > 240 mg/dL associaram-se a maior desenvolvimento de exsudatos duros quando comparados a valores de colesterol total < 200 mg/dL. Essa associação de dislipidemia com exsudatos duros foi também demonstrada em pacientes com DM1 (71,72). O tratamento da dislipidemia, além de prevenir doenças cardiovasculares, poderia diminuir o risco de edema macular clinicamente significativo, situação sabidamente associada à perda visual (1).

### Obesidade

Uma associação positiva da RD com o índice de massa corporal (IMC) já foi demonstrada no UKPDS em pacientes com DM2 (68). Entretanto, existem ainda controvérsias em relação a esta associação. De fato, ao serem avaliados mais de 1.000 pacientes com DM2, a obesidade foi um fator de proteção para a presença da RD. Por outro lado, em um estudo de base populacional, o baixo peso foi associado com maior incidência de RD (73). Portanto, o papel da obesidade como risco

para RD em pacientes com DM2 não está ainda definido de maneira clara.

Em pacientes com DM1, a maioria dos estudos evidenciou que valores elevados de IMC foram associados à RD (14,71), independentemente do tempo de duração de DM e do controle metabólico (14). Entretanto, até o momento, o possível efeito benéfico da perda de peso sobre a RD não foi avaliado.

### FATORES DE RISCO GENÉTICOS

Após 25 anos de DM mais de 95% dos pacientes com DM1 apresentam algum grau de RD, sendo sugerido que depois de 40 anos de duração de DM todos os pacientes sejam afetados (19). O curso clínico da RD, em especial considerando qualquer forma de RD, é um exemplo do efeito do componente ambiental, no caso a hiperglicemia, no surgimento da RD. Em contrapartida, a RD proliferativa, a forma mais grave de RD, acomete os indivíduos de modo progressivo, atingindo um platô após 20 anos de DM (19). Além disso, o controle intensivo dos fatores de risco não previne o desenvolvimento da RD em todos os pacientes e cerca de 40% dos pacientes com DM1 com mau controle metabólico (HbA1c > 9,5%) não desenvolvem esta complicação (14). Ainda, alguns grupos étnicos têm maior frequência de RD. Pacientes hispânicos e afro-americanos apresentam maior frequência de RD quando comparados a pacientes caucasianos (74). Estas observações sugerem que pacientes geneticamente suscetíveis desenvolverão mais frequentemente a RD.

O componente genético da RD, em especial de seus estágios avançados, pode ser avaliado por meio de várias estratégias metodológicas. As mais utilizadas são os estudos de famílias, estudos de genes candidatos, estudos de ligação (*genome wide scan*) e estudos de ex-

pressão gênica. Cada uma dessas abordagens tem vantagens, assim como limitações, que serão apresentadas resumidamente com exemplos relacionados à RD.

### Estudos de famílias

Estudos de famílias são utilizados para demonstrar agregação familiar de uma doença. São estudos simples e de baixo custo. As maiores limitações deste tipo de delineamento de estudo genético são a necessidade de acesso a vários membros com DM na mesma família e a impossibilidade de diferenciar o efeito genético isolado do efeito de compartilhar o mesmo ambiente. Do ponto de vista teórico, estima-se que a agregação familiar de doenças complexas não possa ser explicada unicamente por convívio no mesmo ambiente e que um componente genético deva estar presente. Um tipo de estudos de famílias é o que avalia a concordância da presença de RD entre irmãos que sejam portadores de DM.

### Estudos de irmãos gêmeos

Irmãos gêmeos com DM2 apresentam uma concordância para a presença de RD de 95% (75). Em pacientes com DM1, a concordância é de 67,7%. Essa concordância é muito acima da esperada ao acaso, sugerindo um componente genético e que este tenha maior importância nos pacientes com DM2.

### Estudos de irmãos não-gêmeos

Recentemente, demonstramos que a presença de RD proliferativa em um irmão com DM2 aumenta o risco da presença de RD proliferativa no seu irmão com DM em torno de três vezes (6). Essa associação se deve principalmente à RD proliferativa, não ocorrendo para as formas menos graves de RD. Esses dados estão em concordância com os observados em outras populações, mas não em todas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Estudos de agregação familiar de retinopatia diabética\*.

