



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CAROLINA FILIPA CHAVES FIGUEIRA

***EPIDEMIOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA
NA DIABETES MELLITUS TIPO I***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DOUTOR RUFINO SILVA

PROF. DOUTOR JOAQUIM NETO MURTA

MARÇO 2010

ÍNDICE

Agradecimentos

Resumo/Abstract

1. Introdução	1
2. Objectivos	6
3. Material e Métodos	6
4. Epidemiologia	7
4.1. Epidemiologia da Diabetes Mellitus tipo 1 por Continentes	7
4.2. Epidemiologia da Retinopatia Diabética na DM tipo 1	19
4.3. Factores de risco da Retinopatia nos diabéticos tipo 1	28
4.3.1. Sexo	28
4.3.2. Raça	29
4.3.3. Idade de diagnóstico e duração da diabetes	29
4.3.4. Controlo metabólico	33
4.3.5. Genética	37
4.3.6. Hipertensão arterial	39
4.3.7. Obesidade	41
4.3.8. Tabaco	42
4.3.9. Gravidez	44
4.3.10. Nefropatia	47
5. Discussão.....	49
6. Conclusões.....	51
7. Referências bibliográficas	54

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho, pude contar com o apoio de uma equipa multidisciplinar a quem gostaria de prestar o meu mais sincero agradecimento, e sem o qual este trabalho não teria sido possível realizar.

Assim, as primeiras palavras de agradecimento dirijo-as ao Doutor Rufino Silva, querendo testemunhar um reconhecimento profundo, não só pelas ideias e sugestões, como pelo acompanhamento, apoio e incentivos permanentes.

Gostaria de agradecer ao Dr. João Figueira, pela colaboração crítica dada desde sempre a este trabalho. Todo o apoio, carinho e compreensão dispensados foram fundamentais e contribuíram decisivamente para a concretização deste trabalho.

À Dra. Alda Ambrósio, pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos na área da genética que foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

À Dra. Cristina Ramos, agradeço o apoio e disponibilidade prestados, nomeadamente em relação às pesquisas bibliográficas que foram desde sempre imprescindíveis.

Aos meus pais e toda a minha família, a maior gratidão por todo o apoio, confiança e orgulho que sempre demonstraram. Espero que este trabalho simbolize o reconhecimento dessa confiança.

RESUMO

O termo “Diabetes Mellitus” (DM) designa um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por cursar com hiperglicémia, como consequência de anomalias da secreção de insulina, da sua acção, ou de ambas. A longo prazo, a hiperglicémia crónica da diabetes causa lesões, disfunções e insuficiência de diversos órgãos, em particular nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. A DM resulta numa morbilidade e mortalidade considerável, afectando cerca de 180 milhões de pessoas em todo o mundo. O número total de diabéticos espera-se que aumente para aproximadamente 300 milhões de casos até ao ano de 2025, com especial aumento nos países em desenvolvimento, nos idosos, obesos e nas pessoas com estilos de vida sedentários. A Europa é o continente que apresenta os dados mais completos e confiáveis, bem como o que apresenta a maior variação nas taxas de incidência. Neste continente, tem sido descrito um gradiente norte-sul, com a Sardenha a fugir à regra, por estar a cerca de 3000 km da Finlândia e ter uma taxa de incidência semelhante (cerca de 40/100 000/ano).

A retinopatia diabética (RD) constitui uma complicação muito frequente da diabetes e a principal causa de cegueira na população activa do mundo ocidental. Resulta essencialmente de uma manifestação retiniana de uma microangiopatia sistémica generalizada, que pode ser observada na forma de edema da retina, exsudatos e hemorragias. Actualmente, diversos factores de risco têm sido implicados no aparecimento e progressão da RD em diabéticos tipo 1. A prevenção primária, desempenha assim um papel fundamental nos factores de risco modificáveis da RD - controlo metabólico, HTA, obesidade, tabaco, gravidez e nefropatia - uma vez que alguns destes se mostram intimamente relacionados com a adopção de novos estilos de vida pelos indivíduos diabéticos. Factores de risco como o sexo, raça, genética, idade de diagnóstico e duração da diabetes, não são passíveis de controlo. A RD afecta muitos indivíduos, pressupondo uma grande carga para estes e para a sociedade no

que respeita a morbidade, qualidade de vida e custos, e é um problema que previsivelmente aumentará no futuro pelo aumento de incidência desta patologia. A detecção precoce da retinopatia em indivíduos diabéticos torna-se fundamental, para um tratamento adequado de forma a atrasar a diminuição da acuidade visual e a sua evolução para a cegueira.

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 1, retinopatia diabética, epidemiologia, incidência, prevalência, factores de risco.

ABSTRACT

The term “Diabetes Mellitus” (DM) refers to a group of metabolic diseases that course with hyperglycaemia as a consequence of abnormalities in insulin secretion, action, or both. In long term, chronic hyperglycaemia of diabetes cause damage, dysfunction and failure of multiple organs, particularly the eyes, kidneys, nerves, heart and blood vessels. DM results in considerable morbidity and mortality, affecting about 180 million people around the world. The total number of diabetics is expected to increase to approximately 300 million cases by the year 2025, with particular growth in developing countries, the elderly, obese and people with sedentary lifestyles. Europe is the continent that presents the most complete and reliable data, as well as presenting the greatest variation in incidence rates. On this continent a gradient from north to south, has been described with the Sardinian to escape the rule, as it is approximately 3000 km away from Finland and has a similar incidence rate (approximately 40/100 000/year).

Diabetic retinopathy (DR) is a very common complication of diabetes and the leading cause of blindness in the working population of the Western world. It is mainly a manifestation of a systemic retinal microangiopathy that can be observed in the form of retinal edema, exudates and bleeding. Currently, several risk factors have been implicated in the onset and progression of DR in type 1 diabetics. Primary prevention, thus plays a key role in modifiable risk factors of DR - metabolic control, hypertension, obesity, smoking, pregnancy and kidney disease - as some of these appear to be closely related to the adoption of new lifestyles by diabetic individuals. Risk factors such as sex, race, genetics, age at diagnosis and duration of diabetes, are not subject to control. Retinopathy affects many individuals and is a great burden for them and for society regarding morbidity, quality of life and costs, and it is expected to increase in future as there is an increased incidence of this disease. Early detection of retinopathy in diabetic patients is fundamental for an appropriate

treatment, to prevent the reduction of visual acuity and its evolution towards blindness.

Key-Words

Type 1 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, epidemiology, incidence, prevalence, risk factors.

I. INTRODUÇÃO

O termo “Diabetes mellitus” (DM) designa um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por cursar com hiperglicémia, como consequência de anomalias da secreção de insulina, da sua acção ou de ambas. A longo prazo, a hiperglicémia crónica da diabetes causa lesões, disfunções e insuficiência de diversos órgãos, em particular nos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (Cunha-Vaz, 2006). A clínica, fisiopatologia e a genética permitem classificá-la em grupos com história natural diferente. As formas mais comuns são a diabetes mellitus de tipo 1, também designada insulino-dependente (DMID) e a diabetes mellitus tipo 2 ou não insulino-dependente (DMNID).

Existem outras formas menos frequentes de DM como a diabetes mellitus gestacional, anomalias genéticas das células beta, defeitos genéticos que afectam a secreção de insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzida por fármacos ou outras substâncias químicas, infecções, formas infrequentes de diabetes por auto-imunidade e outros síndromes genéticos associados ocasionalmente à diabetes (Cunha-Vaz, 2006).

Segundo Klein et al. (1984), a DM tipo 1 manifesta-se habitualmente antes dos 30 anos, quase sempre por um aparecimento súbito dos sintomas que requerem cuidado médico imediato, e corresponde a cerca de 10% dos casos de DM na Europa. Esta doença é desencadeada pela destruição das células beta secretoras de insulina nos ilhéus de Langerhans do pâncreas, sendo provavelmente de natureza auto-imune, segundo os dados sugeridos por Corrêa e Eagle (2005). Estudos analíticos epidemiológicos identificaram factores de risco ambientais que, ao actuarem numa idade precoce parecem contribuir para o aumento da incidência da DM a nível mundial. Alguns destes factores de risco ambiental, como são exemplo os vírus, podem desencadear fenómenos de auto-imunidade contra as células beta. Uma exposição precoce aos padrões normais de alimentação foi também enfatizada pela noção de que, a introdução precoce das proteínas do leite de vaca, ou os cereais, poderiam

constituir uma explicação (em vez do efeito protector do leite materno). Outra hipótese também explorada, é a de que a luz solar e a vitamina D são factores protectores no desenvolvimento de DM tipo 1, porém muitos estudos são ainda controversos (Soltesz et al., 2007). A explicação para as grandes discrepâncias encontradas na incidência entre populações e grupos étnicos, pode residir nas diferenças na distribuição dos marcadores de susceptibilidade genética, diferenças de distribuição de doenças ambientais, ou a combinação de ambas. Assim, mais estudos são necessários na contribuição para o puzzle da complexa etiopatogénese do início da DM tipo 1, bem como para possíveis explicações para a progressiva tendência de aumento da sua incidência (Soltesz et al., 2007; Mehers e Gillespie, 2008).

A DM tipo 2 corresponde na Europa, a 90% de todas as formas de DM. Inicia-se, habitualmente, depois dos 30 anos e é muitas vezes assintomática durante anos impedindo assim, contrariamente à DM tipo 1, datar com precisão o início da doença. A maioria dos pacientes com esta forma de diabetes são obesos, e a obesidade em si, causa um aumento da insulino-resistência. A secreção de insulina mostra-se desta forma insuficiente. O risco de desenvolver esta forma de diabetes aumenta com a idade, obesidade e falta de exercício físico, pelo que a prevenção é uma medida fundamental. Esta forma de diabetes associa-se também, a uma marcada predisposição genética. Contudo, esta é complexa e ainda não se encontra completamente esclarecida. O diagnóstico é por vezes tardio, uma vez que a hiperglicémia surge gradualmente, e é frequente nas fases iniciais da doença, os pacientes não apresentarem os sintomas clássicos da diabetes (Cunha-Vaz, 2006).

Segundo Cumbie e Hermayer (2007), a DM resulta numa morbidade e mortalidade considerável, afectando cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo. O número total de pessoas diabéticas espera-se que aumente para aproximadamente 300 milhões de casos até ao ano de 2025, com especial aumento nos países em desenvolvimento, em obesos, idosos e

peessoas com estilo de vida sedentário. A DM correlaciona-se positivamente com complicações macrovasculares - doença coronária, acidentes vasculares cerebrais e doença vascular periférica – e complicações microvasculares, nomeadamente retinopatia e nefropatia.

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira no mundo ocidental de acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). A prevalência da RD associada à diabetes tipo 2 é muito superior à RD dos diabéticos tipo 1, devido à muito maior prevalência da diabetes tipo 2 na população. No entanto, devido à idade mais precoce de aparecimento da diabetes, e por conseguinte maior tempo de duração da doença, a prevalência da RD entre os diabéticos tipo 1 é extremamente elevada, sendo superior a 90% após 15 anos de diabetes. De salientar que, de todas as complicações da diabetes, a RD é a mais frequentemente observada. A incidência e gravidade aumenta consistentemente com o tempo, e atendendo ao progressivo aumento da longevidade dos diabéticos, é relevante registar que mais de 90% dos diabéticos desenvolve retinopatia durante a vida (King, 2005). As manifestações oculares são por vezes incapacitantes, atingindo quase sempre os doentes numa fase laboral activa, com óbvias consequências socioeconómicas.

As alterações iniciais que ocorrem na retina verificam-se a nível vascular, em especial nos pequenos vasos, e caracterizam-se por proliferação endotelial nos capilares e vénulas e por edema e degenerescência endotelial das pequenas ramificações arteriolas de menor calibre. A proliferação endotelial aparece intimamente ligada à formação de microaneurismas, que inicialmente se localizam no polo posterior da retina. Também os pericitos mostram sinais de sofrimento, podendo ser responsáveis por diminuição do tónus vascular, dilatação capilar e aumento do débito circulatório retiniano. Outra alteração precoce da RD é a presença de um espessamento da membrana basal vascular. Estas alterações cursam com uma alteração da barreira hemato-retiniana interna, com consequente acumulação de líquido intra-retiniano e edema macular, bem como acumulação de depósitos lipídicos extravasculares - exsudatos

duros. (Cunha-Vaz, 1992). Com o desenrolar da doença desenvolve-se uma oclusão vascular progressiva, em especial do lado arterial, e uma dilatação e sobrecarga nos vasos que ainda permanecem abertos à circulação. O aumento das áreas mal irrigadas promove uma progressão inexorável para a isquémia retiniana cada vez mais acentuada. A isquémia desencadeia uma resposta fisiopatológica, com libertação de diversas substâncias vasoproliferativas, responsáveis pelo aparecimento de neovascularização da retina e do nervo óptico, bem como da proliferação fibrosa que lhe pode estar associada e que caracterizam a retinopatia diabética proliferativa (RDP).

Em termos clínicos a RD pode dividir-se em diferentes estadios, conforme a tabela abaixo, sugerida pelo *Global Diabetic Retinopathy Project Group* – GDRPG.

Classificação Clínica Internacional / Graus de gravidade da Retinopatia Diabética

Classificação da RD / Grau de gravidade	Sinais encontrados na fundoscopia
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
RDNP ligeira	Apenas microaneurismas
RDNP moderada	Mais do que apenas microaneurismas, mas menos do que RDNP grave
RDNP grave	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • mais do que 20 hemorragias intra-retinianas em cada um dos quatro quadrantes; • anomalias venosa (venous beading) em dois ou mais quadrantes; • IRMA em pelo menos um quadrante. <p>Sem sinais de retinopatia proliferativa</p>
RDP	<ul style="list-style-type: none"> • Neovascularização <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia vítrea/pré-retiniana
RDP baixo risco	NVD com área < 1/3 do ØD ou NVE mas com área < 1/2 ØD.
RDP alto risco	NVD com área ≥ 1/3 do ØD ou NVE com área ≥ 1/2 ØD ou critérios de baixo risco associados a pequena hemorragia vítrea ou sub hialoideia.
RDP com doença ocular diabética avançada	Qualquer dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemovítreo/ hemorragia sub hialoideia • Rubeose da íris • Descolamento de retina traccional • Proliferação fibrovascular com ± tracção

TABELA 1 - Graus de gravidade da RD - (GDRPG – Global Diabetic Retinopathy Project Group 2002)

IRMA - Anomalias microvasculares intra-retinianas

NVD - Neovasos no disco óptico (ou a menos 1 disco de diâmetro de distância do disco óptico)

NVE - Neovasos noutra parte da retina (a mais de 1 disco de diâmetro de distância do disco óptico)

ØD - diâmetro do disco óptico

RDNP – Retinopatia diabética não proliferativa

2.OBJECTIVOS

Este artigo de revisão teve como objectivo, o estudo epidemiológico descritivo e analítico da RD na diabetes mellitus tipo 1.

