

Achados moleculares da Retinopatia Diabética

Molecular findings of the Diabetic Retinopatia

Resultados moleculares de la Retinopatía Diabética

Maria Júlia Bento¹

Diego Andreazzi Duarte²

¹Acadêmica de Enfermagem do Centro Superior de Ensino e Pesquisa de Machado – CESEP.

²Enfermeiro. Doutorando em Clínica Médica - Laboratório de Fisiopatologia Renal e Complicações do Diabetes - UNICAMP, SP. Professor Convidado do Centro Superior de Ensino e Pesquisa de Machado.

RESUMO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação crônica da Diabetes Mellitus (DM). Atualmente estima-se que 7 a 8% da população mundial seja portadora dessa patologia, que se caracteriza por secreção anormal de insulina, níveis elevados de glicose sanguínea e uma variedade de complicações em órgãos alvos, tendo como principal a retinopatia. Dentre as causas das alterações anatômicas da retina, temos que patogênese bioquímica da RD é a anormalidade mais consistentemente ligada ao início das alterações microvasculares, onde quando interage com as alterações hemodinâmicas e endócrinas, levam a perda progressiva da visão por lesão das camadas da retina e recepção nervosa. Com objetivo de reconhecer a patogênese bioquímica e alterações microvasculares da Retinopatia Diabética, foi realizado um estudo descritivo de revisão bibliográfica por meio de pesquisa a bases de dados de artigos da literatura científica. Dentre os dados reconhecidos, a retinopatia diabética é uma grande complicação decorrente da DM não controlada, sendo necessária a ênfase no aspecto preventivo de perdas visuais, através do diagnóstico precoce, onde a presença de qualquer grau de RD, é crucial procurar obter o melhor controle possível da pressão arterial, glicemia e do perfil lipídico, além do tratamento oftalmológico específico.

Palavras-chave: Retinopatia diabética, Diabetes Mellitus, Patogênese.

ABSTRACT

The Diabetic Retinopathy (RD) is a chronic complication of Diabetes Mellitus (DM). Currently they is esteem that 7 the 8% of the world-wide population are carrying of this pathology, that if characterize for abnormal secretion of insulin, high levels of blood glucose and a variety of complications in white agencies, having as main the retinopathy. Amongst the causes of the anatomical alterations of the retina, we have that pathogeneses biochemist of the RD is the abnormality more consistently on to the beginning of the microvascular alterations, where when it interacts with the hemodynamic and endocrine alterations, they take the gradual loss of the vision for injury of the layers of the retina and nervous reception. With the objective of recognize the pathogenesis and microvascular alterations of Diabetic Retinopathy we performed a descriptive study of bibliographical revision by means of research the databases of articles of scientific literature. Amongst the recognized data, the diabetic retinopathy is a great decurrently complication of the not controlled DM, being necessary the emphasis in the preventive aspect of visual losses, through the precocious diagnosis, where the presence of any degree of RD, is crucial to look for to get optimum possible control of the arterial, glycemic pressure and of the lipídico profile, beyond the specific ophthalmologic treatment.

Keywords: Diabetic Retinopatia, Diabetes Mellitus, Patogenesis.

RESUMEN

La retinopatía diabética (RD) es una complicación crónica de la diabetes mellitus (DM). Actualmente se estima que el 7 el 8% de la población en todo el mundo son portadores de esta patología, que si caracterizan por la secreción anormal de insulina, los niveles altos de glucosa en sangre y una variedad de complicaciones en las agencias de blanco, que tiene como principal de la retinopatía. Entre las causas de las alteraciones anatómicas de la retina, tenemos que el bioquímico patogénesis de la RD es la anormalidad más consistente en el inicio de las alteraciones microvasculares, que al interactuar con las alteraciones hemodinámicas y endocrinas, se llevan a la pérdida gradual de la la visión de una lesión de las capas de la retina y la recepción nervioso. Con el objetivo de reconocer las patogêneses y alteraciones microvasculares de la retinopatía diabética se realizó un estudio descriptivo de revisión bibliográfica a través de la investigación las bases de datos de artículos de literatura científica. Entre los datos reconocidos, la retinopatía diabética es una complicación muy decurrently de la DM no controlados, siendo necesario el énfasis en el aspecto preventivo de la pérdida visual, a través del diagnóstico precoz, donde la presencia de algún grado de RD, es fundamental para buscar para conseguir un control óptimo posible de la presión arterial la glucemia y el perfil lipídico, más allá del tratamiento oftalmológico específico.

