

*Ticiano C. Rodrigues
Miriam Pecis
Mirela J. Azevedo
Jorge L. Gross*

*Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Endocrinologia
da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul e Serviço de
Endocrinologia do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, RS.*

RESUMO

A retinopatia e a nefropatia estão entre as mais prevalentes e incapacitantes complicações associadas a dano microvascular no diabetes melito (DM). A gravidade da hiperglicemia e a presença de hipertensão arterial sistêmica estão entre os principais fatores de risco para essas complicações. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) permitiu uma melhor compreensão dos padrões de variação da pressão arterial em pacientes diabéticos. Vêm-se acumulando evidências de que pacientes com DM podem apresentar padrões alterados da homeostase pressórica durante as 24h. Mesmo pequenas alterações da homeostase pressórica, freqüentemente vistas em pacientes normotensos na avaliação da pressão arterial por aferição em consultório, podem estar implicadas em aumento de risco de complicações microvasculares. Essas alterações pressóricas, associadas à hiperglicemia, podem produzir perda da auto-regulação dos vasos retinianos, acelerando ou agravando a retinopatia diabética. Provavelmente a MAPA poderá se tornar um instrumento útil de avaliação clínica em pacientes diabéticos normotensos, auxiliando no processo de identificação precoce do risco de desenvolvimento de complicações microangiopáticas. O objetivo desse artigo é fornecer uma revisão atualizada e orientada para a prática clínica sobre homeostase pressórica e DM. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:882-890**)

Descritores: Diabetes melito; Nefropatia diabética; Retinopatia diabética; Monitorização ambulatorial da pressão arterial

ABSTRACT

Blood Pressure Homeostasis and Microvascular Complications in Diabetic Patients.

The retinopathy and nephropathy are among the most prevalent and disabling complications associated to microvascular damage in diabetes mellitus. The severity of hyperglycaemia and the presence of arterial systemic hypertension are among the main risk factors for these complications. The ambulatory blood pressure provided a better understanding of patterns of blood pressure in diabetic patients. There is a growing number of evidence relating diabetic patients with abnormal 24h blood pressure patterns. Even subtle modifications of these patterns, frequently shown by patients diagnosed as normotensives in office blood pressure measurements, may be implicated in an increased risk of microvascular complications. Hyperglycaemia and these abnormal pressure patterns appear to have a synergistic effect on promoting and aggravating diabetic retinopathy. Impairment of the normal retinal autoregulation is one of the implicated physiopathological mechanisms. Probably, ABP may be useful in predicting an increased risk of microvascular complications on diabetic normotensive patients. The objective of this paper is to provide an updated and clinically oriented review in blood pressure homeostasis and diabetes mellitus. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:882-890**)

*Recebido em 16/02/05
Revisado em 01/08/05
Aceito em 15/08/05*

Keywords: Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Diabetic retinopathy; Ambulatory blood pressure

O DIABETE MELITO (DM) é uma doença crônica que pode determinar o aparecimento de complicações macrovasculares (aterosclerose acelerada), microvasculares e as relacionadas ao sistema nervoso periférico. Em um estudo transversal em pacientes oriundos de 3 centros médicos do Rio Grande do Sul (1), observou-se uma prevalência de aproximadamente 35% de cardiopatia isquêmica e de doença vascular periférica. Entre as complicações microvasculares, 37% dos pacientes tinham nefropatia diabética (ND) e 48% retinopatia diabética (RD). A neuropatia diabética estava presente em 36% dos pacientes.

A ND e a RD são complicações microvasculares importantes, tanto pela elevada prevalência como também pela potencial morbidade.

A ND é responsável por 40% dos novos casos de insuficiência renal terminal nos Estados Unidos (2) e está associada a aumento na mortalidade cardiovascular (3). No Rio Grande do Sul, 26% dos casos admitidos em programas de diálise têm a doença renal atribuída ao DM (4). Aproximadamente 40% dos pacientes com diabete melito tipo 1 (DM 1) ou diabete melito tipo 2 (DM 2) desenvolvem ND (2). A ND tem sido classificada de acordo com os níveis de excreção urinária de albumina (EUA) em microalbuminúria ou nefropatia incipiente (EUA de 20µg/min a 199µg/min) e macroalbuminúria ou nefropatia clínica (EUA ≥ 200µg/min). Embora a microalbuminúria seja considerada um fator de risco para a nefropatia clínica, até 30% dos pacientes pode regredir para a normoalbuminúria e apenas 30-45% dos pacientes com microalbuminúria progride para a nefropatia clínica em 10 anos (5).