3.MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização dos objectivos propostos, pesquisámos os artigos científicos mais representativos sobre este tema na Pubmed, durante os meses de Novembro de 2009 a Janeiro de 2010, utilizando as seguintes pesquisas: “diabetic retinopathy”, “type 1 diabetes”, “epidemiology”, sendo os artigos pesquisados em inglês, com abstract. Foram seleccionados os estudos que apresentavam maior número de doentes, os que fossem multicêntricos e/ou fossem citados como referência nesta matéria, a nível internacional ou nacional. Estudos recentes foram preferencialmente seleccionados, sendo a pesquisa efectuada com base em artigos publicados entre 2000-2010. Contudo, outros artigos mais antigos, foram incluídos por constituírem uma referência nesta temática.

Todos os abstracts foram inicialmente revistos por ordem de relevância e os artigos completos foram seleccionados e subsequentemente analisados. Outros estudos foram incluídos, nomeadamente bibliografia de artigos consultados, outros autores de referência que fossem citados, bem como teses de doutoramento da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, com relevância para este trabalho.

Para a avaliação por País e Continente, por vezes recorremos a artigos com uma amostra mais pequena e monocêntricos, por não termos tido acesso a outro tipo de informação. É o caso do estudo populacional para rastreio da RD entre a população diabética do Cartaxo, efectuada em Portugal em 1991 que, embora não faça uma análise isolada dos diabéticos tipo 1, constitui a única fonte de dados de amostra, relativamente significativa, sobre a diabetes em indivíduos jovens no nosso País.

4. EPIDEMIOLOGIA

4.1 Epidemiologia da Diabetes Mellitus tipo 1 por Continentes

Continente Europeu

Dois estudos internacionais realizados com base em registos de pacientes com DM tipo 1 – EURODIAB e DIAMOND (Soltesz et al., 2007), foram estabelecidos por volta do ano de 1980. Tinham como principal objectivo estabelecer um registo prospectivo de pacientes recentemente diagnosticados com DM tipo 1, em regiões geográficas bem definidas e utilizando protocolos padronizados. No final do último milénio, 44 centros europeus contribuíram para os registos da incidência do EURODIAB. Actualmente, os registos compreendem cerca de 47000 crianças com idades inferiores a 14 anos de idade, diagnosticadas entre 1989-2006. O estudo de DIAMOND inclui 12 centros de 57 regiões mundiais, representando cerca de 84 milhões de crianças diagnosticadas entre 1990-1999. De referir que, a maioria das regiões incluídas no DIAMOND *Study* são membros do EURODIAB.

Segundo os dados sugeridos por Soltesz et al. (2007) a Europa é o continente que apresenta os dados mais completos e confiáveis, bem como o que apresenta a maior variação nas taxas de incidência. Muitos países têm registos de incidência, quer do país como um todo, quer de regiões específicas. Neste continente, tem sido descrito um gradiente norte-sul, com a Sardenha a fugir à regra, por estar a cerca de 3000 km da Finlândia e ter uma taxa de incidência semelhante (cerca de 40/100 000/ano). Um pequeno aumento de incidência no sexo masculino foi relatado na Europa e nas populações de origem europeia, e verificou-se que estes eram também mais elevados nos grupos etários mais jovens.

O gráfico abaixo representado, mostra as variações de incidência encontradas no Continente Europeu segundo os dados sugeridos por este estudo.

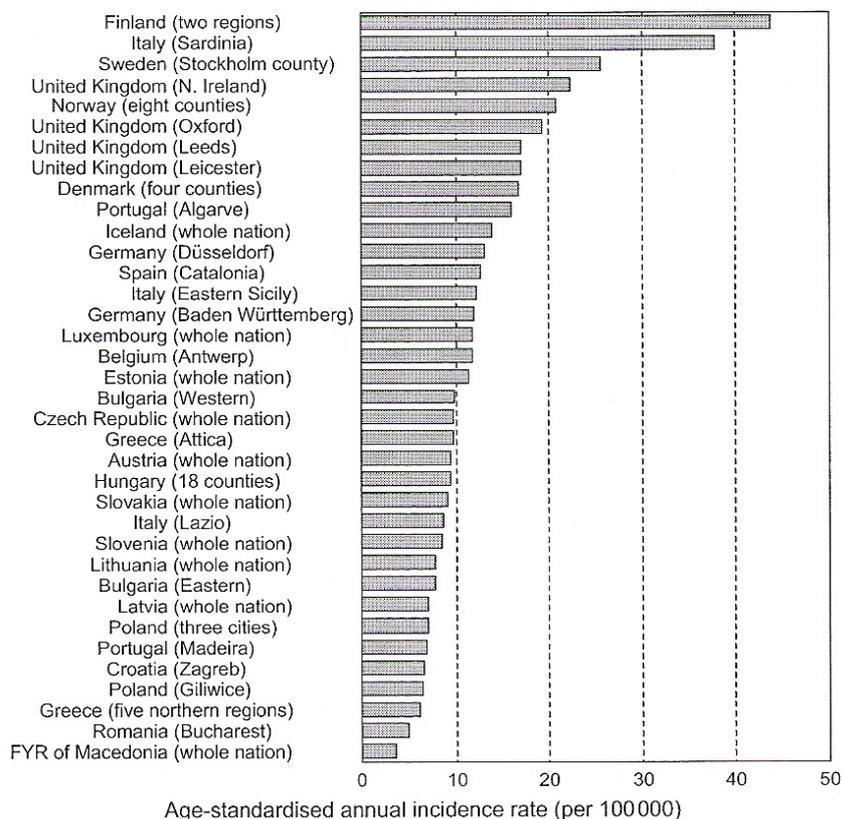


FIGURA 1 - Incidência entre 1989-1998 em 36 centros da EURODIAB.

Soltesz et al. (2007)

Patterson et al. (2009), verificaram que na Europa, a incidência de DM tipo 1, em crianças com idade inferior a 15 anos, está a aumentar. Durante o período de 1989-2003, foi avaliada a incidência da doença e foram estimados novos casos durante os anos de 2005, 2010, 2015 e 2020. Numa população base dos registos da EURODIAB registaram 29311 novos casos de diabetes tipo 1, durante o período de 15 anos. A incidência, por períodos de 5 anos, variou entre 4,7/100 000 na Roménia no período 1989-1993 e 52,6/100 000 na Finlândia, no período 1999-2003. O aumento anual médio da incidência foi de 3,9% e este aumento foi registado por grupos etários: 0-4 anos (5,4%), 5-9 anos (4,3%) e 10-15 anos (2,9%). O número de novos casos na Europa previstos para 2005 foi de 15000, dividido pelos diferentes grupos etários no rácio de 24%, 35%, 41%, respectivamente, para os grupos etários

acima mencionados. Para 2020, e para os mesmos grupos etários, o número previsto é de 24400 novos casos, com uma distribuição de 29%, 37% e 34%, respectivamente.

Na tabela abaixo, encontram-se registadas as informações obtidas nos 3 períodos, de 5 anos cada um, em que se baseou o estudo (1989-93, 1994-98, 1999-2003).

Países/Regiões	Casos de DM tipo 1 registados	Incidência por 100 000 (1989-1993)	Incidência por 100 000 (1994-1998)	Incidência por 100 000 (1999-2003)	Aumento por ano (95%CI)
Alemanha (Baden-Württemberg)	3362	11,0	13,0	15,5	3,7%
Alemanha (Düsseldorf)	922	12,5	15,3	18,3	4,7%
Áustria	2215	9,0	9,9	13,3	4,3%
Bélgica (Antwerp)	318	10,9	12,9	15,4	3,1%
Dinamarca (4 regiões)	657	17,0	16,3	22,9	3,2%
Eslováquia	1874	8,2	10,3	13,6	5,1%
Eslovénia	504	7,9	9,2	11,1	3,6%
Espanha (Catalunha)	1923	12,4	13,6	13,0	0,6%
Finlândia (2 regiões)	1306	39,9	50,0	52,6	2,7%
Hungria (18 regiões)	2152	8,8	10,5	11,5	2,9%
Lituânia	996	7,3	8,2	10,3	3,8%
Luxemburgo	148	11,4	12,3	15,5	2,4%
Noruega (8 regiões)	1380	21,1	20,5	24,6	1,3%
Polónia (Katowice)	1156	5,2	7,9	13,0	9,3%
Reino Unido (Northern Ireland)	1435	20,0	24,7	29,8	4,2%
Reino Unido (Oxford)	1615	17,1	21,7	22,4	2,2%
Reino Unido (Yorkshire)	2117	16,0	19,7	23,3	3,6%
República Checa	3479	8,7	11,7	17,2	6,7%
Roménia (Bucareste)	378	4,7	6,1	11,3	8,4%
Suécia (Stockholm)	1374	25,8	25,6	34,6	3,3%

TABELA 2 - Registo sumário das informações obtidas dos 20 registos europeus durante o período decorrido entre 1989-2003.

Patterson et al., 2009

Na Alemanha, Eehalt et al. (2008), também verificaram que o número de crianças e adolescentes diagnosticadas com DM tipo 1 tem vindo a aumentar nos últimos anos. Um estudo realizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos, durante os anos de 1987-2003, veio demonstrar esta realidade. Foram seleccionadas 4017 crianças e adolescentes dos 31 hospitais da região de Baden-Württemberg (sul da Alemanha). Os dados foram recolhidos dos hospitais bem como de um centro de diabetes localizado na região. A taxa de incidência, na duração total do estudo (1987-2003), foi de 14,1/100 000/ano. O aumento anual médio verificado durante a realização deste estudo foi de 3,8%. Em geral, o maior aumento encontrado na incidência de DM na altura do diagnóstico, foi no grupo etário dos 0-4 anos (5,8%), seguido pelo grupo 5-9 anos (3,4%) e 10-14 anos (2,7%). Dos resultados obtidos concluiu-se que, a incidência do diagnóstico de DM é superior no grupo etário mais jovem.

Jarosz-Chobot et al. (2009), realizaram um estudo epidemiológico na Polónia com o objectivo de estimar a incidência da DM tipo 1 em crianças com idades compreendidas entre os 0-14 anos num período decorrido entre 1989 e 2005. Durante este período, 1385 novos casos de DM tipo 1 foram reconhecidos e o diagnóstico de DM tipo 1 foi estabelecido de acordo com os critérios da *Organização Mundial de Saúde* (OMS). A taxa de incidência para o período de estudo entre 1989-2005, em toda a população com idade compreendida entre 0-14 anos, foi de 9,87/100 000/ano, e o aumento da incidência verificado neste grupo etário para o período definido anteriormente, foi de 8,45%. A análise das taxas de incidência, após divisão por períodos mais pequenos (1989-1994, 1995-1999, 2000-2005), mostrou um aumento de 5,80/10⁵/ano, 9,50/10⁵/ano e 15,26/10⁵/ano, respectivamente nos períodos definidos. A análise pelos subgrupos etários, mostrou que o grupo etário mais jovem (0-4 anos) foi o que apresentou taxas de incidência superiores. Assim, podemos verificar que se registou um aumento na incidência de diabetes tipo 1 em crianças desta região.

Em Itália, Carle et al. (2004), num estudo prospectivo realizado com o objectivo de analisar a incidência da DM tipo 1 em crianças com idade inferior a 15 anos, concluíram tratar-se de uma região com marcadas variações geográficas. Este estudo foi baseado em 3602 casos, com idades compreendidas entre os 0-14 anos, registados prospectivamente durante 1990-1999, por nove centros, cobrindo mais de 35% da população italiana. A incidência da DM tipo 1 em Itália é caracterizada por uma larga variabilidade, uma vez que no Norte de Itália se registaram valores de 11,2/100 000/ano, na Itália Central 9,3/100 000/ano, sul de Itália com 6,2/100 000/ano e Sardenha com 36,9/100 000/ano. Aumentos significativos na incidência foram também observados em rapazes dos 10-14 anos (6,7%) e em raparigas dos 5-9 anos de idade (6,6%), vivendo no sul de Itália. Na Sardenha, verificou-se um aumento da incidência em rapazes dos 10-14 anos (5,0%) e em raparigas dos 0-4 anos (4,9%). Estes dados sugerem que factores ambientais semelhantes podem estar eventualmente na base das variações geográficas encontradas num contexto genético já predisposto.

Os dados sobre a incidência em Portugal são escassos. O *EURODIAB Study Group* (2007) apresenta, de acordo com o gráfico representado na FIGURA 1, uma incidência anual da DM tipo 1, no período de 1989-1998, de aproximadamente 16/100 000/ano para a região do Algarve e 8/100 000 para a Madeira.

Karvonen et al. (2000), num estudo efectuado no período de 1990-1994 procuraram estimar a incidência da DM tipo 1 mundial. Esta foi determinada em crianças com idades inferiores a 14 anos, em 50 regiões, que incluía Portugal, colaborando com o *WHO DiaMond Incidence Study*. Em Portugal, foi registada uma incidência muito alta, superior a 20/100000 por ano. Karvonen et al. (1997) procurou também avaliar a influência do sexo na incidência da DMID em crianças. A incidência total e a incidência para indivíduos do sexo feminino e masculino foi avaliada separadamente para 76 regiões, tendo-se verificado que, em Portugal

haveria um predomínio de indivíduos do sexo masculino quando comparado com outras regiões do referido estudo.

Continente Americano

Neste Continente procuramos dividir os diferentes estudos por Canadá, Estados Unidos da América (EUA) e América do Sul.

Canadá

Karvonen et al. (2000), num estudo efectuado, e já referido anteriormente, entre 1990-1994 em crianças diabéticas tipo 1 com idades inferiores a 14 anos, procurou estimar a incidência da DM mundial. Foi encontrada no Canadá uma incidência muito alta ($>20/100\ 000/\text{ano}$). Na maioria das populações, a incidência aumentou com a idade e mostrou-se superior em crianças com idades compreendidas entre os 10-14 anos.

EUA

Vehie et al. (2007), num estudo epidemiológico, procurou estabelecer a incidência da DM tipo 1 numa população de hispânicos e não hispânicos. Um total de 1281 jovens diabéticos tipo 1, com idades compreendidas entre os 0-17 anos, foram diagnosticados entre 1978-1988 ($14,8/100\ 000/\text{ano}$) e, no intervalo decorrido entre 2002-2004, 746 novos casos foram identificados ($23,9/100\ 000/\text{ano}$). Entre 1978-2004 a incidência aumentou em 2,3% por ano e ambos, não hispânicos e hispânicos, são afectados por este aumento.