Palabras clave: Retinopatía Diabética, Diabetes Mellitus, Patogenese.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que 7,5% da população mundial sejam acometidas pela Diabetes Mellitus (DM). Unicamente no Continente Americano, no final da década de 90, o número de casos chegou a 30 milhões, o que representa mais de um quarto do total de pessoas portadoras em todo o mundo (IMESCH, et al., 1997).

No último Congresso da Associação Européia para o Estudo da Diabetes (EASD, 2011) foi divulgado pela Federação Internacional de Diabetes que atualmente no mundo 366 milhões de pessoas são acometidas pela diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

A DM é uma complexa doença metabólica que resulta de interações entre vários fatores genéticos e ambientais. A patologia caracteriza-se por secreção irregular de insulina, elevação dos níveis de glicose sanguínea e diversas complicações em órgãos essenciais para a manutenção vital, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia. A síndrome clínica avançada acomete hiperglicemia, doença microvascular, incluindo retina e rim, e neuropatia (ISHIBASHI; INOMATA, 1993).

Segundo HIRSCHI et al. (1997) e Polak et al. (1997), a Retinopatia Diabética (RD) é a principal causa de cegueira em americanos com idade entre 20 e 74 anos, sendo responsável por 12% de todos os casos de novos cegos em um ano. A prevalência da RD apresenta uma variação muito grande segundo a literatura, dependendo basicamente da população em estudo, variando de 18% a 40%. Calcula-se que 1 a 3% da população mundial esteja acometida pela doença. Aproximadamente 85% dos casos se manifestam após os 40 anos de idade, sendo apenas 5% abaixo dos 20 anos (IMESCH; BINDLEY; WALLOW, 1997).

No Brasil, as estatísticas são insuficientes, trabalhos publicados no VII Congresso de Prevenção da Cegueira mostraram uma prevalência de olhos cegos variando de 1,42 a 9,77% devido à RD (POLAK et al. 1997).

Há uma série de fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão da RD, alguns mais fortemente associados com a gravidade da retinopatia, outros menos (HIRSCHI; D'AMORE, 1997).

2. MÉTODOS

Com o objetivo de reconhecer a patogênese da retinopatia diabética, foi realizado um estudo descritivo e analítico de revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos indexados nas bases científicas: Bireme, LILACS, SciELO, PubMed e MEDLINE. O critério para a seleção foi baseado na relevância temática, onde foram utilizados os seguintes descritores: *retinopatia diabética, alterações microvasculares da retina, patogênese bioquímica*.

Após a pesquisa bibliográfica, os artigos foram analisados e divididos em três grupos: grupo relevante 1, selecionado para a fundamentação teórica básica e formado por artigos originais; grupo relevante 2, selecionados para a fundamentação teórica complementar e sem critério em específico; e grupo não relevante, excluído do estudo.

3. RESULTADOS

Para este estudo foi obtida a amostra de 58 (cinquenta e oito) artigos, dentre estes, foram selecionados 21 (vinte e um) artigos para fundamentação teórica básica (grupo relevante 1), sendo estes originais, e 19 (dezenove) artigos para fundamentação teórica complementar (grupo relevante 2), tratando-se de estudos originais e revisões bibliográficas. Somente 18 (dezoito) artigos foram descartados do estudo (grupo não relevante) pelo critério “relevância temática”.

Contudo, foi possível reconhecer a patogênese hemodinâmica e bioquímica relacionada ao desenvolvimento da retinopatia diabética.

4. DISCUSSÃO

A patogênese da RD envolve várias alterações anatômicas da retina que são reunidas em três diferentes categorias: bioquímicas, hemodinâmicas, endócrinas (HARRIS et al.,1992). Neste estudo iremos demonstra as duas principais categorias, hemodinâmicas e bioquímicas.

Alterações microvasculares na Retinopatia Diabética

A retina dos mamíferos é vascularizada, com isso, o suporte metabólico para a retina interna vem de redes vasculares arteríola-capilares e póscapilares, percorrendo toda a camada ganglionar e se estendendo até a camada plexiforme externa (SCHMECHEL; HEINRICH, 1993; GROSS et al., 1993).