A RD é a causa mais freqüente de novos casos de perda visual entre adultos dos 20 aos 74 anos de idade. Durante as duas primeiras décadas após o diagnóstico de DM, quase todos os pacientes com DM 1 e aproximadamente 60% dos pacientes com DM 2 desenvolverão algum grau de RD (6). No Brasil, estima-se que a metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo esta responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho (7) e por 4,6% das deficiências visuais (8). A RD progride desde anormalidades não-proliferativas leves (caracterizadas por aumento da permeabilidade vascular), passando por formas não-proliferativas moderadas e graves (caracterizadas por estreitamento e oclusão vascular), até a forma proliferativa (RDP) (ca-

racterizada por crescimento de novos vasos sangüíneos na retina e superfície posterior do vítreo) (6).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares são a hiperglicemia sustentada e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (9,10). A dislipidemia, a presença de resistência insulínica e fatores genéticos podem também ter um papel determinante.

O tratamento dos múltiplos fatores de risco diminuiu a progressão das complicações microangiopáticas em uma coorte de pacientes diabéticos tipo 2 com microalbuminúria (11). Apesar desta multi-intervenção, uma proporção significativa destes pacientes ainda progride para estágios avançados. Portanto, outras estratégias de tratamento são ainda necessárias ou a intervenção deve ser realizada em estágios mais precoces da doença.

A HAS estabelecida é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão de complicações microvasculares. Estudos observacionais demonstraram que a HAS estava precocemente associada a essas complicações (12-16).

Recentemente, vêm-se acumulando evidências de que níveis ainda normais de pressão arterial (PA), mas no limite superior da normalidade, poderiam se constituir em fatores de risco para as complicações microangiopáticas. Portanto, a redução desses níveis elevados, porém normais, poderia evitar o desenvolvimento dessas complicações.

Este trabalho tem como objetivo revisar o papel da HAS no desenvolvimento das complicações microvasculares e a influência das alterações precoces da homeostase pressórica no desenvolvimento da ND e RD.

A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESTABELECIDADA E COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

Nefropatia diabética

Há uma estreita relação entre a presença de ND e HAS. Tradicionalmente, considera-se que a HAS seja secundária à presença de dano renal avançado. No entanto, a proporção de pacientes com HAS já é maior na fase de microalbuminúria, na qual não ocorre diminuição da função renal. Essa observação sugere que alterações da homeostase pressórica favorecem o desenvolvimento de microalbuminúria e que, posteriormente, ocorra um aumento progressivo dos níveis pressóricos em paralelo ao agravamento da lesão renal.

A prevalência de HAS essencial nos pacientes com DM 1 normoalbuminúricos é similar à da popu-

lação em geral (17). A microalbuminúria usualmente precede as elevações da PA. Quando há a presença de nefropatia clínica, a prevalência de HAS pode chegar até 85% (17). Em pacientes com DM 2, a prevalência de HAS essencial é maior e freqüentemente presente já ao diagnóstico do DM (18). Aos 45 anos de idade, 40% dos pacientes com DM 2 são hipertensos. Essa prevalência aumenta para 60% nos pacientes diabéticos com 75 anos de idade (19).

Os resultados do UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) apóiam a constatação de que o tratamento intensivo da HAS em pacientes com DM 2 e normoalbuminúria reduz o risco de desfechos microvasculares. Também nesse estudo, observou-se que para cada redução de 10mmHg na PA sistólica havia uma redução de 29% no risco de desenvolvimento de microalbuminúria (10).

Nos pacientes diabéticos microalbuminúricos, numerosos estudos têm demonstrado que o tratamento da HAS, independente do agente anti-hipertensivo usado, produz um efeito benéfico na albuminúria e na progressão para estágios mais avançados da ND (20). Já em pacientes proteinúricos, vários estudos têm demonstrado que o tratamento rigoroso da HAS reduz a albuminúria e a taxa de queda da filtração glomerular (21-23).

Reuniões de consenso (24) definiram os valores <130/80mmHg como níveis ideais de PA. Esses níveis devem ser atingidos em pacientes diabéticos em geral. Em pacientes diabéticos com proteinúria > 1g/dia e insuficiência renal (níveis de creatinina sérica maiores do que 1,2mg/dl em mulheres e maiores do que 1,4mg/dl em homens), níveis de PA < 125/75mmHg devem ser os objetivos terapêuticos (25).

