

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS NOS DISTURBIOS
DO METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO:
SÔBRE A RETINOPATIA DIABÉTICA;

Prof. H. K. MÜLLER *, G. MEYER-SCHWICKERACH ** e
U. DARDENNE ***, Bonn (Alemanha)

Entre os diferentes distúrbios que podem alterar a estrutura e a decomposição dos hidratos de carbono, a síndrome clínica do Diabetes Mellitus precisa ser mencionado em primeiro lugar. Este quadro clínico pela sua gênese certamente não é uniforme e mais do que isto tão polimorfo, que levou DOLGER (1952) a qualificá-lo de grande imitador e sucessor da lues.

Assim encontramos no olho as mais variadas alterações: a pele das pálpebras, a córnea, a íris, o cristalino, a retina e o nervo óptico podem sofrer alterações de diversas maneiras. Todas as partes do olho podem ser atingidas por alterações diabéticas do sistema nervoso central e periférico. Não será possível detalhar dentro de uma conferência todas as manifestações do DIABETE MELLITUS. Limitar-nos-emos pois às alterações da retina e procuraremos mostrar numa descrição sumária, quais os progressos feitos neste assunto, e também quais os problemas ainda não resolvidos. Limitando-nos somente a esta parte, é possível aprofundar-nos nestes problemas.

Deixando de lado as referências históricas sobre nosso tema, mencionaremos apenas o excelente trabalho de DUKE-ELDER.

* Diretor da Clínica Oftalmológica da Universidade de Bonn.

** Livre Docente da Clínica Oftalmológica da Universidade de Bonn.

*** Assistente da Clínica Oftalmológica da Universidade de Bonn.

Neste capítulo de DUKE-ELDER encontram-se expostos os conhecimentos de 15 anos atrás. Queremos resumir apenas os pontos mais essenciais.

1. A retinopatia diabética é tida por êstes autores como uma alteração da retina característica do Diabete Mélitus, pois que o quadro clínico se diferencia das retinopatias arterioesclerótica, hipertensiva e da senilidade, porque há casos, onde não se pode provar um aumento da pressão sanguínea, nem a arterio-esclerose e nenhuma disfunção renal.

Oposta à opinião dêstes autores havia uma outra, que salientava que a retinopatia diabética freqüentemente não possui um aspécto típico, de maneira que não existe uma relação entre a evolução do Diabete Mélitus e o grau das alterações retinianas, e que finalmente a constatação de que poderia existir uma retinopatia diabética sem alterações renais e sem arterioesclerose, não tinha sido ainda suficientemente provada.

DUKE-ELDER mesmo acreditava naquela época, que um fator provavelmente desenvolvido no metabolismo fosse responsável pelo quadro característico da retinopatia diabética, e que havia um segundo fator causador das alterações renais e arterioescleróticas do fundo. Conforme um ou outro desses fatores prevalecesse, desenvolver-se-ia o quadro do fundo, o qual é às vezes mais característico para o diabete, e outras para as alterações renais e arterioescleróticas.

2. A freqüência da ocorrência da retinopatia diabética é indicada por DUKE-ELDER de 2 a 30%, e êle acredita que as freqüências reduzidas se baseiam em estatísticas com um número relativamente elevado de jovens e que as freqüências maiores se baseiam em estatísticas com um número relativamente alto de diabéticos velhos.

Quando DUKE-ELDER escreveu isto, as retinopatias diabéticas eram quase exclusivamente observadas em pessoas mais velhas e êle cita somente da literatura mundial 7 exemplos com retinopatia, que tinham menos de 40 anos.

3. Não há uma relação segura entre a duração e a gravidade do diabete em relação ao aparecimento e a evolução da retinopa-

tia diabética, como também não existe nenhuma dependência do controle no distúrbio do metabolismo pela Insulina e pela dieta. Nos últimos 15 anos que decorreram desde aquela apresentação de DUKE-ELDER, o interesse dos oftalmólogos e médicos clínicos pela retinopatia diabética aumentou bastante. Deve-se explicar isto sobretudo por um aumento de frequência absoluta e relativa da retinopatia diabética, cujas causas passaremos a discutir.

F R E Q Ü Ê N C I A

O aumento da retinopatia diabética é somente um exemplo para os novos problemas, que apareceram pela introdução da terapêutica insulínica. Devemo-nos lembrar, que na época anterior, à existência da insulina, uma criança não resistia mais de 2 anos ao coma. A diminuição das causas agudas de morte mediante a terapêutica de insulina se observa nitidamente nos cálculos de WARREN e LE COMPTE (1952), os quais reproduzimos resumidamente na tabela n.º 1. Ela mostra que a morte diminuiu de

TABLE 1

CAUSES OF DEATH OF 12.937 DIABETICS (WARREN AND LeCompte)

	1898-1914	1914-22	1923-36	1937-43	1944-51	1950-52
Coma %	63.8	41.5	8.3	2.9	1.8	1.1
Cardio renal vascular %	17.5	24.6	54.4	65.7	70.8	75.9
Infections %	7.4	12.7	13.6	10.4	6.6	5.8
Average Age at Death Yrs	44.5	46.7	62.0	64.8	64.3	

Tabela 1 — Causas da morte em 12.937 diabéticos
(Warren e Le Compte)

64% a 1% por causa da coma. Com isso aumentou a média de idade dos diabéticos de 44,5 a 64,3%, isto é cerca de 20 anos. Ao mesmo tempo subiram as causas mortais cárdio-vasculares de 17,5 a 75,9%.

Pela introdução da insulino-terapia foi alcançado um aumento grande da média de duração de vida. Este aumento de vida conduziu a um aumento dos diabéticos na população e a um aumento das complicações vasculares no diabete. Com o aumento das complicações vasculares do diabete segue-se paralelamente um aumento da frequência da retinopatia diabética, da qual sabemos hoje, que as suas primeiras alterações se baseiam em estados anormais dos vasos retinianos. Diabéticos da Clínica-Mayo de 8,3% no ano de 1921 a 17,1% no ano de 1934, para perfazer em 1945 até 30,6%. FRIEDENWALD (1950) constatou que no seu consultório, bem como no consultório particular do seu pai a frequência da retinopatia diabética de 1900 a 1924 permaneceu igual, enquanto ela se triplicou desde esta data até 1950.

Também VOGELIUS (1949) observou coisas semelhantes na DINAMARCA. Ele defende a tese que a frequência relativa da retinopatia diabética aumentou mais do que podia-se supor pelo aumento de sobrevida. Esta opinião entretanto, será difícil de ser provada.

Se nós considerarmos algumas estatísticas, como as resumidas por AARSETH (1953) e às quais nós juntamos um suplemento, percebe-se que o aumento de frequência se vê, mas não aparece regularmente, como se podia esperar no grande número das pesquisas. Os números mostram, que quase não é possível comparar-se estatísticas resumidas de diversos autores. Este fator importante deve-se tomar em consideração em todas as estatísticas para o nosso tema. Os resultados diferentes se explicam certamente em parte pela composição diversa do material em relação à idade, ao sexo do paciente, à duração e à gravidade do diabete. Além disso as diferentes condições sob as quais pode ser observado e julgado o fundo do olho, são de influência nos resultados estatísticos dos autores.

Table 2. — Retinopathy Incidence in Diabetes.