Além da rede de vasos, a retina também possui mecanismo sustentação, compostas pelas células gliais ou fibras de Müller, que mentem o metabolismo homeostático dos neurônios da retina. Enquanto que, o suporte para a retina externa é mantido por difusão através dos vasos da coróide que estão próximos ao epitélio pigmentar da retina. Juntos, os vasos da retina e o epitélio pigmentar compõem a barreira hemato-retiniana (BHR). Esta barreira propicia mecanismos para controlar fluxo de líquidos e metabólitos, fazendo da retina neural um tecido privilegiado (SCHMECHEL; HEINRICH, 1993; GROSS et al., 1993).

Na retina de humanos e animais, a rede vascular é caracterizado por células endoteliais contínuas, não fenestradas, com junções intercelulares impermeáveis, que se formam a BHR. A conexão entre as células endoteliais forma uma barreira que permite ao

tecido criarem condições para manter a integridade funcional tissular, assim como ao endotélio capilar e epitélio pigmentar da retina. Entre estas conexões, possuem junções intercelulares que representam um microsistema de poro entre 9 a 11 nm que é responsável pelas trocas transcapilares de fluidos e outras moléculas hidrofílicas menores que 15Å. Dentre estas junções, podemos encontrar três tipos: as junções ou zonas de oclusão (tight junctions), as zonas de adesão e as junções gap. No entanto, entre as células endoteliais dos vasos da retina existem apenas tight junctions. No DM, frequentemente encontramos a ruptura destas junções, principalmente das tight junctions. (CRUICKSHANKS et al., 1993; GALL et al.,1997).

A ruptura destas junções, a chamada quebra da BHR, é considerada o indicador da RD e caracteriza uma série de complicações como, por exemplo, edema macular. Além disso, precede a neovascularização que pode levar à cegueira (WEIJERS; MERODE, 2001; SAVAGE et al., 1996).

Segundo Voutilainen-Kaunisto et al. (2001), nos capilares retinianos dos pacientes com DM, sob a luz da microscopia eletrônica, podemos observar inúmeras alterações, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Alterações da Retina ocorrentes na Retinopatia Diabética

a) inúmeros capilares com as junções interendoteliais abertas

b) aumento na vacuolização citoplasmática (aumento do transporte vesicular)

c) pericitos com alterações degenerativas

d) espessamento da membrana (lâmina) basal do capilar, um fenômeno que ocorre unânime e precocemente no DM

O espessamento, cuja causa ainda não foi elucidada, altera a função celular, a propagação de oxigênio e reduz o contato entre os pericitos e a célula endotelial, contribuindo para as alterações vasculares no DM (SAVAGE et al. 1996; VOUTILAINEN-KAUNISTO et al., 2001).

Outra alteração vascular da RD é a formação de fenestras nos vasos da retina. Esta alteração pode ocorrer tanto nos capilares quanto as vênulas, variam entre os diâmetros 50 e 60nm. O tecido na região dos vasos fenestrados encontra-se habitualmente atrófico. O fato é que os vasos retinianos de indivíduos normais apresentam conexões intercelulares compactas e não possuem células endoteliais fenestradas (CRUICKSHANKS, et al., 1993; GALL et al., 1997).

Em síntese, enquanto componente do sistema sensorial, retina possui uma importante funcionalidade para o corpo, a visão, e para esta atividade, a retina lança mão de diversos mecanismos, as quais são desempenhadas por suas dez camadas e um extraordinário sistema microvascular que em condições patológicas, no caso a RD, ocorre diversas alterações.

Alterações bioquímicas da Retinopatia Diabética

Via dos polióis

A via dos polióis é um importante mecanismo considerado crucial no aspecto patogênico, pois a captação de glicose independe da insulina no tecido retiniano. Com isso, os níveis de glicose na retina tecido permanecem em equilíbrio com a glicemia plasmática, e a quebra desse mecanismo homeostático ativa a via dos polióis, que atua na conversão de glicose em sorbitol, através da aldose redutase, e por sua vez sorbitol em frutose, pela ação da sorbitol desidrogenase (HARRIS et al.,1992; SAVAGE et al., 1996).