Lipman et al. (2002), realizaram um estudo retrospectivo no estado de Filadélfia com o objectivo de estudar crianças diabéticas tipo 1 numa cidade com um grande número de indivíduos de raça branca, afro-americana e hispânica (Porto Rico). Estas apresentavam idades compreendidas entre os 0-14 anos e foram diagnosticadas entre 1990-1994. Um

número total de 209 casos foram identificados. A taxa de incidência global ajustada para a idade foi de 13,3/100 000/ano. A taxa de incidência mais alta foi encontrada na população hispânica, seguida da população afro-americana, particularmente no grupo etário dos 10-14 anos. Lipman et al (2006), na mesma região, e durante o período compreendido entre 1995-1999, identificou um total de 234 casos. A taxa de incidência global ajustada para a idade foi de 14,8/100 000/ano. A incidência em crianças hispânicas e de raça branca tem-se mantido estável nos últimos 15 anos enquanto que, em crianças de raça negra tem aumentado drasticamente, aumentando para 64% nas crianças dos 5-9 anos e 37% em crianças dos 10-14 anos de idade. Este aumento da incidência em crianças de raça negra permanece desconhecido segundo as conclusões deste estudo.

América do Sul

Um estudo mundial realizado pelo DIAMOND e EURODIAB *Study Group* (Soltesz et al., 2007) e já referido anteriormente, registou diversas variações entre as taxas de incidência nas diferentes populações, sendo que esta apresenta-se baixa na Venezuela (0,1/100 000/ano). Em geral, a incidência aumenta com a idade, sendo que o maior pico é observado durante a puberdade. Após a puberdade, a incidência decresce nas mulheres jovens, mas mantém-se relativamente elevada nos jovens adultos com idade superior a 29-35 anos. Outros estudos, nomeadamente os referidos por Karvonen et al (2000) e pelo DIAMOND *Project Group* (2006), mostraram-se concordantes apresentando valores igualmente baixos (<1/100 000/ano) na Venezuela.

No Brasil (São Paulo) encontraram-se taxas de incidência na ordem dos 8/100 000/ano e no Chile na ordem dos 1,6/100 000/ano.

Continente Asiático

Pishdad GR (2005), pretendeu estudar num período de 5 anos (1991-1996), a incidência da DM tipo 1 na região do Irão. Foram seleccionados os pacientes com idade de início da diabetes inferior a 30 anos e o diagnóstico foi considerado, nos pacientes que apresentaram cetoacidose diabética, como primeira apresentação da doença ou manifestações clínicas, como perda de peso significativa. Nenhum paciente com DM tipo 2, diabetes gestacional ou outro tipo de diabetes foi incluído neste estudo. Quatrocentos e noventa e três novos casos foram identificados sendo que, a incidência foi significativamente inferior no sexo masculino ($p < 0,01$). A incidência registada foi de 3,36/100 000/ano no sexo masculino e de 4,26/100 000/ano no sexo feminino. Em ambos os sexos, a doença atingiu o seu pico de incidência entre os 10 e 14 anos de idade. Verificou-se que, as populações vivendo nas regiões urbanas apresentavam um risco de 3,4 vezes superior de desenvolver DM tipo 1 comparativamente à população rural, o que faz pensar em factores ambientais que possam estar na base destas variações. Neste estudo, concluiu-se que a incidência de DM tipo 1 é baixa quando comparada com outras regiões do globo.

Na China, diversos estudos mundiais, como os apresentados anteriormente pelo *DIAMOND Project Group* (2006), Soltesz et al. (2007) e outros, desenvolvidos por Karvonen et al. (2000), revelam taxas de incidência baixas na ordem dos 0,1/100 000/ano. No geral, a incidência aumenta com a idade, sendo que o pico é observado na puberdade.

Oceânia

Karvonen et al. (2000), num estudo efectuado, referiu-se a taxas de incidência superiores a 20/100 000/ano em países como a Nova Zelândia e 14,5/100 000/ano na Austrália. Na maioria das populações, a incidência aumentou com a idade e mostrou-se superior nas crianças com 10-14 anos.

Continente Africano

De acordo com os dados sugeridos por Soltesz et al. (2007) apenas um pequeno número de países desta região apresentam taxas publicadas disponíveis e, segundo estes autores, a incidência nesta região é, de uma maneira geral, baixa. Também Karvonen et al. (2000) apresentam valores de incidência a variar entre 1,4/100 000/ano em Mauritius e 8,8/100 000/ano em Gafsa.

Quadro – Resumo 1**Epidemiologia da DM tipo 1 nos estudos consultados, em diferentes continentes**

Continente	Autores	Regiões	Incidência 100 000/ano	Aumento anual (%)
EUROPEU	Soltesz et al. (2007)	Finlândia	40	-
		Sardenha	38	
		Portugal (Algarve)	16	
		Portugal (Madeira)	8	
	Patterson et al. (2009)	Roménia	4,7	3,9
		Finlândia	52,6	
	Eehalt et al. (2008)	Alemanha	14,1	3,8
	Jarosz-Chobot et al. (2009)	Polónia	9,87	8,45
	Carle et al. (2004)	Norte Itália	11,2	-
		Itália central	9,3	
Sul Itália		6,2		
Sardenha		36,9		
Karvonen et al. (2000)	Portugal	>20	-	
AMERICANO	Karvonen et al. (2000)	Canadá	>20	-
	Vehie et al. (2007)	EUA	14,8 - 23,9	2,3
	Lipman et al. (2002)		13,3	-
	Lipman et al. (2006)		14,8	-
	Soltesz et al. (2007)	América do Sul (Venezuela)	0,1	-
	DIAMOND <i>Project Group</i> (2006)		<1	-
	Karvonen et al. (2000)		<1	-
	ASIÁTICO	Pishdad GR (2005)	Irão	3,36 - 4,26
DIAMOND <i>Project Group</i> (2006)		China	0,1	-
Soltesz et al. (2007)				
OCEÂNIA	Karvonen et al. (2000)	Nova Zelândia	>20	-
		Austrália	14,5	-
AFRICANO		Mauritius	1,4	-
		Gafsa	8,8	-

Em conclusão, podemos verificar que, os valores mais altos de incidência de DM tipo 1 são encontrados particularmente nos países Europeus, com predilecção pelos países nórdicos deste continente. Como exemplo, temos o caso da Finlândia, apresentando taxas de incidência elevadas na ordem dos 40/100 000/ano. Também a Sardenha apresenta valores elevados, constituindo uma excepção ao gradiente norte-sul verificado nas restantes regiões da Europa (38/100 000/ano). Tal achado, poderá estar de acordo com a teoria da existência de factores genéticos, bem como ambientais, na determinação da elevada incidência de diabetes tipo 1 nestes países. Contudo, o seu valor isolado permanece incerto, segundo as conclusões dos estudos analisados. Diversos trabalhos e registos internacionais (EURODIAB e DIAMOND) demonstraram um aumento da incidência na maior parte das regiões mundiais nas últimas décadas e, este aumento, parece ser superior no grupo etário mais jovem (aproximadamente entre 10-14 anos). No que se refere à relação com o sexo, as conclusões não são óbvias, uma vez que muitos dos estudos apresentam resultados contraditórios.

4.2 Epidemiologia da Retinopatia Diabética na DM tipo 1

A prevalência da RD na DM tipo 1 mostra grande variabilidade nos estudos analisados. Chamamos a atenção para o facto da metodologia utilizada, nomeadamente a técnica para a avaliação da RD, poder ser um dos motivos para a sua explicação, bem como outras variáveis que tentaremos analisar e reflectir.

A grande maioria dos estudos disponíveis são referentes aos EUA e Norte da Europa, pelo que serão estas regiões que iremos analisar.

Europa

Nielsen (1984), na Dinamarca, realizou um estudo epidemiológico de corte em indivíduos diabéticos tipo 1. Os diabéticos apresentavam uma idade média de 51 anos, duração média da diabetes de 13 anos e o diagnóstico de retinopatia foi realizado através de fundoscopia. Foi realizado *follow-up* no final deste estudo, em 215 dos 227 pacientes da avaliação inicial. Este estudo, de um ano de duração, mostrou que não ocorreram alterações significativas ($p > 0,10$) na prevalência da retinopatia - 66,5% na primeira avaliação, quando comparado com 70,2% no *follow-up* de um ano, conforme podemos verificar na tabela abaixo. Verificou-se que nenhum diabético com idade de diagnóstico inferior a 10 anos desenvolveu RDP, e a deterioração da RD pré-existente durante o *follow-up*, ocorreu mais frequentemente em diabéticos com duração da doença superior a 10 anos.

Na tabela abaixo, encontram-se representados os resultados deste estudo.

Diabéticos tipo 1	Prevalência da RD	
	Avaliação inicial (n=227)(%)	No <i>follow-up</i> (n=215)(%)
Sem RD	33,5%	29,8%
RD de base	50,2%	51,6%
RDP	16,3%	18,6%

TABELA 3 – Alterações na prevalência da RD durante o período de 1 ano.

Nielsen (1984)

Lund-Andersen et al. (1987), na Dinamarca, realizaram um estudo prospectivo com 63 crianças com DMID, entre os 10 e os 15 anos de idade, com o objectivo de estudar o desenvolvimento da RD. Foram realizados *follow-up* aos 5 e 8 anos e, no último *follow-up* a idade média dos pacientes foi de 21,9 anos e a duração média da diabetes de 13,2 anos. Em 1975 (*baseline*) apenas 5% tinha desenvolvido RD. Em 1980, a incidência cumulativa aumentou para 63% e em 1983, para 93%. Os microaneurismas foram a primeira manifestação clínica patológica a aparecer, e o diagnóstico de retinopatia foi demonstrado por angiografia fluoresceínica e por fotografias do fundo ocular.

Henricsson et al. (1996), num estudo transversal realizado na cidade de Helsinborg (Suécia), examinou 2232 pacientes no período entre 1991-1993. De todo o grupo, 435 (19%) pacientes tiveram um diagnóstico de diabetes antes dos 30 anos sendo considerados representativos da DM tipo 1. Os restantes foram considerados diabéticos tipo 2. No primeiro grupo, a idade média do diagnóstico foi de $16,1 \pm 8,0$ anos e a duração da diabetes, na primeira avaliação, foi de $18,6 \pm 12,9$ anos. Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico e efectuaram-se fotografias do fundo ocular. Os resultados obtidos, mostraram que nos pacientes com idade de diagnóstico inferior a 30 anos, a prevalência de RD era de 64%. Os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1C) e duração da diabetes, apresentaram uma relação estatisticamente significativa com a RD, neste grupo de pacientes.

Falck et al. (1993), num estudo populacional realizado na Finlândia, procurou estudar a prevalência da retinopatia em 194 crianças com DM tipo 1 insulino-dependentes. O diagnóstico da RD baseou-se em fotografias do fundo ocular. A idade média dos pacientes foi de 12,2 anos e a duração média da diabetes de 4,5 anos. A informação sobre o controlo da diabetes, tratamentos e *follow-up* foram recolhidos de documentos do Departamento de Pediatria, onde as crianças eram acompanhadas por um pediatra a cada 3 meses. A RD foi encontrada em 10,8% da população em estudo. Todas as crianças com RD encontravam-se na

puberdade ou pós-puberdade, e foi encontrada uma associação entre, a presença de RD e o controlo da diabetes, duração da doença, idade e albuminúria.

Massin et al. (2007), realizou um estudo cujo objectivo era avaliar a prevalência da RD em crianças e adolescentes, num campo de férias, para diabéticos tipo 1 (*Aide aux Jeunes Diabétiques Association*). Neste estudo, foram avaliadas 504 crianças com DM tipo 1 e rastreadas para a presença de RD, através da utilização de fotografias do fundo ocular. A idade média destas crianças foi de $13,2 \pm 1,9$ anos. O início da diabetes foi antes da puberdade em 443 casos (88%) e após a puberdade em 61 casos (12%). A duração média da doença foi de $4,9 \pm 3,5$ anos. Neste estudo, a prevalência total estimada de RD foi de 4,6%. Este valor considera-se baixo quando comparado com outros estudos publicados e referidos anteriormente .

Burger et al. (1986), num estudo envolvendo 231 indivíduos diabéticos tipo 1, com idade média de $17,6 \pm 4,0$ anos e com duração média da diabetes de $8,5 \pm 4,9$ anos, procurou estudar a prevalência e o desenvolvimento da RD durante um período de 5 anos. Os pacientes foram submetidos a oftalmoscopia e angiografia fluoresceínica desde 1977-1982. Cento e nove dos 231 pacientes (47%) desenvolveram RD no final do estudo. A frequência de RD foi estimada em 14% após 5 anos, 67% após 10 anos, 92% após 15 anos e 100% após 20 anos de diabetes, respectivamente. De notar que, com o aumento da idade e duração da diabetes, a prevalência aumenta substancialmente. Este estudo vem assim confirmar a influência da duração, bem como da idade de diagnóstico da diabetes tipo 1, no desenvolvimento da RD.

Skrivarhaug et al. (2006) utilizando uma amostra de 294 doentes com DM tipo 1, diagnosticada na infância (idade inferior a 15 anos), entre 1973 e 1982, submeteu-os a exame oftalmológico inicial entre 1989 e 1990, e a consultas de *follow-up* de 2002 até 2003. Na visita final de *follow-up*, a idade média dos pacientes foi de 33 anos e a duração média da diabetes de 24 anos. As fotografias retinianas foram obtidas no início do estudo e em *follow-*

up. Dos resultados obtidos, 262 dos 294 pacientes (89,1%) desenvolveram RD, desde o início da diabetes até a visita de *follow-up*, dos quais 31 (11,8%) desenvolveram RDP. A incidência cumulativa de 25 anos da RDP foi de 10,9% neste estudo, e dos 194 doentes sem retinopatia na visita inicial, 163 (84%) desenvolveram RD e 9 (5%) evoluíram para RDP na visita final.

Quanto aos dados de Portugal, estes são escassos. Foi realizado um estudo populacional em Portugal com o objectivo de rastrear a RD entre a população diabética conhecida, no concelho do Cartaxo, em 1991. Nos jovens, com idade inferior a 15 anos, a prevalência de DM foi de 0,1%, e na população com menos de 45 anos foi de 0,6%. A duração média da diabetes nestes pacientes foi de $10,1 \pm 8,2$ anos. Passamos a descrever, sucintamente, os resultados obtidos neste estudo no que se refere à avaliação da RD.

Sem RD	RD não proliferativa	RD pré-proliferativa	RD proliferativa
68,9%	28,5%	1,0%	1,6%

TABELA 4 – Resultados obtidos referentes à avaliação da RD nos diabéticos tipo 1 e tipo 2 no concelho do Cartaxo (n=617).