Autor	Country	Year	Number of Diabetics	Number Retinopathy Cases	Retinopathy in % of Diabetics.
Schmidt-Rimpler	Germany		150	} Cit. Heinsius (1952)	} 14.6
Grafe	Germany	befor	280		
Kakut	Cit.	1923	700		
Galesowski	Heinsius (1952)		144 191		
Uhthoff	Germany				
Wagener and Wilder	USA	1921	300	44	14.7
Cambridge	Gr. Britain	1930	1000	48	4.8
Gray	Gr. Britain	1933	500	66	13.2
Gresser	USA	1933	100	38	35.0
Wegener, Dry and Wilder	USA	1934	1052	187	17.7
Waite and Beetham	USA	1935	2002	372	18.0
Friedmann	USA	1935	101	28	28.0
Braun	Germany	1937	697	115	16.5
Heinsius	Germany	1939	221	45	20.4
Hanum	Denmark	1939	996	195	20.2
McKee	Canadá	1941	2350	476	20.2
Lee	USA	1941	100	31	31.0
Pollack, Dolger, Ellenberg	USA	1941	997	80	8.0
Bock	China	1943	183	49	26.4
Wagener	USA	1945	1021	312	30.6
Martenson	Sweden	1947	666	51	7.7
Möllerström	Sweden	1947	2166	112	5.1
Rud Hagensen	Denmark	1948	188	9	4.8
Barnes	USA	1950	220	80	36.0
Knauer	USA	1950	65	36	55.4
Heinsius	Germany	1950	620	203	32.5
Bjerkelund	Norway	1951	923	129	14.0
Therhoe	Sweden	1951	94	28	30.0
Appel, Piper and Starke	Germany	1952	338	130	38.6
Bottoni	Italy	1952	236	147	62.0
Schulte	Germany	1952	250	69	27.6
Aarseth	Denmark	1953	288	121	42.0
Howells	Gr. Brit.	1935	93	33	35.5
Scott	Gr. Brit.	1953	150	60	40.0

Tabela 2 — Incidência de retinopatia no diabetes.

Apesar destas restrições, a tabela 2 deixa reconhecer um aumento da freqüência relativa da retinopatia diabética.

O aumento da freqüência da retinopatia diabética junto com a sua duração prolongada resultou também de que esta doença é mencionada sempre mais freqüentemente como causa de cegueira. ROOT (1952) dedicou a esta questão um capítulo e fez uma apresentação de HURLIN, SAFFIAN e RICE. Entre os 1773 pacientes que ficaram cegos por moléstias da corio-retina, encontram-se 173, isto é 10% com alterações diabéticas do fundo do olho.

O interesse crescente pela retinopatia diabética parece ser justificado por estas informações. Nós não sabemos, se o prolongamento médio de vida dos diabéticos já chegou a um ponto máximo pelo uso da Insulina, da dieta e pelo combate mais eficiente das infecções. Se quisermos alcançar um aumento na duração da vida, devemos calcular também com um aumento na freqüência da retinopatia diabética. O aumento da freqüência se percebe agora entre os diabéticos jovens, o que ainda explicaremos mais adiante.

ASPECTOS OFTALMOSCOPICOS E HISTOLOGICOS

Trabalhos mais recentes sobre o quadro oftalmoscópico da retinopatia diabética geralmente mencionam diferentes estadios da doença, enquanto antigamente deu-se mais importância aos diversos tipos. Como se faz com a hipertensão essencial, costuma-se dividir os diferentes quadros da retinopatia diabética em estadios, que, em muitos casos, correspondem à seqüência cronológica do seu aparecimento.

Com as nossas experiências e de acôrdo com WAGENER (1945), BALLANTYNE (1946), CORDES (1952), GRANSTROEM (1947) será uma boa concordância, se o **primeiro estadio** da retinopatia diabética é aquele em que observa-se, além de uma nitida sinuosidade e

alargamento das veias apenas pequenos pontos vermelhos (fig. 1).



Fig. 1 — *Primeiro estadio de retinopatia diabética. Pequenos pontinhos redondos, vermelhos (microaneurismas) e pequenas hemorragias intraretinais.*

Estes pontinhos vermelhos, sabemos hoje, que nada mais são do que microaneurismas redescobertos por BALLANTYNE e LÖWENSTEIN (1943), os quais já tinham sido verificados em exames histológicos, em 1877, num caso de Nettleship por MACKENZIE.

A respeito da histologia dos microaneurismas temos boas informações, sobretudo pelos trabalhos de BALLANTYNE e LÖWENSTEIN (1944), e por FRIEDENWALD (1948, 1950), ASHTON

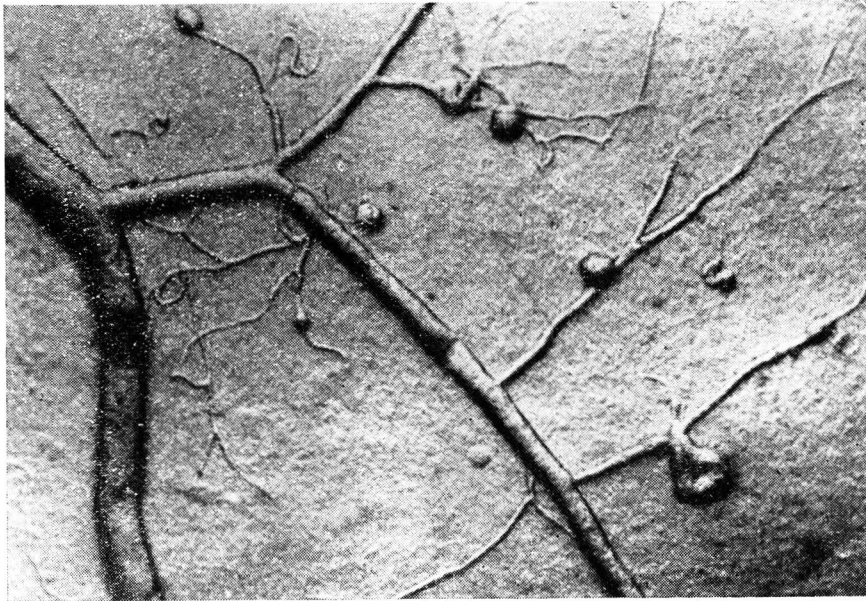


Fig. 2 — Apresentação dos microaneurismas por
"neopros".

Figura de ASHTON, 1952. Fig. 5.

(1950) e outros (fig. 2). Sabemos que êles desenvolvem-se principalmente nos desvios dos capilares e das paredes exteriores, das suas curvas angulosas, principalmente na região do polo posterior, de preferência na camada granular. Eles são encontrados também principalmente nos ramos venosos daqueles capilares, que ligam a rêde capilar superficial da retina com a profunda.

Trata-se de aneurismos verdadeiros, isto é, de escavações capilares rodeadas pelo endotélio em forma de glóbulos. Muitos aneurismas apresentam um espessamento parietal (fig. 3), que pode tornar-se tão grosso, que haverá obliteração das suas paredes. FRIEDENWALD (1948) pode mostrar mediante a colaboração de Hotchkiss-McManus, que se trata nestas infiltrações de uma substância constituída de hydrato de carbono, hialina, talvés de um saccarideo mucopolioso.