Em muitos tecidos, o acúmulo celular de sorbitol não surte efeitos adversos, no entanto, na retina, assim como nos tecidos renal e nervoso, o aumento da concentração citoplasmática de sorbitol resulta em efeitos na osmolaridade celular, levando a um aumento de influxo de líquido, alterações na permeabilidade da membrana e posterior início da patologia celular.

O acúmulo de sorbitol citoplasmático também está ligado à depleção de mioinositol. Esta via induz a redução do metabolismo do fosfoinositol e subsequente disfunção celular e lesões estrutural.

O mecanismo da via dos polióis pode levar ainda à diminuição da síntese de óxido nítrico, isso porque há depleção dos níveis de NADPH e NAD, o que conseqüentemente pode levar à vasoconstrição, redução do fluxo sanguíneo e lesão tissular (SAVAGE et al., 1996; LAAKSO,1999).

Estresse oxidativo

A depleção do NADPH, gerado pela via dos polióis, também está relacionada com o estresse oxidativo, isso porque o NADPH é importante na redução da glutatona, que está envolvido na eliminação de peróxido. Por sua vez com o NADPH reduzido, haverá o acúmulo de radicais livres, ocasionando o estresse oxidativo; fato que é cada vez mais implicado no desenvolvimento das complicações do DM (SAVAGE et al., 1996; LAAKSO,1999).

Glicação não-enzimática

A glicação não-enzimática é outro grande contribuinte para a patogênese das complicações do DM. Este processo se inicia com a hiperglicemia que leva à glicação de proteínas e lípidos, produzindo glicotoxinas e produtos finais de glicosilação avançada (PFGA) (SAVAGE et al., 1996; JANKA, 1989).

Nesse contexto, o acréscimo dos níveis dos PFGA é proporcional a progressão do DM, assim como a gravidade das complicações e estresse oxidativo. Os PFGA estão presentes nos tecidos e até mesmo no plasma sanguíneo. Esses produtos finais mantêm atividade por intermédio de receptores endoteliais, causando aumento da permeabilidade vascular e trombogenicidade, o que contribui para a progressão das complicações do DM como a RD (JANKA, 1989).

Diacilglicerol / proteína quinase C e a endotelina

Outros mecanismos que pode contribuir para a progressão do DM e patogênese da RD são as vias diacilglicerol/proteína quinase C e a endotelina, cuja ativação se dá no indivíduo diabético e estão envolvidas no controle do tônus vascular evoluindo para a perda da regulação vascular-hemodinâmica (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998).

Adesão de leucócitos

Apesar de não ser considerada uma doença inflamatória, tem sido evidenciado que a RD está associada a adesão de leucócitos com obstrução capilar, lesão precursora da neovascularização (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002; DYCK, 1993). Sabe-se ainda que os leucócitos têm participação ativa na oclusão da microcirculação retiniana, bem como na hipoperfusão e no extravasamento vascular. Essa atividade, especificamente com leucócitos polimorfonucleares, foi evidenciada tanto em modelos experimentais de diabetes quanto em humanos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002; DYCK, 1993; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998).

Miyamoto et al. (2011) ao realizar um estudo experimental com ratos diabéticos induzidos por Estreptozotocina, verificaram um aumento significativo dos leucócitos na retina no terceiro dia de diabetes, permanecendo elevados até o final do estudo, passado-se 4 semanas. Durante este período, eles observaram ainda um aumento da adesão dos polimorfonucleares ao endotélio associada com o acréscimo da permeabilidade capilar e

extravasamento de albumina, sugerindo a participação dos leucócitos na quebra da barreira hemato-retiniana.

Algumas condições do DM podem favorecer a adesão dos leucócitos aos capilares da barreira hemato-retiniana, um forte exemplo é a redução na pressão de perfusão decorrida dos estágios iniciais da patologia, assim como, à estenose vascular e edema do endotélio. Nestas circunstâncias, ocorre a liberação de fatores quimiotáticos e expressão de moléculas de adesão (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002).