(APDP, 1991)

Verificou-se neste estudo, que era elevada a percentagem de diabéticos que durante muitos anos não eram observados oftalmologicamente. De referir que, os dados obtidos neste estudo referem-se a uma população de diabéticos não classificada (tipo 1 ou tipo 2), sendo que a sua distinção não se encontra clarificada. Não havendo mais dados epidemiológicos fiáveis sobre a RD, em diabéticos tipo 1 na população portuguesa, a apresentação deste estudo mostra-se apenas informativa.

Em conclusão, não existem dados epidemiológicos seguros sobre a incidência e prevalência da retinopatia diabética na DM tipo 1 em Portugal.

Estados Unidos da América

Com base em dois estudos transversais efectuados em New Jersey e Winsconsin (New Jersey 725 e *Winsconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* - WESDR), Roy et al. (2004), estimaram a prevalência da RD em diabéticos tipo 1. Concluiu-se que, em 209 milhões de americanos acima dos 18 anos, cerca de 23,5 % têm DM tipo 1 diagnosticada antes dos 30 anos. Foram utilizadas fotografias do fundo ocular para o diagnóstico de RD. Dos doentes com DM tipo 1, a prevalência de RD em qualquer nível foi de 74,9% na raça negra e 82,3% na raça branca, e de diminuição da acuidade visual de 30% versus 32,2%, respectivamente. A prevalência de RD nos diabéticos tipo 1, diagnosticados antes dos 30 anos na população geral acima dos 18 anos, está estimado em 767 000 pessoas com RD de qualquer nível (0,37%), e 376 000 tendo RD com diminuição da acuidade visual (0,18%). Assim, verifica-se que a RD na DM tipo 1 é considerado um importante problema de saúde pública nos Estados Unidos.

Um estudo de corte realizado em New Jersey (*The New Jersey 725*) relatou 6 anos de evolução da RD e factores de risco associados em pacientes afro-americanos com DM tipo 1. Foram seguidos em *follow-up* durante 6 anos, habitantes de New Jersey (725), incluindo 485 afro-americanos com DM tipo 1. As avaliações incluíram uma anamnese, exame ocular, fotografias do fundo ocular e medições da tensão arterial (TA). A duração média da diabetes foi de $10,4 \pm 8,6$ anos. Durante este período, 56,1% dos pacientes evoluíram para RD, 15% evoluíram para RDP e 15,9% desenvolveram edema macular. Não foi registada nenhuma diferença entre os sexos. Verificou-se que, melhorando o perfil glicémico e controlando a TA seria possível reduzir a morbilidade ocular da diabetes em pacientes afro-americanos. Foi estabelecida uma relação significativa entre a duração da diabetes ($p < 0,01$) e o desenvolvimento de RD na população em estudo (Roy e Affouf, 2006).

Os aspectos ligados à prevalência e incidência da RD em geral, assim como especificamente ao edema macular, foram objecto de estudos de um importante grupo de trabalho - O *Wingsconsin Epidemiologic Study Group of Diabetic Retinopathy* (WESGDR). Estes constituem uma referência em termos epidemiológicos, não só pelo número de diabéticos envolvidos, como também pela padronização de definições e metodologias utilizadas. O WESDR II, tinha como objectivos analisar a prevalência e factores de risco da RD quando a idade de diagnóstico é inferior aos 30 anos de idade. Num estudo populacional com 996 diabéticos insulino-dependentes, com idade média de diagnóstico de 14,6 anos e duração média da doença de 14,7 anos, os pacientes foram examinados através de fotografias do fundo ocular. A prevalência da RD variou de 17% a 97,5% em pacientes diabéticos há menos de 5 anos e há mais de 15 anos, respectivamente. A RDP variou de 1,2% a 67%, em pacientes diabéticos com diabetes diagnosticada há menos de 10 anos, e há 35 anos ou mais, respectivamente. Após 10 anos de diabetes, a gravidade da RD foi relacionada com a duração da doença, níveis altos de HbA1C, presença de proteinúria, pressão arterial diastólica elevada e sexo masculino ($p < 0,05$) (Klein et al., 1984).

O WESDR XVII (Klein et al., 1998), procurou analisar a incidência e a progressão da RD numa população de diabéticos tipo 1, seguidos durante 14 anos, e os factores de risco associados na DM tipo 1. Dos 634 pacientes insulino-dependentes diagnosticados com idade inferior a 30 anos, que participaram neste estudo, foram seguidos em *follow-up* aos 4, 10, e 14 anos. O diagnóstico de RD foi realizado com a utilização de fotografias do fundo ocular e a duração média da diabetes foi de $12,6 \pm 9,0$ anos. A regressão da RD foi definida como uma descida de 2 ou mais níveis na gravidade da retinopatia no ponto base em algum dos *follow-up* realizados. A evolução da RD observada aos 14 anos de duração da diabetes foi de 86%, a regressão da RD foi de 17%, a evolução para RDP de 37% e a incidência de edema macular, foi de 26%. A evolução da RD mostrou-se relacionada com a gravidade da retinopatia, sexo

masculino, valores altos de HbA1C e aumentos da pressão diastólica. O aumento do risco de evolução para RDP ou incidência de edema macular, mostrou-se associado à gravidade da retinopatia ($p<0,01$), valores altos de HbA1C ($p<0,01$) e presença de hipertensão arterial (HTA) ($p<0,01$).

Por outro lado, o WESDR XXII (Klein et al., 2008), tinha como objectivos examinar a evolução e regressão da RD após 25 anos de diabetes e a sua relação com vários factores de risco. Um total de 955 pacientes insulino-dependentes, com DM diagnosticada antes dos 30 anos, participaram num estudo base (1980-1982), onde foram avaliados em pelo menos 1 dos 4 *follow-up* realizados (aos 4, 10, 14 e 25 anos). O diagnóstico de RD foi realizado com a utilização de fotografias do fundo ocular. A prevalência de RDP por ano de diagnóstico e duração de diabetes revelou que, as pessoas diagnosticadas entre 1975 e 1980 tinham uma menor prevalência, estatisticamente significativa, em comparação com aqueles diagnosticados em anos anteriores. Estas diferenças mantiveram-se durante o controlo da HbA1C, TA sistólica ou diastólica e presença de proteinúria. Neste estudo, a taxa de evolução para RD, após 25 anos, foi de 83%. Verificou-se que, o sexo masculino, nível elevado de HbA1C e índice de massa corporal (IMC) aumentado, estavam relacionados com a evolução para RD. A taxa de evolução para RDP após 25 anos foi de 42%. A taxa de regressão após 25 anos de RD foi de 18%.

Quadro - Resumo 2**Prevalência da RD nas diferentes regiões, referentes aos artigos consultados**

Região	Autores	Prevalência RDNP (%)	Prevalência RDP (%)	Sem RD (%)	Duração da diabetes (anos)
EUROPA	Nielsen (1984)	70,2		29,8	14**
	Lund-Andersen et al. (1987)	5		95	5**
		63		37	10**
		93		7	13**
	Henricsson et al. (1996)	64		36	18±12,9**
	Falck et al. (1993)	10,8		89,2	4,5**
	Massin et al. (2007)	4,6		95,4	4,9±3,5**
	Burger et al. (1986)	14		86	5
		67		33	10
		92		8	15
Skrivarhaug et al. (2006)	77,3	11,8	10,9	24**	
APDP (1991)*	29,5	1,6	68,9	10,1±8,2**	
EUA	Roy e Affouf (2006)	47,7	8,4	43,9	10,4±8,6**
	Klein et al. (1984)	17		83	<5
		97,5		2,5	>15
	Klein et al. (1998)	49	37	14	14
Klein et al. (2008)	41	42	17	25	

* Dados relativos a este estudo referem-se a uma população de diabéticos não classificada (DM tipo 1 e 2)

** Duração média da DM

Parece consensual, pela leitura dos diversos estudos realizados nesta área, que a duração da diabetes, bem como o controlo metabólico (níveis HbA1C), se encontram relacionados com o desenvolvimento de RD nas diferentes populações estudadas. Assim, a monitorização da RD deverá constituir uma atitude sistemática - é uma doença crónica que mesmo sendo sujeita a tratamento, poderá vir a ter uma evolução que justifique novas terapêuticas, necessitando de um acompanhamento com avaliações periódicas que confirmem a estabilidade do quadro clínico ou detectem novos sinais patológicos (*Boas práticas em oftalmologia*, 2008). Nem sempre é previsível o momento do aparecimento das lesões. Alguns doentes podem não vir a desenvolver RD e outros, evoluem rapidamente para formas graves de edema macular e RDP, que são fortemente penalizadoras da visão.

Por último, dados epidemiológicos seguros, sobre a incidência e prevalência da RD na DM tipo 1 em Portugal, revelam-se ainda escassos.

4.3 Factores de risco da retinopatia nos diabéticos tipo 1

Vários estudos procuraram avaliar os diferentes factores de risco envolvidos na evolução da RD. Alguns destes factores são passíveis de tratamento ou controlo, resultando numa diminuição da probabilidade de desenvolver RD. São exemplos disso, a optimização do controlo metabólico apresentado pelo *Diabetes Control and Complications Trial* - DCCT, o abandono do tabaco, a prevenção da obesidade e o controlo da TA. Outros factores como a idade, duração da doença, efeitos da puberdade e gravidez, não são passíveis de modificação. O impacto individual dos diversos factores de risco torna-se difícil de isolar, uma vez que estes não são independentes uns dos outros (Lueder e Silverstein, 2005 ; Libman e Laporte, 2005).

4.3.1 Sexo

Um estudo realizado na Finlândia, e referido anteriormente (Falck et al., 1993), verificou que as raparigas apresentavam RD ligeiramente mais frequentemente que os rapazes. Contudo, a diferença não era estatisticamente significativa até a idade de 13 anos, sendo que as raparigas apresentavam uma prevalência de 36,4% e os rapazes de 16,7%. Estes resultados encontram-se em harmonia com o facto de as raparigas com idade superior a 13 anos apresentarem um controlo metabólico insatisfatório, no que se refere à diabetes, quando comparadas com os rapazes com a mesma idade.

No WESDR II (Klein et al., 1984), referido anteriormente, verificou-se que uma taxa de incidência elevada de RDP foi encontrada no sexo masculino. As razões para esta diferença permanece desconhecida, segundo os dados deste estudo.

Assim, os dados relativos ao sexo na evolução da RD, em pacientes diabéticos tipo 1, permanecem pouco claros e não são consensuais.

4.3.2 Raça

Um estudo baseado em dados colhidos na Clínica de Diabetes Pediátrica em New Orleans (Los Angeles) e Baltimore (Chalew et al., 2000), permitiu verificar o impacto de múltiplos factores, incluindo um programa multidisciplinar com controlo da HbA1C em crianças com diabetes tipo 1. Os doentes foram avaliados pelo menos de 3 em 3 meses em todos os centros. Em New Orleans, os valores de HbA1C foram superiores em doentes afro-americanos: $12,5 \pm 3,3\%$ (n=71) quando comparados com $10,7 \pm 2,1\%$ (n=80), em doentes caucasianos ($p < 0,0001$). Um período de duração da diabetes longo, foi também associado a valores mais altos de HbA1C, em ambas as raças. O efeito da raça nos valores de HbA1C mostrou-se independente da influência do sexo, IMC, status do seguro e número de consultas realizadas. Em Baltimore, verificou-se que o mau controlo glicémico observado em crianças de raça afro-americana parece predispor para um maior desenvolvimento de complicações microvasculares à medida que estas atingem a maturidade. Como conclusão deste estudo, os pacientes afro-americanos com diabetes tipo 1 constituem um grupo de risco, pelo que necessitam de programas inovadores de acompanhamento, na melhoria dos controlos glicémicos.

4.3.3 Idade de diagnóstico e duração da diabetes

A duração da diabetes é provavelmente o principal factor no aparecimento e evolução da retinopatia diabética (Burger et al., 1986; *American Academy of Pediatrics*, 1998; Cunha-Vaz, 2006; Likitmascul et al., 2006;). De acordo com os dados do Quadro-Resumo 2, atrás mencionado, é evidente o aumento da prevalência da RD com a duração da diabetes.

O *Vascular Complications in south-east Sweden (VISS) Study* (Kullberg et al., 2002) investigou a prevalência e incidência de complicações vasculares numa população de diabéticos tipo 1. O estudo compreendeu uma população de 1440 pacientes diabéticos, com

idade de diagnóstico inferior a 36 anos de idade, durante o período de 1983-1987. O rastreio da retinopatia foi efectuado com recurso a fotografias retinianas, em 390 pacientes, com duração média da diabetes de 9,5 anos. A prevalência global de RD encontrada nesta população foi de 29% (113 casos). Diferenças na prevalência da RD foram encontradas entre os diferentes grupos, na idade de início da doença: o valor máximo foi de 48% para o grupo com idade de início da diabetes compreendida entre os 15-19 anos (duração média da diabetes de $9,8 \pm 1,6$ anos). Pacientes com níveis de HbA1C superior a 8,3% apresentaram um risco relativo de 2,4, em apresentar qualquer tipo de retinopatia, quando comparados com níveis de HbA1C inferiores a 8,3% e um risco relativo de 5,2, quando comparados com pacientes com HbA1C inferior a 6,5%. Nos pacientes com duração da diabetes entre 6-13 anos, a prevalência da RD está relacionada com o controlo glicémico, segundo as conclusões deste estudo. A relação encontrada entre a idade de diagnóstico da diabetes não foi linear, contudo atingiu um valor máximo nos pacientes pertencentes ao grupo etário dos jovens adultos (pós-adolescência). De referir que, o tempo de evolução da diabetes é o maior factor de risco da RD identificado neste estudo. Contudo, surgiu a noção de que os anos antes da adolescência não contavam no tempo de evolução. Assim, a aceleração no desenvolvimento da retinopatia depois da adolescência, seria hipoteticamente causada por factores hormonais, metabólicos, bem como psicológicos.

No WESDR II (Klein et al., 1984), referido anteriormente, a duração da diabetes encontrava-se fortemente associada com a frequência e gravidade da RD. Os dados relatam frequências de 17% em pacientes diabéticos com doença à menos de 5 anos, e 97,5% em pacientes com diabetes à mais de 15 anos. Estes dados, vêm indicar a necessidade de controlos oftalmológicos e tratamentos precoces em diabéticos, com início precoce da diabetes tipo 1. Verificou-se também, que os participantes com idade superior a 13 anos encontravam-se com 5,5 vezes mais risco de desenvolver RD do que aqueles com idade

inferior a 13 anos (duração da doença inferior a 10 anos para ambos os grupos). A causa para este efeito protector, em pacientes que não atingiram ainda a puberdade, permanece desconhecido, segundo os dados deste estudo.