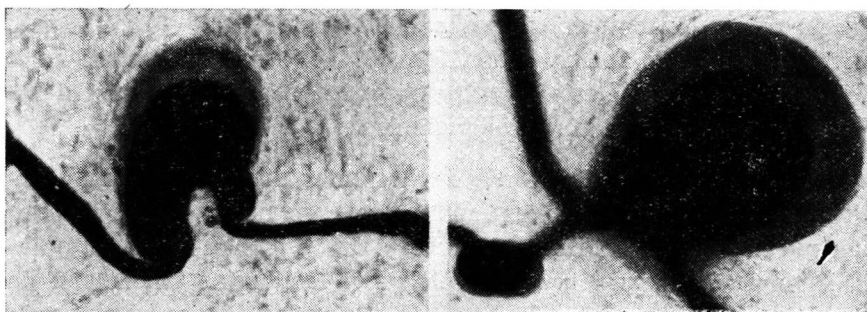


Fig. 3 — *Microaneurismas com infiltrações hialinas parietais.*

Figura de ASHTON, 1953, fig. 10 e 11.

O tamanho dos microaneurismas varia entre 20 e 100 micra. Os microaneurismas são muitas vezes acompanhados por hemorragias e exsudatos, o que é, segundo FRIEDENWALD (1950), um sinal de que neste lugar a parede vascular tem uma tendência para permeabilidade aumentada antes ou depois da formação de aneurismas. BALLANTYNE e LÖWENSTEIN (1943) acharam em suas pesquisas, que o primeiro acontecimento normal histologicamente provado numa retinopatia diabética, é uma degeneração gordurosa das células endoteliais dos capilares. Esta infiltração de gordura deve ser específica para a retinopatia diabética. Nos lugares, onde a infiltração de gordura nos endotélios era bastante forte, podiam ser verificadas as escavações da parede capilar, e por isso acreditava-se que elas tinham sido a causa da formação de aneurismas.

ASHTON (1950) e outros salientaram a importância patogênica da estase na origem dos microaneurismas, para os quais MYLIUS (1937) já tinha chamada a atenção.

Estes aneurismas não são absolutamente específicos para a retinopatia diabética, porque ASHTON (1951) BALLANTYNE e MICHAELSON (1947), BECKER e POST (1951) e outros puderam encontrá-los em diversas doenças da retina e até na extrema periferia da retina de olhos normais. BECKER e POST (1952) produziram-os no coelho, fechando experimentalmente a veia central.

Estes microaneurismas da retina não causadas pelo diabete, distinguem-se dos diabéticos, segundo FRIEDENWALD (1948), pelo número menor, sua forma e sua localização. Em contra-posição à retinopatia diabética êles são achados quasi exclusivamente em regiões de retina alterada patològicamente.

Com o oftalmoscópio os microaneurismas numa retinopatia diabética estão dispostos freqüentemente em grupos, os quais acham-se na região das ramificações terminais de pequenas veias estagnadas. Pode-se distingui-los das pequenas hemorragias em forma de pontinhos, sòmente mediante exames repetidos. Os microaneurismas em geral não alteram durante semanas e meses, enquanto as hemorragias verdadeiras desaparecem em alguns dias. FRIEDENWALD (1950) verificou também, que os microaneurismas trans-



Fig. 4 — Segundo estudio da retinopatia diabética. Além dos microaneurismas e hemorragias, há focos bem destacados de côr de cêra.

formam-se em pequenos pontos brancos ou não estão visíveis. Além dos microaneurismas, as pequenas hemorragias retinianas pertencem ao primeiro estágio da retinopatia.

No **segundo estágio** da retinopatia diabética desenvolvem-se as conhecidas manchazinhas de cor esbranquiçada até cor de cera, de limites bem nítidos. Em conjunto com as pequenas hemorragias punctiformes elas permitiram a HIRSCHBERG (1890) chamar este quadro de retinitis centralis punctata (fig. 4). Os pequenos focos brancos têm tendência de aglutinarem-se depois de um certo tempo em manchas maiores. Grupos maiores reúnem-se em focos em forma de guirlandas, que rodeiam o polo posterior. Neste estágio já podem surgir distúrbios visuais, principalmente, quando os pequenos focos se desenvolvem na fovea. DUKE-ELDER e ASHTON (comunicação pessoal a CORDES, 1952), acreditam, que a sua origem tem relação com os microaneurismas. De fato encontram-se os microaneurismas freqüentemente nas imediações dos exsudatos. Em período posterior do segundo estágio desenvolvem-se as verdadeiras hemorragias da retina de forma maior. Elas podem tomar uma forma arredondada, quando localizadas nas camadas profundas e mais tarde, quando localizadas nas camadas superficiais, tomam a forma de chama de vela.

No **terceiro** estágio todos estes fenômenos aumentam e verificam-se alterações nas veias maiores (fig. 5). Elas consistem num alargamento notável das veias, como também em dilatações varicosas circunscritas, que podem ser arrumadas como um colar de pérolas e foram descritas por Nettleship no ano de 1888. Poderiam ser chamados macroaneurismas. As veias possuem as vezes um embainhamento, o que pode ser um sinal de infiltração das suas paredes (Goodman, 1953). Das veias assim modificadas e também de outras provem a nova formação de numerosos vasos pequenos,



Fig. 5 — Dilatações varicosas (macroaneurismas) das grandes veias e proliferação vascular no início
Figura de SAUER e KOCH 1953.

que apresentam freqüentemente um percurso em forma de vassoura de palha. O quadro da retinite proliferante desenvolve-se em conseqüência dela com ou sem hemorragias no corpo vítreo. Isto pode ser chamado o **quarto estadio**, o qual tão freqüentemente conduz à

cegueira (fig. 6). Todos êstes estadios podem ser combinados com modificações arterioescleróticas, hipertensivas e nefríticas.



Fig. 6 — *Retinopatia proliferante.*

Figura de APPEL, PIPER e STRAKE, 1952

A evolução da retinopatia diabética freqüentemente não é contínua, mas intermitente. A períodos de parada ou mesmo de melhoras, aparecem repentinamente surtos de agravação. Isto fala a favor de um fator que não tem uma ação contínua, e o qual é responsável pelo progresso da retinopatia diabética. Apesar de estar doente durante decênios, não raramente é alcançado apenas o primeiro ou segundo estadio. De outro lado pode desenvolver-se do fundo normal em pouco tempo uma retinite proliferante, sem que seja necessário passar pelos estadios 1 e 2. Principalmente SCOTT (1953) CORDES (1952) SAUER e KOCH (1953) chamaram a atenção para êstes casos.

DURAÇÃO DA MOLESTIA E DURAÇÃO DIABÉTICA

Já em 1890 HIRSCHBERG tinha verificado que a retinopatia diabética pode ser observada tanto mais freqüentemente quanto mais antiga é o diabete. Esta constatação tem sido confirmada várias vezes por muitos outros trabalhos. Dois exemplos são suficientes: A estatística de AARSETH (1953, tab. 3) mostra que a fre-

TABLE 3
DIABETES DURATION AND CHANGES
IN FUNDUS OCULI

Duration of Diabetes (Years)	Number of Patients Examined	Retinopathy	
		Number	%
< 1	57	8	14.0
1-4	80	21	26.2
5-9	30	14	46.7
10-14	56	37	66.1
15-19	40	30	75.0

Tabela 3 — Duração do diabete e alterações no fundo do olho

quência da retinopatia diabética sobe de 14 a 75% com aumento da duração do diabete, e aquela de ROOT (1952) (tab. 4), indica

TABLE 4

**DURATION OF DIABETES IN YEARS AT
DIAGNOSIS OF RETINITIS PROLIFERANS
326 CASES**

Years	Number	%
0-1.9	7	2.1
2-4.9	30	9.2
5-9.9	40	12.3
10-14.9	82	25.2
15+	167	51.2
	326	100%

Tabela 4 — *Duração do diabete mostrado em anos, no momento do diagnóstico de retinitis proliferante (326 casos)*

que a retinite proliferante aumenta de 2 a 51% com o aumento da duração da doença.