São conhecidas duas classes de receptores endoteliais de leucócitos: as seletinas e as moléculas de adesão celular (MAC), (UKPDS, 1998). Dentre as seletinas, o subtipo E atua como receptor de adesão e expressa no endotélio em resposta à Interleucina-1 e ao fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (UKPDS, 1998; KLEIN et al., 1991). Há outro subtipo, seletinas P, que se aderem aos fagócitos e estão presentes nas plaquetas e células endoteliais. No que se refere aos MACs, que incluem os receptores da superfamília das imunoglobulinas (Ig), representados pelas moléculas de adesão intercelular 1 (MAI 1) e pelas moléculas de adesão vascular 1 (MAV 1), (UKPDS, 1998). Este conjunto de moléculas é expresso nos endotélios e interatuam com as β -integrinas, em especial CD11 e CD18, presentes nos leucócitos ativados que resultam na adesão e migração leucocitária (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002; DYCK et al., 1993; KLEIN, 1991).

Cavallo e Cols (1996) analisaram os vasos da coróide e da retina, e o resultado revelou altos níveis circulantes de TNF- α e oclusão endotelial em ambas no DM1, além disso, foi aumentada a expressão das MAI-1. O estudo pioneiro que investigou a localização das MAC-1 e das seletinas em indivíduos normais também usou vasos da coróide e da retina, e também observou aumento da imunoreatividade das MAC-1 em indivíduos diabéticos quando comparados aos controles normais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002).

Em tese, a obstrução vascular que leva à hipoperfusão tecidual e que caracteriza a retinopatia diabética possui mecanismos ainda desconhecidos.

Fator Vascular de Crescimento Endotelial (VEGF)

Os fatores de crescimento (GF) são proteínas capazes induzir mitose, além disso, podem induzir também quimiotaxia, síntese de matriz extracelular e diferenciação celular. Nesse sentido, inúmeros fatores celulares e moleculares interatuam com os fatores de crescimento (KLEIN et al., 1998).

As alterações bioquímicas e hemodinâmicas somadas levam à hipoperfusão retiniana, indução de anóxia e aumento da permeabilidade vascular. Quanto à hipóxia que sobrevém em algumas áreas da retina pode levar a estimulação ou facilitar a ação de fatores de crescimento, como o VEGF, que resultaram na angiogênese. *In vitro*, esse processo é auxiliado por produtos finais de glicosilação que estão implicados diretamente no aumento do RNA-m para VEGF (LAAKSO, 1999).

Observações clínicas e experimentais da RD mostram que os GF são responsáveis pela permeabilidade capilar e angiogênese aumentadas, característica da RD (HARRIS, 1992; MIKI et al., 2001). Tendo como base esses resultados, posteriormente, até meados da década de 60 o tratamento da RD consistia na interrupção a produção de hormônio de crescimento, com isso era realizada remoção da pituitária. O procedimento, presumivelmente, elevaria à diminuição do fator de crescimento insulínico (IGF-1), gerando assim a melhoria da patogênese da RD (KLEIN et al., 1998; HARRIS et al., 1992; MIKI et al., 2001).

Segundo a American Academy of Ophthalmology (2011), no processo de RD são produzidos inúmeros fatores de crescimento oculares pró-angiogênicos, envolvidos direta ou indiretamente na patogênese e progressão da RD, conforme demonstra na Figura 3.

Figura 1 – Fatores de crescimento pró-angiogênicos originários da Retinopatia Diabética

1) Fator de crescimento <i>insulina-like</i> 1 (IGF- 1)
2) Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), isoformas A e B
3) Fator de crescimento dos fibroblastos (FGF)
4) Fator vascular de crescimento endotelial (VEGF)

Em adição, as células endoteliais da retina possuem vários receptores para VEGF (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2011; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1998). Além disso, o conteúdo de VEGF no fluido vítreo/ocular é bem mais elevado em indivíduos com RD proliferativa do que em indivíduos com RD simples (KREISBERG, 1998; RAJALA et al., 2000). Em modelos experimentais de diabetes, a expressão do gene para VEGF, mostrou-se aumentada nas camadas ganglionar e nuclear interna da retina. Apesar da relação do VEGF com a RD, esse fator de crescimento é verificado bem antes do início do processo angiogênico decorrido na retinopatia. Outro fator marcante é a presença de receptores para VEGF na retina normal, sugerindo um papel importante esse fator de crescimento na função ocular normal (LAAKSO, 1999). Dentre os receptores do VEGF estão o VEGFR-1 e VEGFR-2. O VEGFR-1 parece mediar permeabilidade vascular, enquanto que VEGFR-2 parece estar envolvido em processos angiogênicos (SCHEMECHEL, 1993; WONG et al., 2002).