Donaghue et al. (1997), procurou definir o significado da duração da diabetes, com início antes da puberdade, no desenvolvimento de complicações microvasculares da diabetes em adolescentes. No estudo A comparou 38 indivíduos na pré-puberdade e 140 na puberdade, com idades compreendidas entre 10-14 anos e com duração da diabetes entre 3-12 anos. No estudo B procurou avaliar 193 adolescentes, com idades entre 15-22 anos, e com início da diabetes antes da puberdade. A avaliação da RD foi realizada através da fundoscopia e foi ainda, avaliada a taxa de excreção média de albumina (3 medições consecutivas). Dos resultados obtidos, no estudo A, não houve nenhuma diferença significativa entre pré-puberdade e puberdade para a RD (27 % vs 29%) bem como diferenças na taxa de excreção de albumina (17% vs 31%). No estudo B, o tempo de duração de diabetes mais longo com início na pré-puberdade melhorou a previsão da presença de retinopatia ($p < 0,0005$). Pela análise destes dois estudos, verifica-se que estes não sustentam a hipótese de que, crianças na pré-puberdade apresentem efeitos protectores no desenvolvimento de complicações microvasculares da diabetes.

Segundo Lund-Andersen et al. (1987), parece claro que a retinopatia progride em função da duração da diabetes. Durante o período de 8 anos (1975-1983) de seguimento num grupo de doentes, verificou-se que a duração da diabetes representava um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da RD, conforme mostra a tabela abaixo representada.

	1975 (n=63)	1977 (n=60)	1980 (n=60)	1983 (n=57)
Pacientes com RD (%)	5	17	63	93
Duração média da diabetes (anos)	4,6	6,6	9,6	13,2
Pacientes na puberdade (%)	0	65	87	100

TABELA 5 – Resultados obtidos durante o período de 8 anos (1975-1983) de seguimento da RD em função da duração da diabetes (%).

Lund-Andersen et al. (1987)

Fernandez-Vigo et al. (1993), num estudo realizado com o objectivo de avaliar a prevalência e factores de risco, implicados na RD em crianças com DM tipo 1, estabeleceu uma relação com o estado de puberdade destas crianças. Verificou-se que nenhuma criança foi identificada com RD no estado pré-pubertário. Treze, das setenta e nove crianças avaliadas (16,5%), e que se encontravam na puberdade, apresentavam RD e, oito dos vinte e cinco casos (32,0%), que se encontravam na pós-puberdade, apresentavam RD.

Henricsson et al. (1996), num estudo referido anteriormente, concluíram que a prevalência da RD aumentava com a duração da diabetes - com idade de diagnóstico da diabetes inferior a 30 anos, a RD foi encontrada em 4% dos pacientes, com duração da doença inferior a 5 anos, e em 92% dos pacientes com mais de 15 anos de duração.

Em análise, podemos verificar que a duração da diabetes é um factor de risco consensual em todos os estudos analisados. Por outro lado, o papel da puberdade mostra-se pouco consistente e muitos estudos são discordantes. Mais estudos são necessários efectuar, por forma a identificar se os riscos são uniformes para todos os anos de duração da diabetes, após o aparecimento das primeiras manifestações da puberdade.

4.3.4 Controlo metabólico

Segundo diversos estudos consultados, verificou-se que o controlo restrito da glicémia em pacientes diabéticos tipo 1, reduz o risco de cegueira.

O DCCT foi concebido como um ensaio cuidadosamente conduzido, prospectivo, randomizado, controlado clinicamente e com poder estatístico suficiente para determinar se o tratamento intensivo, com o objectivo de manter valores euglicémicos, poderia diminuir a frequência e a gravidade das complicações microvasculares e neurológicas da diabetes. Assim, comparou-se o tratamento intensivo da diabetes (3 ou mais injeções diárias ou uma infusão subcutânea contínua, de insulina), e o tratamento convencional (apenas 1 ou 2 injeções diárias de insulina). Constatou-se que o controlo intensivo reduz o risco de aparecimento e evolução da retinopatia (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995*). As evidências encontradas no DCCT/EDIC - *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*, vieram demonstrar que os eventos que levam à evolução da RD, encontram-se relacionados com a manutenção do mau controlo glicémico. Assim, estes estudos vêm mostrar a importância do controlo glicémico nas fases iniciais da diabetes, onde a evidência de complicações é ainda clinicamente indetectável (DCCT/EDIC *Research Group, 2001*).

Outro estudo, baseado no DCCT (Zhang et al., 2001), em que 1441 pacientes foram recrutados durante o período 1983-1989 e com *follow-up* aos $6,5 \pm 1,6$ anos, mostrou que entre os 153 diabéticos com bom controlo metabólico ($HbA1C < 6,87\%$), 90,2% encontravam-se livres de RD no final do período do estudo, enquanto que 9,8% apresentaram alterações. Por outro lado, dos 166 doentes com mau controlo metabólico ($HbA1C > 9,49\%$), 43% não desenvolveu lesões ($p < 0,0001$). Este estudo mostra que apesar de um bom controlo metabólico, a RD desenvolveu-se em aproximadamente 10% dos pacientes e, por outro lado,

os doentes com mau controlo metabólico, 40% permaneceram livres de retinopatia até ao final do estudo.

Um estudo de corte realizado na Suécia – *Diabetes Incidence Study in Sweden* (DISS) teve como objectivo o registo de todos os casos de incidência de doentes diabéticos tipo 1 com idades entre 15-34 anos. Entre 1987-1988, foram identificados 806 casos, e 627 (78%) deles, foram seguidos em *follow-up* durante 8-10 anos, para avaliar a presença de RD, utilizando a retinografia. Dez anos após o diagnóstico, a RD foi encontrada em 247 pacientes (39%). Verificou-se que os pacientes que apresentavam RD, apresentavam piores controlos metabólicos quando comparados com aqueles que apresentavam controlos metabólicos satisfatórios. A prevalência de RD aumentou significativamente com o aumento dos valores de HbA1C, e níveis altos de HbA1C foram associados a formas avançadas de RD (Henricsson et al., 2003).

Na mesma região, foi desenvolvido um estudo com o objectivo de descrever a incidência e evolução da RD em relação com diferentes indicadores de risco, bem como a acuidade visual após um período de *follow-up* contínuo de 10 anos, numa população de diabéticos tipo 1. Os pacientes que desenvolveram qualquer tipo de retinopatia (61%), foram os que apresentaram níveis mais elevados de HbA1C em comparação com os que não desenvolveram RD. O único factor de risco independente para a incidência e evolução de RD, foi o controlo metabólico, onde a hiperglicémia permaneceu como um indicador de risco importante (Lövestam-Adrian et al., 2001).

Na cidade de Wisconsin (EUA), um estudo de corte sugeriu uma possível redução do risco de desenvolver retinopatia naqueles em que o controlo glicémico fosse alcançado no momento do diagnóstico. Foram inseridos neste estudo um grupo de 354 crianças e jovens adultos, com idade média aproximada de 30 anos e com DMID recentemente diagnosticada. Após 4 anos de diabetes, a RD encontrava-se presente em 5,1% dos pacientes deste estudo e

em 9,7% dos doentes com idade igual ou superior a 15 anos. Verificou-se que, os indivíduos com uma HbA1C de 12% ou superior, eram 3,2 vezes mais susceptíveis de ter RD presente no *follow-up* do que os indivíduos com níveis de HbA1C inferior a 12%. Assim, conclui-se deste estudo que, alcançar um bom controlo glicémico torna-se fundamental nos doentes com DM tipo 1 (Klein et al.,1997).

No WESDR XVII já referido (Klein et al, 1998), verificou-se que o nível de hiperglicémia, medido através dos valores de HbA1C, foi um importante factor de risco da RD, na evolução para RDP e na incidência de edema macular durante o período de 14 anos deste estudo. Concluiu-se que, a descida de 1 ponto percentual no valor de HbA1C, ao fim de 4 anos de *follow-up*, foi responsável pela descida de 25% na incidência de RDP ao fim dos 14 anos de seguimento destes doentes e 24% do edema macular.

Na região sul de Wisconsin, um estudo prospectivo tinha como objectivo descrever a relação entre os valores de HbA1C e a incidência e evolução de ambas as complicações microvasculares da DMID e DMNID. O estudo constou de 996 pacientes insulino-dependentes, diagnosticados com idade inferior a 30 anos, e um segundo grupo de 1370 pacientes, diagnosticados depois dos 30 anos (674 em insulino-terapia e 696 sem insulino-terapia). O diagnóstico de RD foi realizado através da realização de fotografias do fundo ocular, e o *follow-up* realizado aos 4 e 10 anos. Através da análise deste estudo concluiu-se que, os níveis de HbA1C se encontravam relacionados com a incidência e/ou evolução da RD, de proteinúria maciça, e de parestesias ou alterações da sensibilidade à temperatura, em pacientes com ambas as formas de DM estudadas. Este estudo prospectivo sugere que o controlo glicémico é relacionado de forma idêntica com a incidência e progressão de complicações microvasculares da diabetes, em ambas as formas de DMID e DMNID (Klein et al., 1996).

Klein et al. (2010), num estudo realizado na mesma região, procuraram examinar a incidência cumulativa de 25 anos de alterações visuais e a sua relação com vários factores de risco. Inicialmente, uma parte do estudo consistiu em 1210 indivíduos diagnosticados com DM antes dos 30 anos de idade e a segunda parte, em 1780 indivíduos com DM após ou aos 30 anos de idade. Apenas o primeiro grupo foi considerado representativo da DM tipo 1 e as análises apresentadas são limitadas a este grupo. Os participantes foram convidados a integrar os *follow-up* realizados em 1984-1986, 1990-1992, 1995-1996, 2000-2002 e 2005-2007. Dos 482 indivíduos que participaram no último *follow-up* (2005-2007), a idade média foi de $24,9 \pm 9,3$, a duração média da diabetes foi de $10,7 \pm 7,1$ anos, valor médio de HbA1C de $10,5 \pm 2,0\%$, IMC $23,1 \pm 3,8$ kg/m², nº médio de maços tabaco/ano de $4,0 \pm 10,0$, PA sistólica e diastólica média de $118,4 \pm 14$ mmHg e $77 \pm 10,6$ mmHg, respectivamente. Os resultados mostraram uma incidência cumulativa de 25 anos de alterações visuais de qualquer tipo e severas para o melhor olho de 13% e 3%, respectivamente. Verificou-se que, um nível elevado de HbA1C ($p < 0,001$) ao início foi relacionado, significativamente, com a incidência de alterações visuais de qualquer tipo.

Na Tanzânia, um estudo com 99 crianças com idades compreendidas entre os 5-18 anos, permitiu estabelecer uma relação entre o controlo glicémico e o aparecimento de complicações microvasculares da DM tipo 1. A prevalência de retinopatia e nefropatia foram determinadas através da fundoscopia e doseamentos da microalbuminúria, respectivamente. As crianças encontravam-se em tratamento com regime convencional de insulina e a duração média da diabetes, nestes doentes, foi de $4,76 \pm 3,58$ anos. Os resultados deste estudo permitiram verificar que todas as crianças apresentavam mau controlo glicémico, com excepção de uma que estava controlada ($HbA1C < 7,5\%$). A microalbuminúria estava presente em 29,3% e RD em 22,7% das crianças. Este estudo sublinha a dificuldade em atingir um controlo metabólico favorável, o que implica um maior número de esforços no

sentido de melhorar a qualidade dos cuidados de saúde nas crianças diabéticas tipo 1 que vivem nas regiões Africanas do sub-Sara (Majaliwa et al., 2007).

Em conclusão, e de acordo com dados sugeridos pela *American Diabetes Association* (1998), o controlo metabólico é fundamental de forma a prevenir o máximo de complicações decorrentes da DM tipo 1, nomeadamente os níveis de HbA1C, que devem ser controlados rigorosamente a cada 3 meses. Segundo os dados sugeridos pelo DCCT, é de salientar o benefício do tratamento intensivo da diabetes na medida em que, reduz o risco de aparecimento e evolução da RD, bem como de outras complicações associadas a esta patologia.

4.3.5 Genética

A DM tipo 1 pode estar associada a RD muito grave em alguns pacientes, enquanto outros evoluem por mais de 30 anos sem evidências de doença, independentemente do controlo metabólico, o que sugere a existência de uma predisposição genética associada.

A natureza genética da maior ou menor susceptibilidade para a retinopatia baseia-se em argumentos clínicos – estudos de gémeos e agregação familiar, em estudos imunogenéticos e na genética molecular. Na genética molecular estudam-se os polimorfismos dos genes implicados na RD. Actualmente, é consensual que há factores genéticos que contribuem para o aparecimento e progressão da retinopatia mas ainda não estão esclarecidos quais os genes envolvidos. Assim, diferentes polimorfismos de um gene podem conferir protecção ou agravamento da RD.

De forma a obtermos uma visão global dos principais genes implicados, no aparecimento da RD em diabéticos tipo 1, apresentamos uma tabela com os principais genes já identificados em vários estudos efectuados. Para a sua realização, procuramos restringir-

nos a estudos realizados na área da RD na DM tipo 1. Contudo a sua selecção foi por vezes difícil uma vez que muitos dos estudos encontrados referem-se tanto à DM tipo 1 como à tipo 2.

Genes implicados	Autor	Região	Tipo de estudo	n
EPO	Abhary et al. (2010)	Austrália	Caso-controlo	518 *
MnSOD	Kangas-Kontio et al. (2009)	Finlândia	Caso-controlo	755 *
VEGF	Abhary et al. (2009)	Austrália	Corte	554 *
	Churchill et al. (2008)	Reino Unido	Caso-controlo	106 *
	Nakanishi e Watanabe (2009)	Japão	Longitudinal	175
	Al-Kateb et al. (2007)	Canadá	Corte	1369
HLA DQB1	Khazaei et al. (2009)	Irão	Caso-controlo	42
174GG IL-6	Mysliwska et al. (2009)	Polónia	Caso-Controlo	210
MTHFR e MTRR	Wiltshire et al. (2008)	Nova Zelândia	Corte	480
SUMO4	Rudofsky et al. (2008)	Alemanha	Corte	223
RAGE	Lindholm et al. (2006)	Suécia	Caso-Controlo	867
GAD	Mimura et al. (2005)	EUA	Caso-controlo	67
VDR	Taverna et al. (2005)	França	Caso-controlo	508
eNOS	Taverna et al. (2005)	França	Caso-controlo	508
Apo CIII	Klein et al. (2005)	EUA	Corte	409

* Estudos referentes a uma população de diabéticos tipo 1 e tipo 2

TABELA 6 – Principais genes implicados na patogénese da RD na DM tipo 1, de acordo com o tipo de estudo.