Os valores < 130mmHg de PA sistólica foram definidos a partir do estudo ABCD (*The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial*) (26). Esse estudo avaliou 470 pacientes diabéticos hipertensos e evidenciou que níveis de PA sistólica de aproximadamente 130mmHg promoveram a estabilização da função renal e a redução de mortalidade. Os valores de PA diastólica < 80mmHg foram definidos a partir de estudos como o HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) (27), que avaliou 18.790 pacientes, dos quais 1.501 eram pacientes diabéticos, e demonstrou que valores de PA diastólica próximos a 80mmHg reduziram o risco de evento cardiovascular.

O bloqueio do sistema renina angiotensina (SRA) confere um benefício adicional na melhora da função renal, que parece ser independente da redução da PA (28). Recentemente, o uso de medicações que ao serem associadas promovem um duplo bloqueio do

SRA, parece ter um efeito nefroprotetor adicional, independente da PA, tanto em pacientes com DM 1 quanto em DM 2 (29,30).

Retinopatia diabética

Os maiores determinantes do início e progressão da RD são o tempo de duração do DM e o controle glicêmico mantido durante os anos de evolução da doença (9,31,32).

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de RD também têm sido identificados em estudos transversais e prospectivos: PA, EUA, fumo, dislipidemia, obesidade e níveis de peptídeo C (33-35).

A hipóxia tecidual, acompanhada da perda da auto-regulação dos vasos retinianos, é o fator desencadeante da RD. A hiperglicemia está associada a outros possíveis fatores causais como dano celular mediado por alterações no metabolismo da aldose-reductase, fatores vaso-proliferativos produzidos pela retina (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), hormônio de crescimento, anormalidades eritrocitárias, anormalidades plaquetárias e alterações da viscosidade sanguínea (8).

A HAS parece desempenhar um papel importante na patogênese da RD (36). Em pacientes portadores de DM existe hiperperusão do leito capilar em vários tecidos. O aumento da PA aumenta a pressão intraluminal, aumentando o extravasamento da rede vascular e favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio. Essas proteínas depositar-se-ão na membrana basal do capilar. Dessa forma, desenvolve-se um estado de dano vascular, de isquemia retiniana e, conseqüentemente, de aumento de risco para o aparecimento e progressão da RD (37).

Evidências de estudos epidemiológicos transversais e prospectivos demonstram que a elevação da PA tem um efeito agravante no desenvolvimento e na progressão da RD. A variabilidade dos resultados é grande: há estudos que mostram associação da PA sistólica no desenvolvimento da RD (15,38,39) e outros apenas associação com a PA diastólica (40-42). Esses vários desfechos podem estar relacionados às limitações e às imprecisões inerentes aos estudos transversais, incluindo vieses de seleção e a pressuposição de que a exposição do paciente à elevação da PA é constante (43).

O *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy* (WESDR) demonstrou que pacientes com DM iniciado após os 30 anos de idade tinham prevalência de RD de 17% na avaliação inicial e uma incidência de 25% após 10 anos (40). HAS foi relacionada com a duração do DM, nível de glico-hemo-

globina, presença de proteinúria e com o sexo masculino. Nesse mesmo estudo, após 14 anos de acompanhamento, foi estimado que a hipertensão arterial sistólica e que a hipertensão arterial diastólica estavam relacionadas com a progressão e a gravidade da RD e também com o desenvolvimento de RDP e edema macular.

Outro estudo prospectivo com duração de 4 anos (37) avaliou pacientes com DM 1 com 23 anos de duração de doença, e observou que valores de PA diastólica maiores ou iguais a 70mmHg já representavam risco de desenvolvimento de RD.

Outros autores também observaram que a PA diastólica seria um fator de risco para a RD em pacientes com DM 1, demonstrando que para cada aumento de 10mmHg na PA diastólica há um aumento de 24% no risco de progressão de RD. Nesse estudo não foi observado qualquer relação da PA sistólica com a RD (44).

Um estudo transversal realizado em pacientes com DM 2 (45) demonstrou que valores de PA sistólica maiores ou iguais a 140mmHg foram associados a maior prevalência e gravidade da RD, mesmo quando ajustados para duração do DM, controle metabólico e função renal.