Além da angiogênese, os fatores de crescimento também exercem função no aumento da permeabilidade vascular. A hipótese é que o esse mecanismo se daria por fosforilação de proteínas encontradas nas junções de oclusão intercelular, *tight junctions*, especialmente ocludina e tirosina da zona de oclusão-1, ambas de essencial importância para o controle da permeabilidade vascular da BHR (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2011). Desta forma, temos a quebra da BHR, permitindo assim o extravasamento de moléculas para o espaço extravascular, o que leva a discussão

anterior, migração e adesão de leucócitos ao endotélio (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2011; MIKI et al., 2001; RAJALA, 2000).

Outro fator regulador do crescimento endotelial recém descoberto é o fator derivado do epitélio pigmentar (PDF), que parece estar envolvido na RD. Esse fator promove regulação angiogênica, uma vez que se encontra diminuído na RD proliferativa em presença de hipóxia (SHIMIZU et al., 2000).

Em resumo são inúmeras as propriedades que tornam o VEGF fundamental na RD, essas propriedades estão descritas na Figura 4.

Figura 2 – Atividade do Fator Vascular de Crescimento Endotelial na Retinopatia Diabética

1) O VEGF é responsável pela hiperpermeabilidade em microvasos, e induz a quebra da BHR, alteração funcional mais precoce observada na RD simples
2) Na presença de isquemia a produção do VEGF é aumentada e a neovascularização é quase sempre associada com hipoperfusão ou ausência de perfusão capilar
3) Em comparação a outros tecidos, o número de receptores para VEGF é extraordinariamente maior na retina, principalmente em resposta a hipóxia
4) O VEGF se distribui através da retina, sendo mais expresso na camada de fibras nervosas, principalmente nas proximidade do disco óptico, e em torno de grandes vasos (RAJALA <i>et al.</i> , 2000; AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2011).

Neovascularização da Retina

A neovascularização da retina na RD se dá por angiogênese que define-se pela formação de novos vasos sanguíneos a partir de estruturas vasculares preexistentes. Esse mecanismo está envolvido tanto em processos fisiológicos como em condições

patológicas, por exemplo, artrite reumatóide, psoríase, doença coronariana isquêmica, crescimento tumoral e RD (AWATA et al., 2002; MATSUBARA et al., 2000).

O processo angiogênico envolve uma sequência de eventos coordenados que são ativados por sinais biológicos e fatores mecânicos, tais como hipóxia e alterações de fluxo, pressão e formato da célula sanguínea (AWATA et al., 2002; IDF, 2011). Usualmente a retina de humanos não cresce após o nascimento, com isso, toda neovascularização pós-natal é decorrente de processos patológicos, surgindo apenas em consequência de doenças como o DM. Alguns estudos, utilizando modelo experimental de retinopatia diabética, têm demonstrado que os granulócitos podem induzir à obstrução vascular (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2002). Outro estudo demonstrou o aumento nos níveis circulantes de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) em indivíduos diabéticos. Estas fatores somados promovem na hipóxia tecidual, e por sua vez, a produção de fatores de crescimento e promovendo a angiogênese retiniana (WONG et al., 2002). Além dos fatores de crescimento, as citocinas inflamatórias que atuam no processo inflamatório, as interleucinas, o TNF- α e os interferons α e γ , também apresentam atividade próangiogênica (CHEIN et al., 1996).

Após a perda da BHR, os vasos neoformados não restituem a barreira, devido ao fato de perderem suas células murais, os pericitos, e tornando-se acelulares. Desta forma, pelo contrário, permitem o extravasamento de componentes séricos (HIRSCHI,1997; HARRIS et al., 1992). Além disso, a estrutura capilar da retina possui endotélio pouco espesso, o que os torna frágeis e fáceis de romper, causando hemorragia na cavidade vítrea.

Sumarizando, a patogênese da RD envolve várias alterações da retina, que quando somadas, apresentam inúmeras modificações morfoestruturais. Nesse contexto o padrão bioquímico se opõe como a mais consistente anomalia ligada ao início da RD.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RD constitui uma grande ameaça para a saúde do paciente com DM. Nesse contexto, grande desafio dos diabetologista é objetivado na obtenção do bom controle glicêmico e pressórico, que via de regra é obtido por uma minuciosa avaliação clínica e acompanhamento contínuo, assim como ações terapêuticas progressivas.