Autor	Número de famílias	Tipo de DM	País	Razão de chances (IC 95%)	
				Qualquer RD	RD proliferativa
Rema e cols.	322	2	Índia	3,4 (1,6-7,3)	Sem associação
Halman e cols.	282	2	EUA	Sem associação	1,7 (1,0-2,9)
DCCT	217	1 e 2	EUA	Sem associação	3,1 (1,2-7,8)
Gross (8)	127	2	Brasil	3,3 (1,2-8,7)	15,9 (2,8-90,1)

\*Adaptado de Gross (6).

### Estudos de genes candidatos

Esta abordagem avalia a associação de determinadas variantes gênicas, chamadas polimorfismos genéticos, com a presença de RD e freqüentemente utiliza o delineamento de estudos de casos e controles. A vantagem desta estratégia é o baixo custo e o grande poder de se detectar uma associação, podendo identificar genes com efeito menor, moderado ou maior. Entretanto, esta abordagem só pode ser aplicada a genes conhecidos. Como limitação pode-se destacar o fato de que o polimorfismo genético avaliado pode não representar o gene ou a variante gênica causal da doença, mas sim estar em desequilíbrio de ligação com outro gene nas suas proximidades. Além disso, o delineamento de casos e controles pode levar à associação espúria (erro tipo II). Os estudos de casos e controles são muito influenciados pela estratificação populacional, uma preocupação quando existe diversidade étnica importante, como a que ocorre na população brasileira.

A escolha do gene candidato para estudo fundamenta-se no possível papel deste gene nas vias envolvidas com a patogênese e/ou fisiopatologia da doença em estudo, no caso a RD. No Quadro 3 estão exemplificados alguns genes que foram avaliados em relação à presença de RD. Como exemplos, os genes de aldose redutase e RAGE estão envolvidos na formação de produtos de glicolização de proteínas; os genes do VEGF estão envolvidos na expressão e formação de fatores de crescimento; os genes *ECA*, *NOS*, *ICAM-1* e *PPAR- $\delta$*  estão envolvidos no tônus vascular e na presença de fatores inflamatórios. Entre estes genes, observa-se grande diversidade de resultados (Tabela 3) com associações positivas e negativas com a RD. Esta discordância entre os estudos é freqüente em estudos de genes candidatos e pode ocorrer em virtude de achados espúrios em estudos com poucos pacientes, por estratificação populacional ou, ainda, ser um efeito real, por causa de diferente expressão das alterações genéticas nas diversas etnias.

### Estudos de ligação (*genome wide scan*)

Esta técnica tem como objetivo localizar partes de um ou mais cromossomos que estejam associados à situação em estudo. Não é necessário o conhecimento prévio da função do gene associado à doença. No caso, a técnica utiliza famílias com mais de um indivíduo afetado pela RD e analisa marcadores genéticos distribuídos pelo genoma com o objetivo de procurar regiões co-herdadas e que sejam relacionadas à RD. Para isso, são

utilizadas centenas de marcadores polimórficos (microsatélites), a fim de mais bem delimitar área cromossômica que contenha um local de suscetibilidade para a patologia em estudo. Apenas genes com efeito moderado ou grande podem ser identificados com esta metodologia (76). Em uma segunda fase, o gene responsável pela associação com a RD deve ser isolado. Esta abordagem tem como desvantagens maior dificuldade de realização, maior custo e maior tempo necessário para ser executada, quando comparada com a análise dos genes candidatos.

Em um estudo que foi delineado para avaliar ligação (*linkage*) com a RD em índios Pima, os autores não observaram qualquer região cromossômica associadas à RD (77). Sob outra perspectiva, recentemente, Hallman e cols. encontraram associação de maneiras avançadas de RD (RD não-proliferativa grave e RD proliferativa) com regiões nos cromossomos 5, 6 e 19 (78).

### Estudos de expressão gênica

A avaliação da expressão gênica pode também ser utilizada para identificar genes associados à RD por meio da comparação da expressão de determinado gene em pacientes com diferentes graus de RD. Uma limitação deste método é que a expressão gênica é específica de cada tecido e, no caso da RD, deve-se estudar o tecido retiniano. Alternativas a esta limitação incluem avaliação do humor vítreo, aquoso ou da córnea (79). Também deve ser considerado que diferentes graus de expressão gênica não caracterizam relação causal entre o gene e a patologia em estudo. O tratamento com *laser* tem sido descrito como uma intervenção que altera a expressão de vários genes (80,81). Após a identificação destes genes, deve-se realizar o estudo do genoma, por exemplo, por meio do gene candidato. Existe grande variedade de estudos de expressão, que reforçam o possível papel de alguns dos genes candidatos (82,83) ou sugerem a possibilidade da participação de outros genes (84,85).