Pela análise da tabela acima representada, podemos verificar que vários genes têm sido estudados ao longo dos últimos anos. Muitos dos estudos têm investigado o papel do VEGF – uma citocina multifuncional, que desempenha um papel importante na angiogénese e permeabilidade microvascular, sendo este um dos genes mais estudados pelos diferentes autores nos últimos anos. Assim, mais estudos genéticos são necessários de forma a identificar susceptibilidades genéticas associadas ao desenvolvimento da RD, de forma a adquirir melhores conhecimentos na patogénese desta complicação da diabetes. O efeito

funcional, de cada um dos genes implicados, poderá ser importante para a determinação do risco de doença, bem como identificar potenciais alvos terapêuticos no futuro.

4.3.6 Hipertensão arterial

Para além de outros factores, a HTA tem vindo a surgir como um importante factor de risco para a RD e para a sua evolução durante a vida adulta. A retinopatia e a nefropatia habitualmente co-existem nos diabéticos tipo 1. Porém, saber se a TA actua independentemente ou em associação com a nefropatia no desenvolvimento da RD, é ainda pouco claro.

É estimado que cerca de 30-75% das complicações da diabetes podem ser atribuídas à HTA, que é habitualmente duas vezes mais comum nos pacientes diabéticos. Uma vez que a hipertensão tem um grande contributo para o aumento da morbilidade e mortalidade na diabetes, torna-se fundamental o seu reconhecimento e tratamento precoce. Na diabetes tipo 1, a TA é habitualmente normal aquando da apresentação inicial da doença e, frequentemente, mantém-se assim durante os seus primeiros 5-10 anos. Na maioria da vezes, a HTA evolui concomitantemente com o aparecimento de doença renal e é caracterizada pela elevação de ambas as pressões sistólica e diastólica. Assim, torna-se fundamental o controlo da TA particularmente em doentes diabéticos, de forma a prevenir o aparecimento de complicações micro e macrovasculares (*American Diabetes Association, 1993*).

No WESDR XVII, referido anteriormente (Klein et al., 1998), verificou-se que a pressão diastólica foi um factor importante na evolução da RD e, a HTA um factor determinante na progressão para RDP. Foi constatado que, um aumento de 10 mmHg na pressão diastólica, desde o início do estudo até o *follow-up* de 4 anos, foi associado a um aumento em 35% de risco na evolução da RD ao fim dos 14 anos deste estudo.

Klein et al. (2010), num estudo realizado na região sul de Wisconsin e referido anteriormente, procuraram examinar a incidência cumulativa de 25 anos de alterações visuais e a sua relação com vários factores de risco. A incidência de alterações visuais, de qualquer tipo, foram relacionadas significativamente com a PA sistólica e diastólica elevadas ($p < 0,001$), hipertensão ($p < 0,001$) e proteinúria maciça ($p < 0,001$), ao início.

Na Suécia, um estudo já referido anteriormente, (Lövestam-Adrian et al., 2001) ($n=452$) mostrou que a pressão diastólica encontrava-se claramente associada com a incidência de todos os tipos de retinopatia, ao contrário da pressão sistólica que apenas apresentava uma associação borderline.

Em Edinburg (Reino Unido), um estudo permitiu analisar diferentes factores que influenciam o desenvolvimento de RD em pacientes com DM tipo 1. Este incluiu uma amostra total de 194 pacientes diabéticos tipo 1, com diagnóstico antes dos 35 anos e em tratamento com insulina. Os resultados apresentados não mostraram diferenças na prevalência da HTA sistólica ou diastólica nos pacientes dos grupos A, B e C (A- pacientes com RD formas leves, B- RD severa e C- RD sem nefropatia associada). A prevalência no grupo D (RD severa e nefropatia associada) era significativamente superior quando comparada com a dos restantes grupos (A, B e C) (Gray et al., 1982).

Na Austrália, foram avaliados 1869 pacientes com DM tipo 1 tendo em conta a idade média (13,4 anos), duração média da doença (4,9 anos) e taxa de excreção média da albumina (4,4 ug/min). No geral, 36% dos doentes desenvolveram RD. No grupo livre de retinopatia, o aumento da pressão sistólica e diastólica foram determinantes para o desenvolvimento da RD, após ajustamentos para taxa de excreção da albumina, HbA1C, duração da diabetes, idade e peso (Gallego et al., 2008).

Em resumo, parece haver evidências que justificam a instituição de um controlo rigoroso da TA nestes doentes. Daqui se infere o papel que tem o próprio doente na

cooperação terapêutica, e o seu médico de família na motivação do doente. Um doente informado e colaborante é um factor muito importante no sucesso da terapêutica.

4.3.7 Obesidade

Uma vez que o excesso de peso está a tornar-se cada vez mais prevalente na sociedade actual, e pelo facto de poder ser modificado através da intervenção no estilo de vida, parece apropriado estudar o impacto da obesidade no desenvolvimento de complicações microvasculares da DM tipo 1.

Com o objectivo de investigar uma possível associação do IMC com a RD e neuropatia em diabéticos tipo 1, foram estudados 592 diabéticos sem nefropatia. A idade média dos pacientes foi de 41 ± 12 anos, a duração média da diabetes de 19 ± 11 anos e os valores médios de HbA1C de $7,9 \pm 1,1\%$. Os pacientes foram subdivididos de acordo com o IMC: 314 com IMC inferior a 25 kg/m^2 e, 278 com IMC superior a 25 kg/m^2 . A HTA (TA > 130/85 mm/hg) encontrava-se presente em 40%, RD em 53% e neuropatia em 43% dos pacientes. Da análise dos resultados deste estudo, verificou-se que tanto a retinopatia como a neuropatia são mais prevalentes em doentes obesos (IMC > 25 kg/m^2) com DM tipo 1. O IMC mostrou uma forte correlação com a PA, perfil lipídico, a gravidade da retinopatia e neuropatia (Block et al., 2005).

Kilpatrick et al. (2007), num estudo com 1441 indivíduos com DM tipo 1 que participaram num *follow-up* de 9 anos foram divididos em 2 grupos: um grupo a fazer tratamento intensivo (n=711) e outro a fazer tratamento convencional (n=730). Os critérios de síndrome metabólico foram definidos de acordo com o IDF - *International Diabetes Federation*. O critério de obesidade central é essencial para o diagnóstico e é definido de acordo com o perímetro da cintura ≥ 94 cm (homem) e ≥ 80 cm (mulher) e/ou IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Para além do perímetro da cintura, outros 2 critérios devem estar presentes:

triglicerídeos $>1,7$ mmol/l, níveis colesterol HDL $<1,03$ mmol/l (homens) e $<1,29$ mmol/l (mulher), PA sistólica ≥ 130 mmHg e PA diastólica ≥ 85 mmHg, glicémia plasmática $> 5,6$ mmol/l. Dos resultados obtidos, 291 pacientes apresentavam síndrome metabólico ao diagnóstico enquanto 1046 não apresentavam. A prevalência do referido síndrome aumentou em ambos os grupos a fazer tratamento intensivo e convencional. A prevalência de um IMC superior a 25kg/m^2 foi de 25,6%, no grupo a fazer tratamento intensivo, e 27,9% no grupo a fazer tratamento convencional. Este estudo mostrou que, os pacientes do DCCT com níveis altos de insulino-resistência ao diagnóstico, encontravam-se em maior risco de desenvolver complicações macro e micro-vasculares da diabetes tipo 1 (no qual se insere a RD), independentemente do grupo de tratamento.

Assim, o IMC não é considerado um factor independente mas pode, no entanto, ser um importante factor na cascata que leva à insulino-resistência e ao desenvolvimento de complicações crónicas da diabetes.

4.3.8 Tabaco

Benowitz (1999), num estudo baseado na biologia da dependência da nicotina, refere que fumar induz a libertação de tromboxano B, vasoconstrição e elevação da TA. Compreender os efeitos aditivos do tabaco não tem sido tarefa fácil nos últimos anos, mas sabe-se que diversos factores têm sido implicados como: idade, sexo, genética, doença psiquiátrica, abuso de substâncias, entre outros.

Num estudo caso/controlo (Muhlhouse et al., 1986), foram comparados 192 pacientes diabéticos tipo 1 fumadores com 192 pacientes não-fumadores. A idade média dos pacientes foi de 32 anos e a duração média da diabetes de 14 anos. Foi encontrada macroproteinúria em 19,3% dos fumadores e em 8,3% dos não-fumadores ($p<0,001$). A RDP encontrava-se presente em 12,5% dos fumadores e em 6,8% dos não-fumadores ($p<0,025$). O

referido estudo mostrou que, após um período de duração da diabetes de 14 anos, a macroproteinúria e a RDP eram duas vezes mais frequentes em pacientes diabéticos tipo 1 fumadores do que nos não fumadores. Assim, o tabaco aparenta ser um importante factor de risco para a evolução de microangiopatia na DM tipo 1, segundo os resultados apresentados neste estudo.

Uma amostra randomizada de 3250 pacientes, e com idades compreendidas entre os 15-60 anos com DM tipo 1, foi examinada em 31 centros europeus, integrados no EURODIAB IDDM *Complications Study* (Chatuverdi et al., 1995). A DMID foi definida como diabetes diagnosticada antes dos 36 anos e a necessitar de insulino-terapia no primeiro ano de diagnóstico. Os participantes preencheram um questionário, realizaram fotografias retinianas e realizaram colheita da urina das 24 horas. Os níveis de HbA1C, hipoglicémia, episódios de cetoacidose, excreção urinária de albumina e retinopatia foram comparadas com os hábitos tabágicos dos pacientes envolvidos no referente estudo. A prevalência de fumadores foi de 35% nos homens e 29% nas mulheres. Os fumadores apresentavam-se com piores controlos glicémicos ($p < 0,0001$), e os indivíduos do sexo masculino, eram mais susceptíveis de apresentar episódios de cetoacidose quando comparados com homens não fumadores. Ex-fumadores quando comparados com não fumadores, apresentaram controlos glicémicos equivalentes mas com mais episódios de hipoglicémia ($p < 0,01$). Os fumadores apresentaram prevalências mais altas de microalbuminúria e retinopatia do que os não fumadores. Ex-fumadores apresentaram maior prevalência de macroalbuminúria e RDP do que os não fumadores, mas ambos apresentaram prevalências de microalbuminúria semelhantes. Este estudo permitiu tirar algumas conclusões: o tabaco está associado a um pior controlo glicémico e a um aumento da prevalência de complicações microvasculares, quando comparado com não fumadores. Por outro lado, ex-fumadores podem alcançar controlos glicémicos equivalentes e apresentar complicações semelhantes aos indivíduos não

fumadores. Assim, torna-se fundamental intervir neste campo, de forma a reduzir as altas taxas de fumadores nos indivíduos com DM tipo 1.

Uma amostra de 181 diabéticos com RD foi estatisticamente investigada, de forma a estabelecer uma relação entre o tabaco e a presença de RDP. Os pacientes foram observados, realizada história clínica detalhada e efectuada uma angiografia fluoresceínica durante um período de *follow-up* de 21 meses. A amostra consistia em 97 pacientes com RDNP e 84 com RDP. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que foi estabelecida uma relação significativa ($p < 0,02$) entre o número de pacientes com RDP e o consumo de tabaco. Verificou-se também que, foi estabelecida uma tendência significativa entre a proporção de pacientes fumadores com RDP e a duração da diabetes ($p < 0,001$). A análise destes resultados, vem mostrar que uma deterioração de RDNP para RDP, resultam de uma combinação entre a duração da doença e a exposição ao tabaco (Paetkau et al., 1997).

Em conclusão, podemos verificar que o papel do tabaco como factor de risco no desenvolvimento e progressão da RD é ainda incerto. Porém, e sabendo que o tabaco apresenta vários efeitos de índole cardiovascular, o papel da prevenção assume cada vez mais uma atitude a ter em consideração, particularmente nos pacientes com DM.

4.3.9 Gravidez

Diversos trabalhos têm indicado que a gravidez pode de maneira adversa afectar o curso da RD. Vários factores de risco têm sido implicados no agravamento desta patologia como: a própria gravidez, duração da diabetes, aumento dos níveis de HbA1C, rápida normalização dos níveis de glicose sanguínea, HTA, doença renal e o grau da RD no início da gravidez.

Um estudo conduzido pelo DCCT (*The DCCT Research Group, 2000*), procurou estabelecer os efeitos da gravidez no desenvolvimento e evolução da retinopatia e

microalbuminúria na diabetes tipo 1. Este concluiu que, a gravidez desempenha um papel importante no aumento do risco de RD. Foram seleccionadas mulheres, com idades compreendidas entre os 13-39 anos, e com diabetes tipo 1 desde os 1-15 anos. Foram realizadas fotografias do fundo ocular a cada 6 meses. Um total de 500 mulheres não engravidaram e 180 engravidaram, sendo estas distribuídas pelos grupos de tratamento intensivo (n=94) e convencional (n=86). Os resultados são representados na tabela abaixo.

	Não grávidas com agravamento da RD	Grávidas com agravamento da RD	P
Tratamento intensivo	23%	31%	<0,05
Tratamento convencional	31%	51%	<0,001

TABELA 7 – Comparação das incidências na evolução da RD entre mulheres grávidas e não grávidas.

The DCCT Research Group, 2000

Da análise dos resultados obtidos referentes à incidência de agravamento da RD na gravidez, conclui-se que o grupo com tratamento convencional é o que apresenta maior risco de agravamento da RD quando comparado com o grupo sob tratamento intensivo. De salientar que, mulheres diabéticas tipo 1 devem ser submetidas a controlo oftalmológico rigoroso no sentido de avaliar a evolução da RD durante a gravidez.

No Reino Unido (Arun e Taylor, 2008), um grupo de 59 mulheres com DM tipo 1 foram avaliadas com fotografias retinianas antes da gravidez e durante 5 anos após a gravidez. A duração média da diabetes foi de $14,4 \pm 8,2$ anos e a idade média no início da gravidez foi de $29,8 \pm 5,5$ anos. O valor médio de HbA1C foi de $8,2 \pm 2,0\%$ no período decorrido após a gravidez e de $8,6 \pm 1,5$ durante a gravidez. Inicialmente, 72,9% das doentes não apresentava RD. Apenas uma paciente teria recebido tratamento laser para maculopatia bilateral antes da

gravidez. Durante a gravidez, 4 efectuaram tratamento com laser sendo que, 3 desenvolveram edema macular e uma desenvolveu RDP. Outra paciente, desenvolveu RDNP bilateral moderada mas não necessitou de tratamento com laser. Nenhuma paciente com retina normal na avaliação inicial recebeu tratamento laser durante a gravidez. Das 43 pacientes sem retinopatia, 10 evoluíram para RDNP em 5 anos, contudo nenhuma veio a precisar de tratamento com laser. Em resumo, podemos concluir deste estudo que, a presença ou ausência de RD ao início foi considerado o único factor de risco significativo para evolução da doença ($p < 0,001$), e apesar de existir um risco significativo para o agravamento da RD durante a gravidez, este não se verificou após a gravidez.