DOLGER (1947), entretanto, é de opinião que sob uma duração bastante longa dá doença, todo diabético será atingido pela retinopatia diabética. Entretanto, conhecemos numerosas observações, mesmo após uma duração do diabete de 25 a 41 anos, nos quais não apareceram sinais de uma retinopatia diabética ou outras alterações degenerativas do sistema vascular (LAWRENCE, 1950, WAGENER, 1945, KNAUER, 1950, CROOM e SCOTT, 1949). Isto

nos leva a afirmar que a freqüência da retinopatia diabética sobe sem dúvida com o aumento da duração da doença, mas nem sempre após decênios a aparição da retinopatia é obrigatória. Destas observações podemos tirar a conclusão, que o complexo dos fatores que dá início ao quadro retiniano precisa de muito tempo para produzir a retinopatia, ou que o diabete deve persistir por muito tempo até que se desenvolvesse um complexo efetivo de fatores. O fato de que um número não pequeno de diabéticos não apresenta retinopatia, apesar da longa duração do diabetes, é devido a que o complexo dos fatores responsável pela retinopatia não se desenvolve sempre, ou que outros fatores não possam ter ação.

I D A D E

Antigamente, como já vimos no tratado de DUKE ELDER, pensava-se que a retinopatia diabética aparecia muito raramente em pessoas com menos de 40 anos de idade. Sabemos agora que os diabéticos jovens podem ser protegidos do coma mortal com o tratamento pela insulina, porém este mesmo diabético jovem não pode ser poupado de uma retinopatia diabética. Há numerosas observações sobre a constatação da retinopatia diabética em jovens. WHITE e WASKOW (1948) por exemplo, acharam em 200 diabéticos que adoeceram antes dos 15 anos de idade, uma incidência de retinopatia diabética de 3% após duração da doença de 10 anos de 45% com uma duração de doença de 15 anos e de 80% com uma duração de 20 anos. Uma distribuição semelhante da freqüência acharam KUMM, MELHOSE e OBAL (1950) bem como outros autores. Constatações de que nos jovens a retinopatia diabética desenvolver-se-ia mais devagar, ou mais rapidamente do que nas pessoas mais idosas, DOLGER (1950) com toda razão não achou confirmação cabal. Na tabela 5 ele pode verificar que em média a doença já tinha

TABLE 5

AVERAGE DURATION OF DIABETES
IN DIFFERENT AGE GROUPS AT THE TIME
OF ONSET OF RETINAL HEMORRHAGE

Age of Onset of Diabetes	Number of Patients	Average Duration at the Onset of Retinal Hemorrhage
0-19	55	13.0 Years
20-29	21	13.3 "
30-39	45	13.0 "
40-49	79	10.0 "
Total	200	

Tabela 5 — Avaliação da duração de diabete em diversos grupos de idade, no momento do início de hemorragias retinianas.

uma duração de 10 a 13 anos, antes do início de retinopatia, e independe do fato do diabete iniciar-se antes do 20º ou depois do 40º ano. Segundo as observações de DOLGER (1946) e de ROOT (1935) é provavel, que nos jovens as formas graves de retinopatia diabética são mais frequentemente observadas do que antigamente.

S E X O

De uma estatística de JOSLIN (1952), referente a uma Capital norte-americana no ano de 1936, sabemos o seguinte fato aliás conhecido, que entre os diabéticos, as mulheres são mais atacadas do

que os homens, no caso citado a média é de 1,6 vezes mais. Vê-se que é provocada nitidamente, considerando-se as tabelas de JOSLIN (tab. 6) mais exatamente, — a predominância de mulheres sòmente

TABLE 6

RATIO OF DIABETES IN THE POPULATION

Age	Ratio		Diabetics per 1000 Population		
	Males	Females	Total	Males	Females
0 -14	1: 2500	1: 2500	0.38	0.35	0.41
15 -24	1:17	1: 17	0.59	0.62	0.57
25 -34	1:1100	1: 900	1.00	0.90	1.08
35 -44	1: 500	1: 300	2.61	2.01	3.16
45 -54	1:225	1:125	6.56	4.49	8.64
55 -64	1:100	1: 50	14.25	9.96	18.20
65 and over	1: 70	1:45	18.39	14.58	21.47
all Ages	—	—	3.67	2.73	4.53

Tabela 6 — Porcentagem do diabete na população.

depois dos 45 anos de idade. JOSLIN com toda a razão, constata a importância do climactérico neste resultado.

Na seguinte tabela 7 reunimos os achados de alguns autores, referentes ao sexo do doente com retinopatia diabética. Achamos aqui 435 mulheres com diabete, dos quais 37% com retinopatia diabética, e 325 homens diabéticos dos quais 31% apresentavam retinopatia diabética. Como não existe uma estatística segura da diferença entre êstes dois números, é preciso dizer, que por meio desta tabela podemos supor, por enquanto, mas ainda não com certeza, uma diferença a respeito da freqüência da retinopatia nos dois sexos.

TABLE 7

FREQUENCY OF DIABETIC RETINOPATHY IN MALES AND FEMALES

	Number of Diabetics		Number of Diabetics with Retinopathy		Diabetics with Retinopathy	
	Males	Females	Males	Females	Males %	Females
Aarseth	116	172	46	75	40	44
Mårtenson	80	83	31	34	39	41
Heinsius	345	275	83	120	24	44
Schulte	128	122	34	35	26	28
Auvert	131	227	49	100	37	44
Koch-Sauer	67	136	30	91	45	67
Appel-Piper-Storke	166	172	52	80	31	47
	1033	1187	325	435	31	37

Tabela 7 — *Freqüência da retinopatia diabética em homens e mulheres.*

Teremos uma noção mais exata das verdadeiras condições, se examinarmos, — como APPEL (1950) mostrou, — a freqüência da retinopatia em homens e mulheres, considerando-se a mesma idade. Notamos na tabela 8, que acima dos 40 anos de idade duas vezes mais mulheres adoeceram com retinopatia diabética, do que homens. APPEL (1950) notou além destes grupos de idade, também a duração de diabetes até a aparição da retinopatia diabética. Nestas condições chega-se à conclusão, baseada estatisticamente, que encontra-se a retinopatia diabética muito cedo e grave no grupo dos jovens masculinos, cujo diabetes se manifestou antes de 20 anos de idade, e no grupo das mulheres que foram atingidos pelo diabetes depois de 40 anos de idade.

Parec-nos isso uma constatação muito importante, cuja exatidão é também apoiada pelas observações de HEINSIUS (1952) e ROOT (1952).

TABLE 8

SEX DISTRIBUTION IN DIABETIC RETINOPATHY
IN RELATION TO AGE OF ONSET OF DIABETES
(Appel-Piper-Starke)

Onset of Diabetes	Males		Females	
	Number of Diabetics	with Retinopathy %	Number of Diabetics	with Retinopathy %
0-19	30	43.3	17	35.2
20-39	53	33.9	39	28.2
40-59	67	28.3	105	56.8
> 60	16	18.7	11	36.8

Tabela 8 — Distribuição do sexo na retinopatia diabética em relação com a idade, no momento do início do diabete. (Appel-Piper-Starke).

De um gráfico de HEINSIUS (1952, fig. 7) pode-se notar uma predominância nítida das mulheres nos grupos acima de 50 anos, enquanto isto não aparece nos grupos mais jovens.