O UKPDS (46) mostrou redução de complicações microvasculares com o tratamento intensivo da PA, havendo diminuição de 34% na progressão de RD e de 47% no risco de deteriorização visual.

O uso de lisinopril em pacientes com DM 1 normotensos (normoalbuminúricos ou microalbuminúricos) reduziu em 50% o risco de progressão de RD e em 80% o risco de desenvolvimento de RDP (47). Esses resultados foram atribuídos ao efeito inibitório sobre o SRA dos vasos retinianos, mas como houve uma redução de 3mmHg na PA sistólica, o efeito protetor do lisinopril poderia ser devido também a um efeito anti-hipertensivo em pacientes com HAS não diagnosticada. Neste mesmo sentido, estudos como HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*) (48) e ABCD (49) também incluíram RD entre seus desfechos secundários e não evidenciaram efeito benéfico dos inibidores da enzima conversora da angiotensina sobre o curso da RD.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Desde a década de 60, o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h (MAPA) tem se destacado como método de aferição da PA em tempo

integral e durante as atividades habituais do paciente (50). Em pacientes hipertensos não-diabéticos, a MAPA tem se mostrado superior à medida convencional da PA como fator preditor de doença cardiovascular (51,52).

Habitualmente, há uma variação da PA durante as 24h, caracterizada por valores mais baixos pela manhã, que se elevam progressivamente durante o dia, seguidos por uma queda durante a noite que persiste até as horas iniciais da manhã (53). Durante o sono, há bradicardia, redução do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica decorrentes da diminuição da atividade simpática, havendo conseqüente queda de 12 a 20% na PA. Essa redução da PA noturna, denominada descenso noturno, ocorre em pessoas dos 25 aos 64 anos de idade, independentemente do sexo (53) (figural).

O'Brien e cols. (54) introduziram a definição de ausência de descenso noturno da PA naqueles pacientes que não apresentavam uma redução na PA de, no mínimo, 10% entre os períodos de vigília e sono. Vários outros critérios têm sido empregados para definir a ausência do descenso noturno da PA. Os mais utilizados são a redução de pelo menos 10mmHg na PA sistólica e 5mmHg na PA diastólica (55,56), assim como uma redução de 10% na pressão arterial média (54). Outro critério proposto é o índice noite/dia para PA sistólica ou diastólica maior do que 0,9 (57).

Em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, alterações da homeostase pressórica são mais freqüentes do que em controles sem DM (58,59). Entre os pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, a prevalência da ausência do descenso noturno é de 39% (17). Nos pacientes com

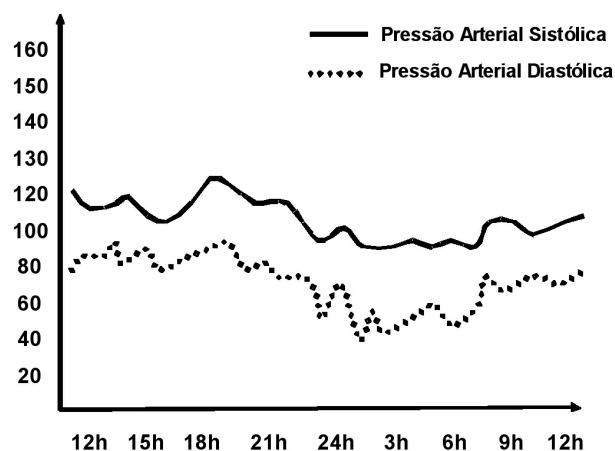


Figura 1. Perfil fisiológico da pressão arterial nas 24 horas aferida por monitorização ambulatorial contínua.

DM 1 e com ND, os valores aproximam-se de 70% (60), havendo um maior predomínio de ausência do descenso noturno sistólico (61). Nos pacientes com DM 2, a prevalência de ausência do descenso noturno é de aproximadamente 30% (62). A ausência do descenso noturno da PA está freqüentemente associada à neuropatia autonômica e a diferentes graus de ND (60,61,63-69).

Os mecanismos relacionados à ausência de descenso noturno em pacientes diabéticos não estão ainda bem definidos. Hiperfiltração glomerular, aumento do espaço extra-celular e predomínio da atividade simpática noturna são alguns mecanismos sugeridos (63,70). Em pacientes com ND mais avançada, sugere-se participação da retenção hídrica noturna pela reabsorção de edema periférico (71).