O desenvolvimento da RD é marcado por um longo e complicado processo caracterizado por sucessivas e complexas etapas que até o momento não foram completamente elucidadas. Espera-se que em um futuro próximo, possamos fazer uso de métodos mais especializados, que possibilitarão a atuação precoce e segura nos processos fisiopatológicos geradores de lesões oculares originárias do DM.

Dentre os dados reconhecidos, a retinopatia diabética é uma grande complicação decorrente da diabete mellitus não controlada, sendo necessária à ênfase no aspecto preventivo de perdas visuais, através do diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

1. IMESCH, P.D.; BINDLEY, C.D.; WALLOW, I.H.L. **Clinicopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities.** *Retina* 1997;17:321-9.
2. ISHIBASHI, T.; INOMATA, H. **Ultrastructure of retinal vessels in diabetic patients.** *Br J Ophthalmol* 1993;77:574-8.
3. HIRSCHI, K.K.; D'AMORE, P.A. **Control of angiogenesis by the pericyte: molecular mechanisms and significance.** *EXS* 1997;79:419-28.

4. POLAK, M.; NEWFIELD, R.S.; FIORETTO, P.; CZERNICHOW, P.; MARCHASE, R. **Pathophysiology of diabetes complications. Diabetologia** 1997;40:B65-7.
5. KLEIN, R.; KLEIN, BEK.; MOSS, S.E.; CRUICKHANKS, K.J. **The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR). XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology** 1998;105:1801-15.
6. SPARROW, J.M.; MCLEOD, B.K.; SMITH, T.D.W.; BIRK, M.K.; ROSENTHAL, A.R. **The prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy and their risk factors in the non-insulin-treated diabetic patients of an English town. Eye** 1993;7(Pt 1): 158-63.
7. HARRIS, M.I.; KLEIN, R.; WELBORN, T.A.; KNUIMAN, M.W. **Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. Diabetes Care** 1992;15:815-9.
8. KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; MOSS, S.E.; CRUIKSHANKS, K.J. **Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Intern Med** 1994;154:2169-78.
9. SHICHIRI, M.; KISHIKAWA, H.; OHKYBO, Y.; WAKE, N. **Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care** 2000;23:B21-9.
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendations 2002. **Diabetic nephropathy. Diabetes Care** 2002;25:S85-9.
11. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendations 2002. Implications of the United Kingdom **Prospective Diabetes Study. Diabetes Care** 2002;25:S28-32.

12. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendations 2002. **Implications of the Diabetes Control and Complications Trial.** Diabetes Care 2002;25:S25-7.
13. DYCK, P.J.; KRATZ, K.M.; KARNES, J.R.; LITCHY, W.J.; KLEIN, R.; PACH, J.M. **The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester diabetic neuropathy study.** Neurology 1993;43:817-24.
14. EL-ASRAR, A.M.; AL-RUBEAN, K.A.; AL-AMRO, S.A.; MOHARRAM, O.A.; KANGAVE, D. **Retinopathy as a predictor of other diabetic complications.** Int Ophthalmol 2001;24:1-11.
15. SCHMECHEL, H.; HEINRICH, U. **Retinopathy and nephropathy in 772 insulintreated diabetic patients in relation to the type of diabetes.** Diabete Metab 1993;19:138-42.
16. GROSS, J.L.; STEIN, A.C.R.; BECK, M.O.; FUCHS, S.C.; SILVEIRO, S.P.; AZEVEDO, M.J. **Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients.** Braz J Med Biol Res 1993;26:1269-78.
17. KLEIN, R.; MOSS, S.E.; KLEIN, B.E. **Is gross proteinúria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy?** Ophthalmology 1993;100:1140-6.
18. CRUICKSHANKS, K.J.; RITTER, L.L.; KLEIN, R.; MOSS, S.E. **The association of microalbuminúria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.** Ophthalmology 1993;100:862-7.
19. WEIJERS, R.N.M.; MERODE, G.G. **Retinopathy and microalbuminúria in type 2 diabetes: determinants and time-dependency of the association.** Eur J Intern Med 2001;12:28-34.