A tabela 9 de ROOT (1952) sobre a distribuição dos sexos em relação à idade no momento do início de uma retinite proliferante mostra nitidamente a predominância da frequência da retinite nos homens jovens, em comparação às mulheres jovens, e ao contrário nos grupos de idade. Estes resultados combinam bem com os resultados de APPEL (1930), sabendo-se que este conside-



Fig. 7 — *Frequência da retinopatia diabética em relação à idade e sexo.*

TABLE 9

**AGE AND SEX DISTRIBUTION IN 326 DIABETICS
WITH RETINOPATHY PROLIFERANS
(Root)**

	Age at the Time of Onset of Retinopathy			
	0-19	20-39	40-59	> 60
Males	0.8	49.2	34.3	15.7
Females	0.6	28.2	45.2	26.0

Tabela 9 — *Distribuição da idade e do sexo em 326 casos com retinopatia proliferante (Root).*

rou a idade no começo da diabete e ROOT (1952) a idade no começo da retinite proliferante.

Julgamos êstes achados muito importantes. Êles deveriam ser estudados em uma base mais segura, pois que mostram a **grande importância das influências constitucionais e hormonais na origem da retinopatia diabética, doença que deve ser considerada em primeiro lugar como uma moléstia vascular.** A relação com o sexo e a idade representa também um papel importante nas outras moléstias vasculares, como na periphlebitis retinae. (Eales disease), na tromboangitis obliterans de WINNIWARTER-BURGER, na moléstia de Reynaud e outras. Detalhes sôbre a importância de influências hormonais na origem da retinopatia diabética, serão discutidas mais adiante.

H I P E R T E N S Ã O

Um grande número de autores esforçou-se por explicar a importância das doenças hipertensivas na origem da retinopatia diabética. Ainda há pouco AARSETH (1953) deu uma bibliografia detalhada da literatura sôbre êste complexo problema. Infelizmente também aqui é muito difícil examinar-se os resultados dos diversos autores, porque a respeito do conceito e principalmente dos valores limites da pressão alta não existe ainda uma opinião uniforme.

Dos achados de JOSLIN (1952) APPEL (1950) GREIF e MORO (1951), e de muitos outros, sabemos que a hipertensão nos diabéticos aparece mais freqüentemente do que nos não diabéticos da mesma idade. De alguns autores, como p. ex. SCOTT (1951, 1953) é referido que a hipertensão nos diabéticos com ou sem retinopatia diabética ocorre mais ou menos com a mesma freqüência.

AARSETH (1953) APPEL (1950) MARTENSON E PALM (1950) concordaram todos no fato que a hipertensão nos diabéticos com retinopatia ocorre aproximadamente 1,4 vezes mais do que nos casos sem retinopatia. Os resultados destes autores foram reunidos na tabela 10. Além disso APPEL (1950) pode verificar, que a ocor-

TABLE 10 FREQUENCY OF HYPERTENSION IN DIABETICS WITH AND WITHOUT DIABETIC RETINOPATHY

	Number of Diabetics	Number of Diabetics		Percentage of Patients with Hypertension		Quotient
		with Diabetic Retinopathy	without Diabetic Retinopathy	with Diabetic Retinopathy	without Diabetic Retinopathy	
Aarseth	288	121	167	46.3	33.0	1:14
Appel	291	141	150	42.5	30.7	1:14
Martenson and Palm	163	65	98	68.0	42.0	1:16
	742	327	415	49%	34%	1:1.44

Tabela 10 — *Frequência da hipertensão nos diabéticos com ou sem retinopatia diabética*

rência da retinopatia diabética e hipertensão aparece com grande nitidez nos homens jovens, e nas mulheres numa idade mais avançada. Entretanto, como sabemos por numerosas observações, que a retinopatia diabética pode aparecer sem aumento algum da pressão sanguínea, podemos concluir dos resultados descritos, tratar-se de 2 sintomas (retinopatia diabética e hipertensão), que muitas vezes ocorrem conjuntamente, mas não estão necessariamente ligadas um ao outro. Quando a retinopatia diabética e hipertensão existem em conjunto, o hipertonus pode influir mais ou menos intensamente no modo das alterações do fundo do olho.

ARTERIOESCLEROSE

Em princípio sabemos, que o Diabete Mélitus é acompanhado freqüente e precocemente de alterações arterio-venosas de natu-

reza esclerótica e degenerativa em todos os órgãos. Desta maneira por exemplo, ALTOW (1927) verificou nos diabéticos o início da arterioesclerose em média com 33 anos, em contraposição com 57,7 anos nos não diabéticos. Por isso a retinopatia não raramente é associada com a arterioesclerose retiniana, principalmente, quando se trata de pacientes velhos.

Apoiado em muitas observações de casos de retinopatia diabética, sabemos que a retinopatia pode ocorrer sem sinais oftalmoscópicamente visíveis de arterioesclerose. Segundo WAITE e BEE-THAM (1953) nota-se isso em 25% dos casos. Em 1933 GRAY assinalou a falta de alterações arterioescleróticas no fundo do olho nos pacientes jovens com retinopatia. BRAUN (1937) assinalou além disso, que também nos pacientes mais velhos pode haver retinopatia sem arterioesclerose.

Estas constatações foram confirmadas com exames histológicos da retina na retinopatia diabética por FRIENDENWALD (1947) ASHTON (1950) e outros. Quasi todos os autores que discutiram a questão da arterioesclerose relacionada com a retinopatia diabética, acharam que há entre os diabéticos com retinopatia um número relativamente grande de alterações do fundo do olho que são ao mesmo tempo de origem arterioescleróticas.

Pelo que nos foi dado vêr na literatura, foram somente CROOM e SCOTT (1949) e AARSETH, que examinaram a frequência da arterioesclerose geral nos diabéticos com e sem retinopatia diabética. CROOM E SCOTT (1949) acharam uma relação de 50:33% de 56:43%.

A respeito da influência do sexo sobre a concomitância da retinopatia diabética e arterioesclerose não podemos achar nenhuma indicação na literatura consultada.

Do mesmo modo na hipertensão, podemos verificar que a retinopatia diabética não é ligada forçosamente com a ocorrência simultânea de alterações arterioescleróticas do fundo, mas pode ser provada uma certa relação entre estes fenômenos. Por isso temos razões de supor que ambos os sintomas se baseiam em fatores que são independentes, mas muitas vezes ocorrem conjuntamente no diabete.

Há pouco tempo, ASTHON chamou a atenção para as alterações das arteriolas no diabete. Ele encontrou em arteriolas retinianas um elevado grau de hialinização que não podia ser vista na arterioesclerose pura, ou na hipertensão pura. Ele acredita que esta forma da arterioesclerose é caracterizada pela lesão vascular diabética tardia, e que os estados graves da retinopatia são por isso influenciados.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO

Sem pretender ser completo, chamamos em seguida a atenção para alguns fatores do metabolismo, que foram examinados com a esperança de se obter uma explicação sôbre a genese da retinopatia diabética.

A dificuldade em explicar as relações causais entre a hiperglicemia e a retinopatia diabética se manifesta nas mais diversas opiniões. Assim, uma parte dos autores afirma, entre êles WAITE e BEETHAM (1935), que o aparecimento da retinopatia diabética seria independente da **hiperglicemia**, enquanto ELWYN (1946), BOCK (1943) e outros acreditam que a hiperglicemia deve ser responsavel pela origem da retinopatia diabética. Outros autores, como BRAUN (1937) HEINSIUS (1952) atribuem à hiperglicemia uma influência favoravel.