Em pacientes não diabéticos, vários estudos têm mostrado que a ausência do descenso noturno está associada com maior incidência, gravidade e progressão de lesões em órgãos-alvo, como nefropatia hipertensiva, retinopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda e doença cardiovascular (72-76). Entre os pacientes com DM, também há evidências de uma associação entre anormalidades da homeostase pressórica e complicações microvasculares (63,77).

Em pacientes DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, as alterações do ritmo circadiano da PA foram associadas a níveis mais elevados de EUA (63). Em pacientes com DM 1 e ND mais avançada, a ausência do descenso noturno da PA foi associada à perda da redução noturna da albuminúria, o que pode sugerir alterações em mecanismos da auto-regulação renal (78).

Em um estudo realizado por Mogensen e cols., foi observado que pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos possuíam valores de PA sistólica noturna e de PA sistólica de 24h mais elevados do que os controles sem DM. Nos pacientes diabéticos, maiores níveis de EUA, mesmo na faixa da normalidade, foram associados com níveis mais elevados de PA sistólica e de PA diastólica de 24h (79).

Poucos e contraditórios estudos avaliaram o papel das alterações da homeostase pressórica no desenvolvimento de complicações microangiopáticas em pacientes diabéticos. Um estudo prospectivo de 5 anos em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos avaliou a MAPA como preditor do desenvolvimento de microalbuminúria (80). Observou-se uma associação entre a PA diastólica noturna e a progressão para ND, além de uma correlação positiva entre as alterações pressóricas e a EUA. Recentemente, Lurbe e cols. estudaram 75 pacientes com DM 1

normotensos e normoalbuminúricos e observaram que os pacientes que apresentavam a ausência do descenso noturno da PA sistólica evoluíam mais freqüentemente para a microalbuminúria, concluindo que esse distúrbio da regulação pressórica precedeu a ND (81). A presença do descenso determinou um valor preditivo negativo de 91% para o desenvolvimento de microalbuminúria. Esse estudo é motivo de diversas críticas. O controle glicêmico inadequado compromete a validade externa do estudo (82) e o uso de intervalos fixos para definir os períodos de sono e vigília pode ter superestimado o número de pacientes com a ausência do descenso noturno da PA (83). Além disso, a avaliação inicial do índice da PA sistólica noite/dia foi igual entre os pacientes que evoluíram ou não para a microalbuminúria, sugerindo que a elevação da PA noturna ocorre em paralelo com a progressão da doença renal e não necessariamente prediz o seu desenvolvimento (20,83). Outra análise prospectiva de pacientes com DM 1 que avaliou a MAPA na transição de normoalbuminúria para microalbuminúria não constatou diferença entre os valores basais de PA. Apenas os níveis iniciais mais elevados de EUA foram preditivos de microalbuminúria (84).

Em relação à RD, as informações são ainda mais escassas. Há apenas um estudo que avaliou o uso da MAPA em pacientes com DM 1 normoalbuminúricos e normotensos com e sem RD. Nesse estudo foi observada uma associação entre níveis mais elevados de PA diastólica noturna e RD. Não havia diferença nos níveis de EUA entre os dois grupos. Esses dados sugerem haver associação entre alterações da homeostase pressórica e RD, independente da presença de doença renal (85).

CONCLUSÕES

Em pacientes com ND, seja incipiente ou clínica, o controle pressórico intensificado reduz a progressão da doença renal. O potencial das alterações da homeostase pressórica em normotensos diabéticos como preditoras de complicações vasculares ainda é pouco conhecido. Ainda não podemos afirmar que a ausência do descenso noturno da PA é preditor de microalbuminúria. Os achados sugerem que o aumento da PA ocorra em paralelo com a progressão da doença renal.

Mais estudos prospectivos são necessários para esclarecer o verdadeiro papel da ausência do descenso noturno da PA na evolução da ND. No momento, níveis mais elevados de EUA são os melhores marcadores de progressão para a microalbuminúria.

Em relação à RD, o controle pressórico intensivo em pacientes hipertensos reduz a incidência e a progressão de RD. Em pacientes normotensos, observou-se associação de níveis pressóricos mais elevados com RD. Estudos prospectivos são também necessários para avaliar essa associação e a progressão da RD em pacientes com pequenas elevações da PA ou com distúrbios da sua homeostase.