Um estudo prospectivo foi realizado em Winsconsin (Klein et al., 1990) com o objectivo de determinar o efeito da gravidez na RD. Um grupo de pacientes com DMID foi seleccionado: um dos grupos consistia em 171 grávidas e o outro grupo de 289 não grávidas. As pacientes foram avaliadas na altura do estudo e novamente no período pós-parto. A gravidade da RD foi avaliada de acordo com fotografias do fundo ocular. Verificou-se que 19 grávidas e 37 não grávidas apresentavam evidências de RDP, em ambos os olhos, no primeiro estudo. Para cada um dos diferentes níveis de HbA1C, verificou-se que as grávidas apresentavam uma maior tendência para progressão da RD, quando comparadas com as não grávidas, concluindo-se que a gravidez e os níveis de glicémia estariam relacionados na evolução da RD ($p < 0,005$).

Um estudo realizado em Israel (Axer-Siegel et al., 1996), tinha como objectivo avaliar a incidência, prevalência, evolução e factores de risco associados à RD durante a gravidez. Uma amostra de 65 grávidas com DMID, e com idades compreendidas entre os 21-42 anos, foram avaliadas antes da gravidez, em cada trimestre durante a gravidez e 12 meses após o parto. O valor médio de HbA1C foi de 9,3% no período pré-concepcional, 8,2% no primeiro trimestre da gravidez, 7,3% no segundo trimestre e 7,1% no terceiro trimestre. A

progressão da RD verificou-se em 77,5% das pacientes que já teriam RD antes da concepção e a RDP ocorreu em 22,5% destas. Apenas em 26% das pacientes, que iniciaram a gravidez sem RD, foi observada alguma evolução da retinopatia. Verificou-se neste estudo, que as mulheres que apresentaram progressão da RD, apresentavam diabetes à mais tempo. Assim, mulheres com RD pré-existente estariam em maior risco de piorar a sua doença retiniana durante a gravidez.

Estudos recentes sobre os diferentes factores de risco implicados na evolução da RD durante a gravidez têm sido úteis, na medida em que os estudos mostram de uma forma quase consensual que existe um risco de progressão da RD durante este período de vida da mulher. Desta forma, estabeleceram-se critérios para um melhor controlo metabólico sob tratamento intensivo e uma vigilância oftalmológica mais apertada, especialmente quando já existem lesões de RD em pacientes grávidas com diabetes tipo 1.

4.3.10 Nefropatia

A Retinopatia e a Nefropatia constituem as complicações microvasculares mais frequentes nos pacientes com DMID. Vários trabalhos têm demonstrado uma correlação entre estas complicações, mostrando que a presença de retinopatia é um importante indicador para um aumento do risco de desenvolver nefropatia, com aumento da TA.

Um estudo populacional realizado na Dinamarca (Johansen et al., 1994), analisou uma população de 138 indivíduos com DMID e idades compreendidas entre os 25-34 anos, duração média da diabetes de 15 anos e com início da diabetes antes dos 30 anos. A avaliação da retinopatia baseou-se em fotografias do fundo ocular. Os resultados obtidos, mostraram que RD foi encontrada em 59% dos pacientes observados, sendo que 17% destes tinham RDP. Macroproteinúria apenas ocorreu após mais de 15 anos de duração da diabetes e foi notório um aumento significativo da frequência de qualquer tipo de retinopatia ($p < 0,01$), em

particular a RDP, com o aumento dos níveis de excreção urinária de albumina, conforme podemos verificar na tabela abaixo representada.

Taxa de excreção urinária de albumina	Qualquer tipo de RD	RDP
Normoalbuminúria (<20 µ/min)	51%	5,6%
Microalbuminúria (20-200 µ/min)	81%	37,5%
Macroalbuminúria (>200 µ/min)	100%	84,6%
TOTAL	59%	17%

TABELA 8 – Relação entre a taxa de excreção urinária de albumina e a RD.

Johansen et al., 1994

A presença de proteinúria inicial marcada, referido no WESDR XVII (Klein et al., 1998) anteriormente mencionado, foi associada a um aumento de 96% do risco de evolução para RDP e um aumento de 95% na incidência de edema macular. Contudo, após analisar a relação com outras variáveis como HTA e HbA1C, esta relação apenas permaneceu com o aumento do risco de desenvolver edema macular.

A RD e nefropatia são sem dúvida as complicações microvasculares mais frequentes na DM tipo 1 e parece haver evidências de que a retinopatia constitua um factor de risco de desenvolvimento de nefropatia. Por outro lado, a presença de nefropatia parece influenciar a gravidade de RD.

5. DISCUSSÃO

Os artigos escolhidos para a realização deste trabalho, variaram muito no que se refere ao tipo de estudo, à metodologia utilizada, bem como à forma de apresentação de resultados, o que tornou por vezes difícil a sua comparação. A avaliação da retinopatia foi, na maioria dos estudos, realizada com recurso a fotografias do fundo ocular. No entanto, um estudo utilizou apenas a fundoscopia (Nielsen, 1984) e outros, associaram a angiografia fluoresceínica à retinografia (Lund-Andersen et al.,1987). Alguns dos artigos seleccionados fazem referência à DM tipo 1 e tipo 2, dificultando o isolamento dos dados de interesse. Contudo, nestes casos procurou-se utilizar apenas a informação relativa à DM tipo 1, e quando tal não foi possível, fez-se referência a essa limitação.

Após consulta de diversos estudos, para a elaboração deste trabalho, concluí que existem grandes discrepâncias dos dados epidemiológicos pesquisados nas diferentes regiões do globo no que se refere à DM tipo 1. Os dados referidos, particularmente aqueles apresentados pelos estudos - EURODIAB e DIAMOND, referem valores de incidência elevados no Continente Europeu quando comparados com os restantes. A existência de factores ambientais, genéticos ou ambos, parecem estar na base destas diferenças. Outras exposições associadas ao estilo de vida, oferecem uma explicação potencialmente compreensível para os achados descritivos do progressivo aumento observado na maioria dos países ocidentalizados. Contudo, saber qual deles terá maior contribuição para esta diferença é ainda incerto e muitos estudos são controversos. A Europa é o continente que apresenta os dados mais completos e confiáveis, no que se refere à incidência da DM tipo 1. A maioria dos estudos nesta área são desenvolvidos nesta região, pelo que os seus dados são provavelmente mais fidedignos do que aqueles apresentados noutros continentes (ex. Continente Africano), em que apenas um pequeno número de países apresentam taxas publicadas disponíveis.

Dados sugeridos por Jerneld (1988), numa população de diabéticos tipo 2 com duração média da diabetes de 8,5 anos, referem uma prevalência de RD de 17%, RDP de 1,4% e 83% dos indivíduos apresentam-se sem retinopatia. Klein et al. (1984), também numa população de diabéticos tipo 2, registaram uma prevalência de RD de 29% em diabéticos com menos de 5 anos de evolução, e 78% com mais de 15 anos. Quanto à RDP, este mesmo estudo mostrou uma prevalência de 2% e de 15,5%, respectivamente para os dois grupos de duração da diabetes considerados. Tal permite verificar, comparando com os resultados obtidos no Quadro-Resumo 2, que a prevalência de RD e RDP é superior nos diabéticos tipo 1, quando ajustado para o mesmo tempo de duração da diabetes.

No que se refere à prevalência da RD na DM tipo 1, parece claro que esta encontra-se directamente relacionada com a duração da diabetes. Outros factores de risco, como o controlo metabólico e puberdade, têm apresentado uma forte relação com o aumento da prevalência desta patologia e muitos dos autores referem estudos que comprovam esta relação. A avaliação do papel da puberdade no aparecimento da RD, torna-se por vezes difícil, visto que esta fase de vida dos doentes, para além de associada a grandes alterações hormonais e metabólicas, é também acompanhada por variações psicológicas, comportamentais e de estilo de vida, que isoladamente ou em conjunto, contribuem para um maior descontrolo da glicémia, neste período. Assim, o papel da puberdade não se encontra ainda bem clarificado, pelo que mais estudos são necessários de forma a compreender melhor esta associação.

O aumento da incidência global da DM tipo 1, acarretará um aumento de complicações microvasculares em que se insere a RD, pelo que é fundamental em termos de saúde pública, uma monitorização contínua destes doentes, através da utilização de métodos padronizados, de forma a assegurar estratégias de prevenção e tratamento adequados.

6. CONCLUSÕES

1. Existem grandes discrepâncias dos dados epidemiológicos pesquisados nas diferentes regiões do globo no que se refere à DM tipo 1 - a incidência desta doença é superior no Continente Europeu, particularmente nos países nórdicos como a Finlândia (40/100 000/ano), Suécia (34/100 000/ano), Noruega (24/100 000/ano), entre outros, e menor nos países do sul do continente como a Itália (6,2 a 11,2/100 000/ano) - gradiente norte-sul, com a Sardenha a fugir à regra (38/100 000/ano).

Em Portugal, obtivemos dados de 16/100 000/ano no Algarve e 8/100 000/ano na Madeira. Países como a Venezuela (<1/100 000/ano) e a China (0,1/100 000/ano) apresentam as incidências mais baixas, nos artigos consultados.

A incidência de DM tipo 1 mostrou-se consistentemente superior no grupo etário mais jovem (10-14 anos) e na raça negra, contudo há estudos que mostram resultados contraditórios.

2. No que se refere à RD, grande parte dos estudos consultados são relativos aos EUA e ao Norte da Europa. Dados epidemiológicos relativos a Portugal, são ainda insuficientes e pouco seguros.
3. A RD é uma complicação comum à DM tipo 1 e tipo 2, contudo a incidência da mesma, e da forma proliferativa (RDP), são diferentes em ambos os tipos de diabetes mencionados.
4. A prevalência da RD e RDP é superior em doentes com DM tipo 1, quando ajustada para o mesmo tempo de duração da diabetes. Assim, a detecção precoce de RD em indivíduos diabéticos tipo 1 torna-se fundamental, de forma a instituir um tratamento

adequado, evitando assim a diminuição da acuidade visual e a sua evolução para a cegueira.

5. Diversos factores de risco têm sido implicados no aparecimento e progressão da RD em diabéticos tipo 1, tais como: sexo, raça, idade e duração da diabetes, controlo metabólico, gravidez, obesidade, tabaco, HTA, genética e nefropatia. Muitas vezes as conclusões sobre o papel desses factores de risco não são consensuais entre autores. Por outro lado, torna-se difícil avaliar isoladamente um factor porque muitos deles são inter-dependentes.
6. No que diz respeito ao sexo e à raça, os estudos apresentados mostram-se pouco consensuais e discordantes pelo que a sua relação com a RD é ainda incerta. Também a idade de diagnóstico, bem como o papel da puberdade, têm-se mostrado pouco consistentes.
7. A duração da diabetes, o mau controlo metabólico, gravidez, obesidade, tabaco e HTA (particularmente o aumento da PA diastólica), têm sido factores de risco implicados de forma consensual na grande maioria dos estudos apresentados, pelo que é fundamental uma avaliação cuidada destes factores e, se possível, a sua prevenção, uma vez que podem afectar de forma adversa o curso da RD.
8. Vários genes têm sido estudados ao longo dos últimos anos na RD e tem-se verificado que muitos dos estudos têm investigado genes ligados à produção do VEGF, sendo este um dos mais estudados pelos diferentes autores nos últimos anos. Contudo, o seu papel como factor de risco para a RD na DM tipo 1 é ainda incerto.

9. A presença de nefropatia parece influenciar a gravidade de RD.

10. A gravidez, especialmente nas mulheres já com lesões de RD, constitui um período em que existe um risco real de progressão da RD. Desta forma, é fundamental um melhor controlo metabólico e uma vigilância oftalmológica mais apertada.

11. A prevenção primária, desempenha um papel fundamental nos factores de risco modificáveis da RD - controlo metabólico, HTA, obesidade, tabaco, gravidez e nefropatia - uma vez que alguns destes mostram-se intimamente relacionados com a adopção de novos estilos de vida pelos indivíduos diabéticos. Factores de risco como o sexo, raça, genética, idade de diagnóstico e duração da diabetes, não são passíveis de controlo.

12. Segundo pude verificar pela consulta dos diversos artigos apresentados, por forma a otimizar recursos e, evitar avaliações desnecessárias aos doentes, a decisão da melhor altura para iniciar exames de rastreio da RD em indivíduos diabéticos tipo 1 tem sido alvo de constantes discussões. Tendo em conta que, a prevalência de RD aos 5 anos de duração de diabetes varia entre 4,6% e 17%, segundo os dados apresentados no Quadro-Resumo 2, um exame do fundo ocular sob midríase farmacológica deve ser incluído nas rotinas de avaliação destes diabéticos, até aos 5 anos de doença.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abhary S, Burdon KP, Casson RJ, Goggin M, Petrovsky NP, Craig JE. *Association between erythropoietin gene polymorphisms and diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol. 2010 Jan;128(1):102-6.
2. Abhary S, Burdon KP, Gupta A, Lake S, Selva D, Petrovsky N, Craig JE. *Common sequence variation in the VEGFA gene predicts risk of diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Dec;50(12):5552-8. Epub 2009 Jun 24.
3. Al-Kateb H, Mirea L, Xie X, Sun L, Liu M, Chen H, Bull SB, Boright AP, Paterson AD; DCCT/EDIC Research Group. *Multiple variants in vascular endothelial growth factor (VEGFA) are risk factors for time to severe retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC genetics study*. Diabetes. 2007 Aug;56(8):2161-8. Epub 2007 May 18.
4. American Academy of Pediatrics. *Screening for Retinopathy in the pediatric patients with type 1 diabetes mellitus*. Pediatrics 1998;101:313-314.
5. American Diabetes Association. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 1998;21 (suppl 1):523-531.
6. American Diabetes Association. *Treatment of hypertension in Diabetes*. Diabetes Care 1993;16:1394-1401.
7. António Castanheira Dinis - *Boas Práticas em Oftalmologia 2008 – Elementos Clínicos de Avaliação e Referenciação* - Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde / Comissão de Coordenação do Programa Nacional para a Saúde da Visão -Direcção-Geral da Saúde.
8. Arun CS, Taylor R. *Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes*. Diabetologia 2008;51(6):1041-5.
9. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen A, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, Yassur Y. *Diabetic retinopathy during pregnancy*. Ophthalmology 1996; 103:1815-1619.
10. Benowitz NL. *The biology of nicotine dependence: from the 1988 surgeon general's report to the present and into the future*. Nicotine & Tobacco Research 1999;1 suppl 2:51-59-63.
11. Block C, Leeuw I, Gaal L. *Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients*. Diabetes Care 2005;28:1649-1655.
12. 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.
13. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Martinucci MF, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherrubini for the RIDI study group. *Diabetes incidence in 0 to 14 year age group in Italy*. Diabetes Care 2004; 27: 2790-2796.
14. Chalew SA, Gomez R, Butter A, Hempe J, Compton T, Mercante D, Rao J, Vargas A: *Predictors of glycemetic control in children with type 1 diabetes: The importance of race*. J Diab Compl 2000; 14:71-77.
15. Chatuverdi N, Stephenson JM, Fuller JH. *The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study*. Diabetes Care 1995; 18(6):785-92.
16. Churchill AJ, Carter JG, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Brenchley PE, Ray DW. *VEGF polymorphisms are associated with severity of diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Aug;49(8):3611-6. Epub 2008 Apr 25.