Mas pode-se verificar que a retinopatia diabética se desenvolve em casos com baixa hiperglicemia da mesma maneira como em casos com acentuada hiperglicemia. A sua ocorrência muito freqüente nas pessoas mais velhas com baixa hiperglicemia é um fato conhecido. Nas suas pesquisas, BRAUN (1937) achou a maioria dos casos com retinopatia diabética em pessoas com hiperglicemia média. Participamos de opinião que ainda não é possível chegar-se a uma conclusão definitiva, baseada nas pesquisas existentes até agora. Devemos esperar resultados de exames, nos quais possa ser verificada a influência da glicemia na freqüência da retinopatia diabética, sob condições comparaveis, isto é, em diabéticos do mesmo sexo, da mesma idade e da mesma duração da doença, com ou sem retinopatia diabética.

APPEL (1950) fez um tal exame em relação à **glicosuria**. Ele achou nos diabéticos jovens com retinopatia em média uma eliminação maior de glicose, do que nos diabéticos sem retinopatia. Esta correlação não pode ser encontrada nos diabéticos mais velhos. Por isso é possível que só em determinadas formas de diabete, possa ocorrer uma influência favorável da hiperglicemia no sentido do aparecimento da retinopatia diabética.

Finalmente seja ainda mencionado aqui, que muitos autores, entre eles HEINSIUS (1952), HANUM (1939) JAHNKE (1949) têm a opinião que os agravamentos agudos da retinopatia diabética podem ser causadas pelas grandes oscilações de glicemia produzida pelo emprego de insulina.

A mesma incerteza existe também na questão da relação das alterações retinianas com a **gravidade do diabete**. Isso tem explicação no fato que neste sentido as observações não foram feitas com critérios correspondentes para definir a gravidade do diabete. Seria possível examinar separadamente os diversos momentos que entram em consideração, como por exemplo, a necessidade de usar insulina, a reação em face de insulina, e a tendência para a acidosis e o coma e considerá-los ainda em relação ao sexo, à idade dos doentes, tanto como à duração da moléstia. Isto até agora ainda não foi feito. Devemo-nos contentar, por ora, com a opinião geralmente aceita, que o aparecimento da retinopatia diabética independe da gravidade do diabete nas pessoas mais velhas, embora, em contraposição pareça existir uma certa correlação nas pessoas mais jovens. APPEL (1950) pode demonstrar no seu material, não muito grande, êste fato em relação com a necessidade de insulina. Talvez possa-se explicar o resultado obtido por APPEL, pelo fato de que nos jovens o diabete é diferente dos velhos.

As pesquisas mais recentes, tanto como as antigas, não deram apoio seguro para o fato de que produtos intermediários de decomposição do metabolismo dos **hidratos de carbono**, da **albumina**, ou da **gordura** representam um fator responsável na origem da retinopatia diabética.

Assim MYLIUS (1937) BRAUN (1937) HANUM (1939) GIARDINI (1949) KUMM, MEHLHOSE e OBAL (1950) acharam que

nem a acetonemia, nem a acetonuria podem entrar em questão como causa da retinopatia. MOELLERSTRÖM (1947) achou até que a acetonuria pode ser observada mais raramente nos diabéticos com retinopatia do que naqueles sem retinopatia.

Também as perturbações na composição das **albuminas do sangue** foram examinadas em face de sua importância para a origem da retinopatia diabética. Enquanto alguns autores, como p. ex. GIARDINI (1949) CRISTINI (1950), não puderam verificar correspondência, LEWIS, SCHNEIDER e MC CULLOCH (1944) CAMPOS (1947), PECK e MANN (1949) numa determinação de sôro albumina, acharam alterado o quociente de albumina-globulina, principalmente nos diabéticos com retinopatia diabética, a favor das globulinas. O mesmo fato foi também verificado por BOECK, GREIF e MORO (1952) nos diabéticos com retinopatia e albuminuria concomitante. Estas alterações do quociente de albumina-globulina parecem ter uma influência indireta na origem da retinopatia diabética, porque CANDELLA (1947) achou esta alteração do quociente na mesma extensão nos diabéticos com e sem retinopatia.

CAMPOS (1947) SCHNEIDER (1946) e VILLA-ORTIZ e col. (1949) acharam na retinopatia diabética uma diminuição do conteúdo de sôro albumina, caso em que VILLA-ORTIZ (1949) verificou, que esta hipoproteinemia nunca pode ser observada nos diabéticos sem retinopatia.

As estreitas relações do metabolismo de gordura com o metabolismo dos hidratos de carbono e os achados anatomo-patológicos na retinopatia diabética animaram um grande número de autores a examinar o conteúdo do sôro em gorduras neutras e em colestérina. Mas ainda não puderam ser achados aqui dados exatos para explicar a causa da retinopatia diabética. Destarte GIARDINI (1949) não pode confirmar o aumento do conteúdo em gordura neutra, constatado por CRISTINI (1950). Também as observações de RABINOWITCH (1929) CAMPOS (1949) QUIROZ e IRTUBE (1949) não confirmaram que o conteúdo de colestérina no sangue fosse mais alto nos doentes de retinopatia diabética, mediante numerosos exames posteriores.

CRISTINI (1948, 1949, 1950) acreditou, baseado nos seus diversos trabalhos, em doentes com retinopatia diabética existissem

perturbações nos processos de metilização, sendo estas perturbações melhoradas por administração de componentes de methyl.

De outro lado RENARD e DHERMY (1950) acreditaram que uma falta de hormônio lipocáico, constatado no pâncreas por DRAGSTEDT (1946), e que deve regular o metabolismo de lipóides, tem que ser a causa da origem da retinopatia diabética. É necessário esperar outras observações até que se possa formar uma opinião sobre estas constatações. CHIKOFF e ENTENMANN, puderam reduzir a degeneração gordurosa do fígado produzido pelo afastamento do pâncreas, tanto pelo hormônio lipocáico, como pela administração de colina.

Observações sobre a relação eventual da falta de cálcio no sangue, prothrombina ou outros fatores de coagulação ou de Vitamina C ou B 12 não permitiram estabelecer-se relações seguras com a retinopatia diabética. Também exames do conteúdo de mucoproteína do sôro, feitos por JACOBS (1949) e por CHOW (citado segundo Friedenwald, 1952) não levaram a resultados convincentes.

FRAGILIDADE CAPILAR

HANU M (1939) foi um dos primeiros a chamar a atenção para o fato de que a fragilidade capilar está aumentada nas retinopatias diabéticas graves acompanhadas de hemorragias. Este achado foi confirmado da mesma maneira por numerosos autores, embora empregando métodos diversos. Em média GANDOLFI (1950) BARNES (1950), SCOTT (1953) RODRIGUES e ROOT (1948) em mais ou menos 80% de pessoas com retinopatia acharam uma maior fragilidade dos capilares. Nos diabéticos sem retinopatia foi verificada a fragilidade aumentada de capilares por GANDOLFI (1950) só em 25% e por BARNES (1950) em 54%. RODRIGUES e ROOT (1948) assinalaram com toda razão que se deve considerar no julgamento destes resultados a idade e a duração da doença, supondo-se que a duração da doença influencia mais fortemente a fragilidade dos capilares do que a idade. APPEL, PIPER e STARKE (1952) relacionaram os resultados dos seus exames com o sexo e idade.