A utilização da MAPA como um método de avaliação clínica em pacientes diabéticos normoalbuminúricos é promissora. O uso da MAPA nesse grupo de pacientes poderá identificar precocemente indivíduos de risco para o desenvolvimento de complicações microangiopáticas. Esses poderiam se beneficiar do emprego de agentes anti-hipertensivos mesmo antes de ser identificado o aumento dos níveis de PA no consultório. No entanto, a adoção dessa conduta depende de mais estudos prospectivos que estabeleçam os critérios de normalidade das variações da PA durante as 24h em pacientes diabéticos e identifiquem faixas de maior risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares.

REFERÊNCIAS

1. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev Assoc Med Bras** 2004;50(3):263-7.
2. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27(suppl. 1):79-83.
3. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 2000;160:1093-100.
4. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. **J Diabetes Complications** 2000;14(5):266-71.
5. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes** 2000;49(9):1399-408.
6. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27(suppl. 1):84-7.
7. Boelter MC, Azevedo MJ, Gross JL, Lavinsky J. Risk factors for diabetic retinopathy. **Arq Bras Oftalmol** 2003;66:239-47.
8. Sonellino SMS, Moraes Silva MA. Diabetes, retinopatia diabética e cegueira. **J Bras Med** 1994;87:871-4.
9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. **BMJ** 2000;321(7258):412-9.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **BMJ** 1998;317(7160):703-13.
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2003;348:383-93.
12. Parving HH, Hommel E. High blood pressure is a major factor in progression of diabetic nephropathy. **J Diabet Complications** 1988;2(2):92-5.
13. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Christiansen JS, Oxenboll B, Svendsen PA. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. The effect of antihypertensive treatment. **Diabetes** 1983;suppl. 2:83-7.
14. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Mathiesen ER. Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. **Hypertension** 1985;6:118-20.
15. Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N, Ropilah AR, Zainal M, Ismail IS, et al. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics. **Diabetes Res Clin Pract** 1999;46(3):213-21.
16. Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Moss SE. The incidence of hypertension in insulin-dependent diabetes. **Arch Intern Med** 1996;156(6):622-7.
17. Norgaard K. Hypertension in insulin-dependent diabetes. **Dan Med Bull** 1996;43(1):21-38.
18. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. **J Hypertens** 1993;11(3):309-17.
19. Olivarius NF, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. **Diabetologia** 1993;36(10):1007-16.
20. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. **J Intern Med** 2003;254(1):45-66.
21. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. **Scand J Clin Lab Invest** 1976;36(4):383-8.
22. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. **Lancet** 1983;1(8335):1175-9.
23. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. **Diabetologia** 1994;37(5):511-6.

24. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA** **2003**;289:2560-72.
25. Petersen JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. **Ann Intern Med** **1995**;123:754-62.
26. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. **Diabetes Care** **2000**;23(suppl. 2):54-64.
27. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial: HOT Study Group. **Lancet** **1998**;353:1755-62.
28. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. **Circulation** **2002**;106(6):672-8.
29. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. **BMJ** **2000**;321:1440-4.
30. Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. **Curr Opin Nephrol Hypertens** **2004**;13:319-24.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet** **1998**;352(9131):837-53.
32. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. **Am J Epidemiol** **1984**;119(1):54-61.
33. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. **Diabetologia** **2001**;44(2):156-63.
34. Dowse GK, Humphrey AR, Collins VR, Plehwe W, Gareeboo H, Fareed D, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of Mauritius. **Am J Epidemiol** **1998**;147(5):448-57.
35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantray K, et al. 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(9):1079-84.
36. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. **Circulation** **1999**;99(4):461-2.
37. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. **Diabetes** **1989**;38(4):460-4.
38. Roy MS. Diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725: II. Risk factors. **Arch Ophthalmol** **2000**;118(1):105-15.
39. West KM, Erdreich LS, Stober JA. Absence of a relationship between smoking and diabetic microangiopathy. **Diabetes Care** **1980**;3(2):250-2.
40. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch Ophthalmol** **1984**;102(4):527-32.
41. Bhuripanyo P, Graisopa S, Suwanwatana C, Prasertkaew S, Kiatsayompoo S, Bhuripanyo K, et al. Vascular complications in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Srinagarind Hospital, Khon Kaen. **J Med Assoc Thai** **1992**;75(10):570-7.
42. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. **Am J Kidney Dis** **1998**;31(6):947-53.
43. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. **Am J Ophthalmol** **2001**;132(5):760-76.
44. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. **Am J Med** **1999**;107(1):45-51.
45. Cignarelli M, De Cicco ML, Damato A, Paternostro A, Pagliarini S, Santoro S, et al. High systolic blood pressure increases prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients. **Diabetes Care** **1992**;15(8):1002-8.
46. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. **BMJ** **1998**;317(7160):713-20.
47. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **Lancet** **1998**;351(9095):28-31.
48. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med** **2000**;342(3):145-53.
49. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW, Hiatt WR, Biggerstaff SL. Effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. **N Engl J Med** **1998**;338(10):645-52.
50. Kain HK, Hinman AT, Sokolow M. Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in hypertensive patients. I. Variability and correlation with "casual" pressures. **Circulation** **1964**;30:882-92.
51. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. **JAMA** **1999**;282(6):539-46.

52. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. **N Engl J Med** 2003;348(24):2407-15.
53. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. **J Hypertens** 1995;13(12):1377-90.
54. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. **Lancet** 1988;2(8607):397.
55. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. **Am J Hypertens** 1994;7(1):23-9.
56. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. **Blood Press Monit** 1997;2(6):339-45.
57. Hansen KW, Poulsen PL, Ebbelohj E, Mogensen CE. What is hypertension in diabetes? Ambulatory blood pressure in 137 normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetic Med** 2001;18:370-3.
58. Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic subjects. Dippers and non-dippers. **Diabetes Care** 1994;17(8):824-7.
59. Cohen CN, Filho FM, Gonçalves MF, Gomes MB. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. **Diabetes Res Clin Pract** 2001;53(2):85-90.
60. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. **Kidney Int** 1996;50(2):579-85.
61. Cohen CN, Albanesi FM, Gonçalves MF, Gomes MB. Microalbuminuria, high blood pressure burden, and nondipper phenomenon: an interaction in normotensive type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** 2001;24(4):790-1.
62. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. **Am J Hypertens** 1993;6(1):1-7.
63. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** 2000;23(7):989-93.
64. Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, Svendsen TL, Gall MA, Smidt UM, et al. On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. **Diabetes** 1995;44(7):783-9.
65. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. **Diabetologia** 1997;40(6):718-25.
66. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P, Rossing P, Smidt UM, Christensen NJ, et al. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabet Med** 1999;16(7):555-62.
67. Hansen KW, Mau Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE. Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1992;35(11):1074-9.
68. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1990;33(7):407-10.
69. Hansen KW, Schmitz A, Pedersen MM. Ambulatory blood pressure measurement in type 2 diabetic patients: methodological aspects. **Diabet Med** 1991;8(6):567-72.
70. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. **Diabetes Care** 1997;20(8):1329-33.
71. Mulec H, Blohme G, Kullenberg K, Nyberg G, Bjorck S. Latent over hydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1995;38(2):216-20.
72. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. **Circulation** 1990;81(2):528-36.
73. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. **Circulation** 1990;81(2):700-2.
74. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. **Circulation** 1993;88(3):986-92.
75. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. **Hypertension** 1994;24(6):793-801.
76. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. **Hypertension** 2000;36(5):894-900.
77. Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, et al. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. **Diabetes Care** 1991;14(8):707-11.
78. Parving HH, Kasstrup H, Smidt UM, Andersen AR, Feldt-Rasmussen B, Christiansen JS. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. **Diabetologia** 1984;27(6):547-52.
79. Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **J Intern Med** 1993;234(2):175-80.
80. Lengyel Z, Rosivall L, Nemeth C, Toth LK, Nagy V, Mihaly M, et al. Diurnal blood pressure pattern may predict the increase of urinary albumin excretion in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus patients. **Diabetes Res Clin Pract** 2003;62(3):159-67.
81. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. **N Engl J Med** 2002;347(11):797-805.

82. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. **N Engl J Med** 2003;348(3):260-4; author reply 260-4.
83. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. **N Engl J Med** 2003;348(3):260-4; author reply 260-4.
84. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. **Diabetes** 1994;43(10):1248-53.

85. Poulsen PL, Bek T, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. **Diabetologia** 1998; 41(1):105-10.

Endereço para correspondência

Jorge L. Gross
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 2101-8777
E-mail: jorgegross@terra.com.br