20. GALL, M.A.; HOUGAARD, P.; BORCH-JOHNSEN, K.; PARVING, H.H. **Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study.** *BMJ* 1997;314:783-8.
21. SAVAGE, S.; ESTACIO, R.O.; JEFFEERS, B.; SCHRIER, R.W. **Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM.** *Diabetes Care* 1996;19:1243-8.
22. VOUTILAINEN-KAUNISTO, R.M.; TERÄSVIRTA, M.E.; UUSITUPA, M.I.J.; NISKANEN, L.K. **Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in type 2 diabetic patients and control subjects 10-year follow-up from the diagnosis.** *J Diabetes Complications* 2001;15:24-33.
23. LAAKSO, M. **Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study.** *Circulation* 1999;99:461-2.
24. JANKA, H.U.; WARRAM, J.H.; RAND, L.I.; KROLEWSKI, A.S. **Risk factor for progression of background retinopathy in long-standing IDDM.** *Diabetes* 1989;39:460-4.
25. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. (UKPDS). **Tight blood pressure control and risk of macrovascular disease and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.** *BMJ* 1998;317:703-13.
26. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. (UKPDS). **Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39.** *BMJ* 1998;317:713-20.
27. KLEIN, B.E.; MOSS, S.E.; KLEIN, R.; SURAWICZ, T.A. **The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate.** *Ophthalmology* 1991;98:1261-5.

28. CHEW, E.Y.; KLEIN, M.L.; FERRIS, F.L.; REMALEY, N.A.; MURPHY, R.P.; CHANTRY, K. **Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22.** Arch Ophthalmol 1996;114:1079-84.
29. AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **Information statement: Eye care for people with diabetes mellitus** [online] [acessado em 25 de setembro de 2011]. Disponível em:
http://www.medem.com/search/article_display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch_typ=NAU_search.
30. MIKI, E.; LU, M.; LEE, E.T.; KEEN, H.; BENNETT, P.H.; RUSSEL, D. **The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.** Diabetologia 2001;44:S31-6.
31. KREISBERG, R.A. **Diabetic dyslipidemia.** Am J Cardiol 1998;82:67U-73.
32. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida.** American Diabetes Association. Diabetes Care 1998; 21:1551-9.
33. RAJALA, U.; PANJUNPÄÄ, H.; KOSKELA, P.; KEINÄNEN-KUIKAANNIEMI, S. **High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy.** Diabetes Care 2000;23:957-61.
34. SCHMECHEL, H.; HEINRICH, U. **Retinopathy and nephropathy in 772 insulintreated diabetic patients in relation to the type of diabetes.** Diabete Metab 1993;19:138-42.
35. WONG, T.Y.; CRUICKSHANK, K.J.; KLEIN, R.; KLEIN, B.E.; MOSS, S.E.; PALTA, M. **HLA-DR3 and DR-4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy.** Ophthalmology 2002;109:275-81.

36. SHIMIZU, H.; OHTANI, K.I.; TSUCHIYA, T.; SATO, N.; TANAKA, Y.; TAKAHASHI, H. **Aldose reductase mRNA expression is associated with rapid development of diabetic microangiopathy in japanese type 2 diabetic (T2DM) patients.** *Diabetes Nutrit Metab* 2000;13:75-9.
37. AWATA, T.; INOUE, K.; KURIHARA, S.; OHKUBO, T.; WATANABE, M.; INUKAI, K. **A common polymorphism in the 5'-intranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes.** *Diabetes* 2002; 51:1635-9.
38. MATSUBARA, Y.; MURATA, M.; MARUYAMA, T.; HANDA, M.; YAGAMATA, N.; WATANABE, G. **Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha-2beta1 integrin, a platelet receptor for collagenn.** *Blood* 2000;95:1560-4.
39. IDF, INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Types of diabetes.** EASD, 2011[online] [Acessado em 26 de setembro de 2011]. Disponível em <http://www.idf.org/types-diabetes>.
- 40 MIYAMOTO, M.; KOTANI, K.; OKADA, K.; FUJII, Y.; KONNO, K.; ISHIBASHI, S.; TANIGUCHI, N. **The correlation of common carotid arterial diameter with atherosclerosis and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Acta Diabetol.* 2011 Apr 29.

Recebido em: 02/10/2011

Aceito em: 26/10/2011

Endereço para contato: majuluca@ig.com.br ou diegoandreazzi@yahoo.com.br