Nestes casos observaram que uma fragilidade dos capilares bastante aumentada pode-se verificar só em diabéticos jovens masculinos com menos de 40 anos, portadores de retinopatia diabética, em comparação aos diabéticos sem retinopatia. Estas diferenças, segundo as suas pesquisas, desaparecem em idade mais avançada. Podemos por isso supor que a fragilidade capilar está aumentada em muitos, mas nem sempre em todos os diabéticos com retinopatia diabética, mas que esta constatação é ainda mais freqüente nos diabéticos com retinopatia do que nos diabéticos sem retinopatia.

Isso acontece de preferência nos homens jovens com retinopatia diabética visível.

ALTERAÇÕES NEFRÍTICAS E SUAS RELAÇÕES COM A RETINOPATIA DIABÉTICA

Entre as alterações nefríticas inflamatórias e escleróticas que foram observadas como «complicação» freqüente do diabete, a glomeruloesclerose intercapilar despertou um maior interesse para o oftalmólogo de maneira que a importância das outras alterações nefríticas foi diminuído.

O achado de uma síndrome assim chamado «nefrotica» com albuminúria pronunciada, hipertensão e edema, já era conhecido por NAUNYN em 1910, e FAHR (1924) foi um dos primeiros a observar as alterações glomerulares, que anunciam-se como formações bem limitadas, geralmente arredondadas, homogêneas.

KIMMELSIEHL e WILSON deram em 1935 uma descrição exata destas alterações que são em nossos dias chamados por muitos autores «glomeruloesclerose intercapilar». KIMMELSTIEHL e WILSON as consideraram como sintomas principais da síndrome

nefrótica no diabete. O sinal predominante destas alterações consiste numa hialinização pronunciada do tecido conjuntivo intercapilar. Desta glomeruloesclerose conhecem-se duas formas. Além de uma hialinização mais difusa que também é encontrada na nefritis glomerular e nefroesclerose, existe uma hialinização em forma de nódulos. A última é característica para o diabete, de acôrdo com as confirmações de ALIEN (1941) BELL (1946) e também ROGER (1952). ALLEN (1941), sobretudo chamou a atenção para os nódulos hialinos, sendo êles situados não entre os capilares, mas intraparietais, — em contraposição às observações de KIMMELSTIEHL e WILSON (1936), em que são provenientes de espessamentos da parede capilar. Por isso êle propõe o nome de glomeruloesclerose intramural.

Ê interessante acompanhar as controversas sôbre a composição específica e a etiologia glomeruloesclerosa intercapilar nodular. Elas parecem pelos muitos detalhes uma repetição das discussões sôbre a composição específica da retinopatia diabética. Não podemos entrar em pormenores sôbre os numerosos trabalhos que se referem a êste tema. Os prós e contras dêste problema foram descritos detalhadamente por KIMMELSTIEHL e PORTER (1948). Queremos chamar a atenção apenas para a glomeruloesclerose intercapilar, que achou uma confirmação sempre mais aumentada, sendo ela considerada como uma alteração nefrítica anatomo-patológica, e específica para o diabete. ALLEN (1951) e ROGERS (1952) defendem a tése, que a glomeruloesclerose nodular indicasse um diabete, mesmo quando antes ainda não era provado clinicamente.

O interesse da oftalmologia na glomeruloesclerose intercapilar se explica pelo fato de:

1. Seu quadro histológico apresenta semelhança com as alterações vasculares achadas na retinopatia diabética.

2. A glomeruloesclerose e a retinopatia diabética ocorrem muitas vezes concomitantemente.

3. A evolução clínica e a etiologia de ambos os processos tem muito em comum.

Será necessário observar êstes três pontos mais detalhadamente. FRIEDENWALD (1948) mostrou que tanto na região dos capilares da retina, quanto nos capilares dos glomerulos, a membrana basal subendotelial era muito bem desenvolvida, em comparação ao resto do corpo. Justamente nesta membrana basal desenvolvem-se no diabete os assim chamados sedimentos hialinos, e segundo FRIEDENWALD (1950) ALLEN (1951) e ASHTON, o tamanho e a possibilidade de coloração destes depósitos nos rins e na retina se correspondem. SAUER e KOCH (1953) compararam de maneira compreensível, com gráficos as alterações na glomeruloesclerose e na retinopatia diabética. Supõe-se, porém, que antes do espessamento parietal processa-se o alargamento capilar na retina e desta maneira é causada a formação de aneurismas, caso em que o aneurisma poderá sofrer uma hialinização. Nos rins entretanto, segundo GÜNTHER (1941) ASHTON (1949) e KIMMELSTIEHL (1951) a infiltração hialina deverá ocorrer primeiro, processando-se em seguida o fenomeno do alargamento capilar, embora ninguém tenha ainda observado diretamente a origem cronológica destes fenomenos que FRIEDENWALD (1952) assinala, não se deve dar importância exagerada a estas diferenças da interpretação. Principalmente, porque a prova de aneurismas e de alargamentos capilares varicosos é muito mais difícil de se fazer nos rins do que na retina. É possível examinar a retina numa extensão plana, e por isso observar o percurso somente de uma lamina, onde o glomérulo aparece como um novelo sem estrutura ordenada.

Devemos constatar em todo caso, que nas regiões vasculares do corpo, nas quais a membrana basal dos capilares apresenta um desenvolvimento bem nítido, no olho e no glomérulo, haverá uma hialinização em caso do diabete. A hialinização envolve na retina os pequenos aneurismas arredondados e mais tarde encherá inteiramente os aneurismas. A êles correspondem os nódulos hialinos en-

contrados nos rins. As semelhanças das alterações no olho e nos rins ainda se tornam mais importantes, quando se considera, que eles não são encontrados em outros órgãos seg. ASHTON (1949) e FRIEDENWALD (1948). Da mesma forma que as semelhanças morfológicas, os resultados dos exames, indicando a concomitância da glomeruloesclerose e retinopatia diabética mostram as relações estreitas etiológicas dos dois processos.

Para uma conclusão sobre a frequência da concomitância da retinopatia diabética e de glomeruloesclerose intercapilar, deve-se admitir que o diagnóstico puramente clínico da glomeruloesclerose geralmente é um diagnóstico de suspeita, porque os seus outros sintomas principais clínicos, como albuminuria, a hipertonia e os edemas ocorrem também nas outras moléstias nefríticas. Parece, segundo os exames de ROGERS (1952) que a albuminuria na glomeruloesclerose é o sintoma mais frequente, pois estava ausente somente em 3% de casos comprovados pela autopsia.

Também para o diagnóstico histológico existem certas falhas e deveria-se considerar somente uma glomeruloesclerose nodular típica como uma forma específica de diabete nos rins.

Nas alterações da retina, entretanto, deve-se considerar, numa avaliação crítica, que, pelo exame oftalmoscópico pode-se fazer um diagnóstico clínico de uma glomeruloesclerose.

Além disso podem-se observar os microaneurismas da retina nos estados mais precoces da retinopatia diabética, mediante um exame anatómico, com o auxílio técnico da injeção ou de métodos especiais de coloração.