17. Corrêa Z, Jr Eagle R. *Aspectos patológicos da retinopatia diabética*. Arq Bras Oftalmol. 2005;68(3):410-4.
18. Cumbie C.B., Hermayer L.K. *Current concepts in targeted therapies for the pathophysiology of diabetic microvascular complications*. Vasc Health Risk Manag 2007; 3(6)823-832.
19. Cunha-Vaz JG: Fisiopatologia. In: *Retinopatia Diabética*. J.G.Cunha-Vaz Ed.Coimbra: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 1992, pp.78-93.
20. Cunha-Vaz JG: Prevenção e terapêutica. In: *Retinopatia Diabética*. J.G.Cunha-Vaz Ed.Coimbra: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 1992, pp.95-175.
21. Cunha-Vaz JG. Clínica de la retinopatia diabética.In: *Retinopatia Diabética*. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmologia. Cunha-Vaz JG Ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmologia , 2006, pp.51-61.
22. Cunha-Vaz JG. Patogenia. In: *Retinopatia Diabética*. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmologia. Cunha-Vaz JG Ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmologia , 2006, pp.115-129.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) /Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) Research group. *Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)*. J Pediatr 2001;139:804-812.
24. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus*. Arch Ophthalmol 2008;126(12):1707-1715.
25. Donaghue KC, Fung ATW, Hing S, et al. *The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes microvascular complications in early and late adolescence*. Diabetes Care 1997;20:77-80.
26. Eden B, Klein K. *Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy*. Ophthalm Epidemiol 2007; 14:179-183.
27. Eehalt S, Blumenstock G,Willash AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. *Continuous rise in incidence of childhood type 1 diabetes in Germany*. Diary-study Group Baden-Wurtttemberg. Diabet Med 2008 ; 25(6):755-7.
28. Falck AAK, Kaar ML, Laatikainen. *Prevalence and risk factors of retinopathy in children with diabetes. A population-based study on Finnish children*. Acta Ophthalmol 1993; 71: 801-809.
29. Faria Abreu JR. Epidemiologia. In: *Retinopatia Diabética*. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmologia. Cunha-Vaz JG Ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmologia , 2006, pp.172-202.
30. Faria de Abreu, JR: Epidemiologia. In: *Retinopatia Diabética*. J.G.Cunha-Vaz Ed.Coimbra: Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 1992, pp.71-76.
31. Fernandez-vigo J, Sanchez MJ, Diaz RA, Barros J, Tome M, Bueno J. *The prevalence of diabetic retinopathy in Northwest Spain. An epidemiological study of diabetic retinopathy in Galicia I*. Acta Ophthalmol 1993;71:22-26.
32. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. *Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study*. BMJ 2008 ; 337: a918.
33. Gray RS , Starkey RI , Rainbow S , Kurtz AB , Abdel-Khalik A , Urbaniak S , Elton RA , Duncan LPJ , Clarke BF. *HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type 1 diabetes*. Br J Ophthalmol 1982; 66 : 280- 285.
34. GER – Grupo de Estudos de Retina e Grupo Português de Retina e Vítreo da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Dezembro 2009.

35. Henricsson M, Nilsson A, Groop L, Heijl A, Janzon L. *Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age of onset of the diabetes, treatment, duration and glycemc control*. Acta Ophthalmol Scand 1996;74:523-527.
36. Henricsson M, Nystrom L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M et col. *The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes. Results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. Diabetes Care 2003; 26:349-354.
37. Jarosz-Chobot P, Deja G, Polanska J. *Epidemiology of type 1 diabetes among Silesian children aged 0-14 years,1989-2005*. Acta Diabetol 2009 ; Jan 3150.
38. Jerneld B. *Prevalence of diabetic retinopathy. A population Study from Swedish island of Gotland*. Acta Ophthalmol 1988; Suppl.188:3-32.
39. Johansen J, Sjolie AK, Elbol P, Eshoj O. *The relation between retinopathy and albumin excretion rate in insulin-dependent diabetes mellitus. From the Funen County epidemiology of type 1 diabetes complications survey*. Acta Ophthalmol 1994; 72:347-351.
40. Kangas-Kontio T, Vavuli S, Kakko SJ, Penna J, Savolainen ER, Savolainen MJ, Liinamaa MJ. *Polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene but not of vascular endothelial growth factor gene is a risk factor for diabetic retinopathy*. Br J Ophthalmol. 2009 Oct;93(10):1401-6. Epub 2009 Jul 23.
41. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. *Sex difference in the incidence of insulin-dependent DM - An analysis of the recent epidemiological data. World health organization Diamond Project Group*. Diab Metabol Rev 1997; 13:275-291.
42. Karvonen M, Viik-KajanderM, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, for the Diabetes Mondiale (DIAMON) project group : *Incidence of Childhood type 1 diabetes worldwide*. Diabetes Care 2000; 23 : 1516-1526.
43. Khazae MH, Tavakol Afshari J, Khazae B, Daneshvar R, Akbarzadeh J, Khazae L, Ganjali R, Raygan F. *HLA-DQB1 subtypes predict diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus*. Eur J Ophthalmol. 2009 Jul-Aug;19(4):638-45.
44. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S. *Insulin resistance, the metabolic syndrome and complication risk in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2007; 30:707-712.
45. King H. *The epidemic of NIDDM: an epidemiological perspective*. Int Diab Fed Bull 19995; 40: 10-12.
46. Klein BE, Moss SE, Klein R. *Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy*. Diabetes Care 1990;13:34-40.
47. 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(10):1801-15.
48. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. *The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophtalmol 1984a;102:520-526.
49. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. *The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years*. Arch Ophtalmol 1984b;102:527-532
50. Klein R, Klein BEK, Moss SE. *Relation of glicemic control to diabetic microvascular complications in DM*. Ann Intern Med 1996;124:90-96.

51. Klein R, Lee Kristine E, Gangnon Ronald E, Klein B. *The 25-year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus – The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmology* 2010; 117:63-70.
52. Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'alessio DJ. *Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes*. *Arch Ophthalmol* 1997;115:351-356.
53. Klein R, Knudston M, Lee K, Gangnon R, Klein B. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII - The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. *Ophthalmology* 2008;115:1859-1868.
54. Klein R, Knudston M, Lee K, Gangnon R, Klein B. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII - The twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes*. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
55. Klein RL, McHenry MB, Lok KH, Hunter SJ, Le NA, Jenkins AJ, Zheng D, Semler A, Page G, Brown WV, Lyons TJ, Garvey WT; DCCT/EDIC Research Group. *Apolipoprotein C-III protein concentrations and gene polymorphisms in Type 1 diabetes: associations with microvascular disease complications in the DCCT/EDIC cohort*. *J Diabetes Complications*. 2005 Jan-Feb;19(1):18-25.
56. Kullberg C, Abrahamsson M, Arnqvist H, Finnstrom K and Ludvigsson J for the VISS Study Group. *Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with type 1 diabetes*. *Diab Med* 2002; 19: 924-931.
57. L'Esperance JR, James WA: *Diabetic Retinopathy. Clinical Evaluation and Management*. St Louis: The C.V.Mosby Company, 1938, pp.20-37.
58. Libman IM, Laporte RE: *Changing trends in epidemiology of type 1 diabetes mellitus through the world: How far have we come and where do we go from here*. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:119-121.
59. Likitmascul S ,Rawdaree P ,Deerochanawong C , Chetthakul T ,Kosachunhanun N ,Lelawatana R , Benjasuratwong Y , Wacharasindhu S , Ngarmuskos C , Suwanwalaikorn S , Bunnag P ,Plengvidhaya N , Krittiyawong S , Pratipanawatr T . *Thailand diabetes registry project ; type of diabetes , glycemic control and prevalence of microvascular complications in children and adolescents with diabetes*. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 (suppl1) : S10-16.
60. Lindholm E, Bakhtadze E, Sjögren M, Cilio CM, Agardh E, Groop L, Agardh CD. *The -374 T/A polymorphism in the gene encoding RAGE is associated with diabetic nephropathy and retinopathy in type 1 diabetic patients*. *Diabetologia* 2006 Nov;49(11):2745-55. Epub 2006 Sep 13.
61. Lipman TH , Jawad AF ,Murphy KM , Tuttle A , Thompson RL , Ratcliffe SJ , Katz LFL. *Incidence of type 1 diabetes is higher in black than white children from 1995 to 1999*. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2391-2395.
62. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. *The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990-1994*. *Diabetes Care* 2002; 25 :1969-1975.
63. Lobo da Fonseca, MC: *Contribuição para a caracterização das alterações da barreira hemato-retiniana interna nas fases precoces da retinopatia diabética*. Dissertação de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2001, pp.27-65.
64. Lövestam-Adrian M, Agardh C, Torffvit O, Agardh E. *Diabetic retinopathy, visual acuity and medical risk indicators. A continuous 10-year follow-up study in type 1 diabetic patients under routine care*. *J Diab Compl* 2001; 15: 287-294.

65. Lueder GT , Silverstein J , and section of ophthalmology and section on endocrinology, American association for pediatric ophthalmology and strabismus. *Screening for retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus*. Pediatrics 2005 ; 116: 270-273.
66. Lund-Andersen C, Frost-Larsen K, Starup K. *Natural history of diabetic retinopathy in insulin-dependent juvenile diabetics. A longitudinal study*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1987; 65(4):481-6.
67. Majaliwa ES , Munubhi E , Ramaiya K , Mpebeni R , Sanyiva A , Mohn A , Chiarelli F. *Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam , Tanzania – Diabetes Care 2007; 30 ;: 2187-2192.*
68. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, Vol S, Robert N, Reach G, Cahane M, Tichet J. *Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes attending summer camps in France*. Diab & Metabol 2007; 33:284-289.
69. Mehers KL and Gillespie KM. *The genetic basis for type 1 diabetes*. British Medical Bulletin 2008;88:115-129.
70. Mimura T, Funatsu H, Uchigata Y, Kitano S, Shimizu E, Amano S, Yamagami S, Noma H, Araie M, Hori S. *Glutamic acid decarboxylase autoantibody prevalence and association with HLA genotype in patients with younger-onset type 1 diabetes and proliferative diabetic retinopathy*. Ophthalmology. 2005 Nov;112(11):1904-9. Epub 2005 Sep 12.
71. Muhlhauser L, Sawicki P, Berger M. *Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative diabetic retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes*. Diabetologia 1986; 29:500-502.
72. Mysliwska J, Zorena K, Myśliwiec M, Malinowska E, Raczyńska K, Balcerska A. *The -174GG interleukin-6 genotype is protective from retinopathy and nephropathy in juvenile onset type 1 diabetes mellitus*. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):341-5.
73. Nakanishi K, Watanabe C. *Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor gene intron 2 are markers for early progression of diabetic retinopathy in Japanese with type 1 diabetes*. Clin Chim Acta. 2009 Apr;402(1-2):171-5.
74. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years duration: The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005)*. Arch Intern Med 2009; 169(14):1307-16.
75. Nielsen NV. *Diabetic retinopathy I. The course of retinopathy in insulin-treated diabetics. A one year epidemiological cohort study of diabetes mellitus. The island of Falster, Denmark*. Acta Ophthalmol (Copenh)1984 ; 62(2).256-65.
76. Paetkau ME, Boyd TAS, Winship B, Grace M (1997) *Cigarette smoking and diabetic retinopathy*. Diabetes 1997; 26:46-49.
77. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. *Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study*. Lancet 2009; 373:2027-33.
78. Pishdad GR. *Low incidence of type 1 diabetes in Iran*. Diabetes Care 2005;28:927-928.
79. *Rastreio de retinopatia diabética no concelho do Cartaxo*. APDP (Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal),1991.
80. Roy M, Affouf M. *Six-year progression of retinopathy and associated risk factors in african american patients with type 1 diabetes mellitus - The New Jersey 725*. Arch Ophthalmol 2006;124:1297-1306.

81. Roy M, Klein R, O'Colmain B, Klein B, Moss S, Kempen J. *The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States*. Arch Ophthalmol 2004;122:546-551.
82. Rudofsky G Jr, Schlotterer A, Humpert PM, Tafel J, Morcos M, Nawroth PP, Bierhaus A, Hamann A. *M55V polymorphism in the SUMO4 gene is associated with a reduced prevalence of diabetic retinopathy in patients with Type 1 diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008 Jan;116(1):14-7. Epub 2007 Oct 9.
83. Skrivarhaug T, Fosmark D, Stene L, Bangstad H, Sandvik L, Hanssen K, Joner G. *Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study*. Diabetologia 2006; 49:281-2290.
84. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. *Worldwide childhood type 1 diabetes incidence –what can we learn from epidemiology?* Pediatr Diab 2007; 8 suppl 6:6-14.
85. Taverna MJ, Elgrably F, Selmi H, Selam JL, Slama G. *The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy*. Nitric Oxide. 2005 Aug;13(1):88-92.
86. Taverna MJ, Selam JL, Slama G. *Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug;90(8):4803-8. Epub 2005 May 17.
87. The Diabetes Control and Complications Trial research Group. *Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial*. Diabetes Care 2000;23:1084-1091.
88. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in Diabetes Control and Complications Trial*. Ophthalmology 1995;102:647-661.
89. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial*. Arch Ophthalmol 1995;113:36-51.
90. The Diamond Project Group: *Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999*. Diabet Med 2006; 23:857-866.79.
91. Vehie K , Hamman RF , Lezzsote D , Norris JM , Klingensmith G , Bloch C , Rewers M , Dabellea D. *Increasing incidence of type 1 diabetes in 0-17 year-old Colorado youth*. Diabetes Care 2007 ; 30 : 503-509 .
92. WHO Study Group Diabetes Mellitus. *World Health Organization Technical Report*. Series 727. Geneva : World Health Organization, 1985.
93. Wiltshire EJ, Mohsin F, Chan A, Donaghue KC. *Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase gene polymorphisms and protection from microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes. 2008 Aug;9(4 Pt 2):348-53.
94. Zhang L, Krzentowsy G, Albert A, Lefebvre P. *Risk of developing retinopathy in diabetes control and complications trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control*. Diabetes Care 2001; 24:1275-1279.