Outra abordagem dentro dos estudos de expressão gênica utiliza os *microarrays* na escolha de possíveis genes candidatos para RD. Estes *microchips* avaliam a expressão de grande número de genes simultaneamente. Os genes que apresentam diferentes graus de expressão são genes potencialmente envolvidos na gênese da RD. Entretanto, freqüentemente, centenas de genes apresentam diferente expressão e devem ser avaliados individualmente (79,86).

**Tabela 3.** Candidatos genéticos para retinopatia diabética.\*

Candidatos genéticos	Polimorfismo	Associação	RC	DM	País	N	
<b>Aldose redutase</b>	C(-106)T	Positiva	ND	Tipo 2	Chile	53	
		Positiva	2,04	Tipo 2	Brasil	579	
		Positiva	2,47	Tipo 1	Austrália	163	
		Negativa	--	Tipo 2	Finlândia	85	
		Negativa	--	Tipo 2	Tunísia	73	
		Positiva	1,48	Tipo 2	Eslovênia	205	
		Positiva	1,89	Tipo 2	Índia	214	
		Repetição (CA)(n)	Positiva	2,5	Tipo 2	China	392
		Negativa	--	Tipo 2	Finlândia	85	
		Negativa	--	Tipo 2	Tunísia	73	
<b>RAGE</b>	Gly82Ser	Positiva	3,5	Tipo 2	Índia	200	
		Negativa	--	Tipo 2	Japão	268	
	G1704T	Negativa	--	Tipo 2	Japão	268	
<b>VEGF</b>	C(-7)T	Positiva	4,17	Tipo 2	Índia	210	
		T(-1498)C	Positiva	4,37	Tipo 2	Índia	210
	C(-634)G	Positiva	2,32	Tipo 2	Índia	210	
	C(-460)C	Positiva	1,85	Tipo 2	Brasil	501	
	405	Positiva	2,5	Tipo 2	Inglaterra	267	
		Negativa	--	Tipo 2	Inglaterra	267	
<b>PPAR-δ</b>	Gly482Ser	Positiva	2,44	Tipo 2	Eslovênia	261	
		Negativa	--	Tipo 2	Eslovênia	261	
	Pro12Ala	Negativa	--	Tipo 2	Polônia	216	
<b>ICAM-1</b>	K469K	Positiva	3,5	Tipo 2	Japão	131	
		Positiva	1,74	Tipo 2	China	173	
<b>ECA</b>	Inserção/deleção	Positiva	6,6	Tipo 1	Austria	176	
		Positivo	ND	Tipo 1	Brasil	30	
		Negativa	--	Tipo 2	França	119	
		Negativa	--	Tipo 2	Eslovênia	204	
<b>ENPP1</b>	K121Q	Positiva	ND	Tipo 1	Brasil	30	
		Negativa	--	Tipo 2	China	199	
<b>eNOS</b>	T(-786)C	Negativo	--	Tipo 2	Japão	226	
		Positivo	ND	Tipo 1	França	254	
	Glu298Asp	Negativo	--	Tipo 2	Japão	226	

RC = razão de chances; DM = diabetes mellito; N = número de indivíduos avaliados; ND = não disponível; \* estudo prospectivo com seguimento de 10 anos; RAGE = *receptor for advanced glycosilation receptor* - receptor para produtos finais da glicação avançada; VEGF = *vascular endothelial grow factor* - fator de crescimento endotelial vascular; PPAR-δ = *proliferative peroxome activated receptor gama* - receptor ativado por proliferador do peroxisoma gama; ICAM-1 = *intercellular adhesion molecule 1* - molécula de adesão intercelular 1; ECA = enzima conversora da angiotensina; ENPP 1 = ecto-nucleotídeo pirofosfatase 1 - previamente denominado PCI (*plasma-cell membrane differentiation antigene-1*); eNOS = *endothelial nitric oxide sintase* - óxido nítrico sintase endotelial.

\* Adaptado de Gross (6).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de o conhecimento acumulado nos últimos anos sobre os fatores de risco para RD e da implementação de diferentes estratégias para seu manejo (87), a RD ainda é uma complicação crônica frequente e grave. Os fatores de risco mais importantes são a hiperglicemia crônica, a HAS e o tempo de duração de DM. Enquanto a maioria dos pacientes desenvolverá algum grau de

RD, desde que se tenha tempo para tal, somente alguns indivíduos desenvolverão a forma grave desta complicação, a RD proliferativa. Existem evidências de que fatores genéticos estejam também envolvidos no desenvolvimento e na progressão da RD, tanto como risco quanto como proteção para a RD. Associado ao controle dos fatores de risco ambientais modificáveis, a identificação de fatores genéticos associados à RD representa um campo promissor por permitir melhor en-



tendimento da patogênese da RD. Espera-se que este tipo de estratégia leve ao desenvolvimento de tratamentos específicos para evitar ou diminuir a perda visual dos pacientes com DM.

## REFERÊNCIAS

- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26:226-9.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105:1801-15.
- Foss MC, Paccola GM, De Souza NV, Iazigi N. Type 2 diabetic patients in a population sample from Ribeirão Preto area (São Paulo). *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989;35:179-83.
- Souza E, Souza M. Diabetic retinopathy multidisciplinary program at the University of Ribeirão Preto, São Paulo – USP. *Arq Bras Oftalmol*. 2002;67:433-6.
- Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50:263-7.
- Gross P. Agregação familiar de retinopatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2. In: *Endocrinologia*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006. p. 110.
- Campos JJB, Almeida HG, Iodochida LC, Franco LJ. Incidência de diabetes mellitus insulino dependente (tipo 1) na cidade de Londrina, PR – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1998;42:36-44.
- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1961;66:366-78.
- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1989;38:1203-6.
- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:823-33.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110: 1677-82.
- American Academy of Ophthalmology, 2007 Disponível em: <http://www.aao.org/education/library/recommendations/upload/diabetic-retinopathy-disease-severity-scale.pdf> (Acesso em 20 fev 2007).
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified airline house classification. ETDRS Report Number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:786-806.
- Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care*. 2001;24:1275-9.
- Boelter MC, Azevedo Mjd, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66:239-47.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr*. 1998;132:790-4.
- McNally PG, Swift P, Burden AC, Hearnshaw JR. Long-term metabolic control and diabetic retinopathy. *Lancet*. 1989;2:1227.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40-yr follow-up study. *Diabetes Care*. 1986;9:443-52.
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*. 1985;78:785-94.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 520-6.
- Esteves JF, Seligman M, Gross JL, Azevedo Mjd. Alterações oculares em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1: fatores de risco. *Arq Bras Oftalmol*. 1986;49:179-82.
- The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
- Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
- Roy MS. Diabetic retinopathy in african americans with type 1 diabetes: the new jersey 725: ii. risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:105-15.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1217-28.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, Demets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;96:1501-10.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988;260:2864-71.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102: 527-32.
- Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care*. 2005;28:2454-7.
- Bosco A, Lerário AC, Soriano D, et al. Retinopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:217-27.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med*. 1993;329: 977-86.
- Diabetes prevention program research group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset

- diabetes. The Diabetes Prevention Program Diabet Med. 2007;4:137-44.
35. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK prospective diabetes study group. *BMJ*. 1998;317:703-13.
  36. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:1651-4.
  37. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27:2540-53.
  38. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes*. 1989;38:460-4.
  39. Janka HU, Ziegler AG, Valsania P, Warram JH, Krolewski AS. Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. *Diabetes Metab*. 1989;15: 333-7.
  40. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med*. 1999;107:45-51.
  41. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
  42. Da Costa Rodrigues T, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory blood pressure monitoring and progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients: a 6-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:135-40.
  43. Flack A, Kaar ML, Laatikainen L. A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. *Acta Paediatr*. 1996;85:313-9.
  44. Bonney M, Hing SJ, Fung AT, et al. Development and progression of diabetic retinopathy: adolescents at risk. *Diabet Med*. 1995;12:967-73.
  45. Burger W, Hovener G, Dusterhus R, Hartmann R, Weber B. Prevalence and development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. A longitudinal study. *Diabetologia*. 1986;29:17-22.
  46. Weber B, Burger W, Hartmann R, Hovener G, Malchus R, Oberdisse U. Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1986;29:23-9.
  47. Agardh E, Torffvit O, Agardh CD. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1989;226:47-52.
  48. Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB prospective complications study. *Diabet Med*. 2005;22: 1503-9.
  49. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset Of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815-9.
  50. West SK, Klein R, Rodriguez J, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a mexican-american population: proyecto VER. *Diabetes Care*. 2001;24:1204-9.
  51. Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, Finnstrom K, Ludvigsson J. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:924-31.
  52. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631-40.
  53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. Retinopathy in young-onset diabetic patients. *Diabetes Care*. 1985;8:311-5.
  54. Fairchild JM, Hing SJ, Donaghue KC, et al. Prevalence and risk factors for retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Med J Aust*. 1994;160:757-62.
  55. Olsen BS, Sjolie AK, Hougaard P, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2004;18:160-4.
  56. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care*. 2003;26:1224-9.
  57. Kordonouri O, Danne T, Enders I, Weber B. Does the long-term clinical course of type 1 diabetes mellitus differ in patients with prepubertal and pubertal onset? Results of the Berlin retinopathy study. *Eur J Pediatr*. 1998;157:202-7.
  58. Harvey JN, Allagoa B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:26-31.
  59. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. the diabetes control and complications trial research group. *Diabetes Care*. 2000;23:1084-91.
  60. Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1: S4-42.
  61. Boelter MC, Gross JL, Canani LH, et al. Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1033-9.
  62. Junior SSR, Morales PHA, Ferreira SRG. Existe concordância no acometimento renal e retiniano da microangiopatia diabética? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2001;45:452-59.
  63. Piccirillo LJ, Cunha EF, Gonçalves MDR, Clemente ELS, Neves R, Gomes MDB. Microalbuminúria em pacientes diabéticos tipo 1: prevalência e fatores associados. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46:632-39.
  64. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:237-43.
  65. Leita CB, Canani LH, Scheffel R, et al. Smoking and diabetes chronic complications. *Diabetes*. 2005;Supp 1:A205-05.
  66. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44:156-63.
  67. Kramer CKAM, Rodrigues TC, Canani LH, Esteves J. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2007.
  68. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
  69. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002;25:1320-5.
  70. Larsson LI, Alm A, Lithner F, Dahlen G, Bergstrom R. The association of hyperlipidemia with retinopathy in diabetic patients aged 15-50 years in the county of umea. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77:585-91.
  71. De Block CE, De Leeuw IH, van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:1649-55.
  72. Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W, Enders I, Hovener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk fac-

- tors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr.* 1996;85:43-8.
73. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med.* 1997;157:650-6.
74. Emanuele N, Sacks J, Klein R, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care.* 2005;28:1954-8.
75. Leslie RD, Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes.* 1982;31:19-21.
76. Krolewski AS, Doria A, Magre J, Warram JH, Housman D. Molecular genetic approaches to the identification of genes involved in the development of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:S9-17.
77. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among pima indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes.* 1998;47:821-30.
78. Hallman DM, Boerwinkle E, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL. A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in mexican americans with type 2 diabetes from starr county, Texas. *Diabetes.* 2007;56:1167-73.
79. Saghizadeh M, Kramerov AA, Tajbakhsh J, et al. Proteinase and growth factor alterations revealed by gene microarray analysis of human diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3604-15.
80. Binz N, Graham CE, Simpson K, et al. Long-term effect of therapeutic laser photocoagulation on gene expression in the eye. *Faseb J.* 2006;20: 383-5.
81. Eells JT, Wong-Riley MT, Verhoeve J, et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion.* 2004;4:559-67.
82. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:442-55.
83. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2916-24.
84. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2005;30:949-57.
85. Giebel SJ, Menicucci G, Mcguire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest.* 2005;85:597-607.
86. Song W, Barth JL, Yu Y, et al. Effects of oxidized and glycated ldl on gene expression in human retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2974-82.
87. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:48-58.

**Endereço para correspondência:**

Jorge Esteves  
Serviço de Oftalmologia do HC de Porto Alegre  
Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar  
90035-003, Porto Alegre RS  
E-mail: estevesjf@terra.com.br