A glomeruloesclerose ocorre no diabete com a mesma frequência que na retinopatia. SIEGEL e ALLEN (1941) GODDOF (1945) DANA, EVERSOLE e ZUBROD (1952) IVERSEN e OHLSEN (1951) GILLILAND (1951) e ASHTON (1951) acharam nos exames post mortem valores entre 30 e 40% de frequência da glomeruloesclerose no diabete. Deve-se considerar com estas indicações, que o exame necroscópico significa uma certa escolha do material clínico. Os exames de DANA, EVERASOLE e ZUBROD (1952) HENDERSON, SPRAGUE e WAGENER (1947), que se baseiam

em diagnósticos histológicos de alterações nefríticas e diagnósticos oftalmoscópicos dos achados da retina, comprovaram que existia em 80 a 90% dos casos, nos quais podia ser provada uma glomeruloesclerose intercapilar e uma retinopatia diabética. Foram também os rins como os olhos examinados histologicamente. ASHTON (1949) e também FRIEDENWALD (1950) acharam em todos os casos além da glomeruloesclerose também uma retinopatia diabética; os exames de ASHTON (1949) se referiram a 17 casos e aqueles de FRIEDENWALD a 25 casos. De outro lado, estes autores também acharam alguns casos com retinopatia diabética sem glomeruloesclerose concomitante. Eles afirmaram para estes achados que se tratava de doentes em estados iniciais bem potentes de retinopatia. As formas avançadas da retinopatia diabética foram sempre encontradas em combinação com a glomeruloesclerose.

Considerando-se no diabetes a albuminúria pura como um sinal de glomeruloesclerose intercapilar (apesar de não ser um sinal absolutamente seguro), pode-se concluir do grande número de pessoas que foram doentes com retinopatia diabética e albuminúria — que a glomeruloesclerose apareça em combinação com a retinopatia diabética. Deve-se mencionar, que DOLGER em 1947 chamou a atenção pelo fato de que pessoas que ficaram cegas por causa das alterações diabéticas do fundo, apresentam também freqüentemente uma albuminúria. Segundo SAUER e KOCH (1953), estas alterações se referem especialmente a retinitis proliferante diabética. Seus achados mostram que nestas formas avançadas da retinopatia diabética, uma glomeruloesclerose é muito freqüente, se não constante.

Um outro sinal de relação estreita genética de ambas as alterações é o fato de que a influência da duração do diabete, da idade, e do sexo se apresentam de maneira semelhante na retinopatia diabética e na glomeruloesclerose intercapilar. Assim ALLWAL, EKE-LUND e ORAS (1950), como também BJERKELUND (1951) encontravam a glomeruloesclerose intercapilar tanto mais freqüente, quanto mais tempo existia o diabete. GRILL (1948) MANN, CARNER e ROOT (1949) avaliaram a duração média da doença, até o início da glomeruloesclerose em 10 a 14 anos. Da mesma maneira como na retinopatia diabética são também atingidas pela glomerulo-

esclerose não só pessoas idosas, mas também os jovens, de acôrdo com as pesquisas de JOHN (1949), GOODHOF (1945) LAIPPLY, EITZEN e DUTRA (1949) e ROSENBUSCH (1945). Uma outra semelhança com a retinopatia diabética existe no fato de que também a glomeruloesclerose intercapilar nas mulheres diabéticas é duas vezes mais freqüente do que nos homens. Isto é demonstrado daquelas estatísticas globais dos casos examinados pela necropsia, por KIMMELSTIEHL e PORTER (1948) e de ALLWALL, EKELUND e ORAS (1950). Além disso, AZERAD, BRUX, NATAF e ALAGILLE (1951) chamaram a atenção para o fato de que a predominância das mulheres é potente principalmente na idade mais avançada. A maioria dos autores está de acôrdo com KIMMELSTIEHL e PORTER (1948) que, assim como na retinopatia diabética, a hipertensão e a arterioesclerose ocorrem freqüentemente junto com a glomeruloesclerose do diabético, embora não existe entre êles relação causal. Outras analogias no aparecimento da retinopatia diabética e na glomeruloesclerose intercapilar são verificadas também em outros territórios. BENCE-JONES (1953) já chamaram a atenção para o fato de que durante o diabete pode diminuir a glicosuria ou até desaparecer. Outros autores acharam que esta diminuição da glicosuria ocorre na mesma época como as complicações nefríticas. Sòmente pelos exames por ZUBROD, EVERSALE e DANA (1951) e de RENARD e DHERMY (1950) podia ser provado que esta diminuição da glicosuria não é, como foi suposto até agora, um aumento limiar renal para glicose, mas pode ser a consequência de uma diminuição de hiperglemia.

ZUBROD, EVERSALE e DANA (1951) puderam sòmente mostrar por meio de exames necròpsicas em relação ao quadro clínico durante toda a doença, que os pacientes com glomeruloesclerose intercapilar apresentaram muitas vezes uma melhora da condição metabólica diabética, com diminuição da necessidade de tomar insulina. Em alguns casos de diabete grave a melhora era tão pronunciada, que já reagiram a poucas unidades de insulina com fenómenos hipoglicémicos. Em contraste a isso, aumentou na maioria dos pacientes que não tinha glomeruloesclerose intercapilar, a necessidade de tomar insulina durante a duração da doença.

Coisas semelhantes podíamos também verificar para a retino-

patia diabética. Por isso RENARD achou que a retinopatia aparecia não raramente no momento da melhora da condição metabólica diabética. Em 1950 RENARD e DHERMY verificaram que em 45% dos seus 40 pacientes com retinopatia diabética aparecia a retinopatia, quando a glicosuria desaparecia. Em mais 40% diminuía a glicosuria no momento do aparecimento da retinopatia, e desaparecia nos meses seguintes. Nos restantes 15% podia-se observar uma diminuição nítida da glicosuria no momento do aparecimento da retinopatia. A doença da retina foi assim verificada, em concomitância estreita com a melhora ou o desaparecimento da glicosuria.

WAGNER e WILDER (1921), WAITE (1935), BONNET (1947), DOLGER (1947), REDSLOB (1948), chamaram a atenção em observações principalmente semelhantes. APPEL (1952) comunicou, que entre os seus diabéticos com retinopatia que adoeceram depois de 40 anos de idade, havia somente 15% verdadeiramente necessitando de insulina.

Além disso ZUBROD, DANA e EVERSOLE (1931) verificaram que entre os seus diabéticos no grupo dos doentes com glomeruloesclerose intercapilar havia uma porcentagem muito menor com tendência à acidosis, do que nos diabéticos sem estas alterações nefríticas. A estes achados na glomeruloesclerose intercapilar correspondem para a retinopatia diabética as observações de RENARD e DHERMY (1950) BESSIERE (1932) e BELGERI, SATANOWSKY e MALBRAN (1935), para os quais é mencionada a freqüente ausência da acidosis e da acetonemia na retinopatia diabética. BRAUN (1937) achou em seus 102 doentes com retinopatia diabética somente 9 vezes uma acetonuria resistente.

Estas últimas observações levam-nos a crêr, que tanto a retinopatia diabética, quanto a glomeruloesclerose intercapilar aparecem preferentemente num tipo de diabete, assinalado pelo fato da tendência ao abaixamento do nível da glicemia, e que só raramente tem inclinações para uma acidosis.

Com toda certeza encontram-se nos diabéticos com retinopatia diabética também alterações nefríticas inflamatórias e arterioescleróticas. Mas não se deve supor, que êles sejam responsáveis pela retinopatia diabética. Também a glomeruloesclerose intercapilar não

pode ser admitido, segundo as noções atuais, como causa da retinopatia, como REDSLOB (1948) pensou, porque a retinopatia diabética já podia ser verificada antes da aparição das alterações nefríticas. A relação estreita da retinopatia diabética com a glomeruloesclerose intercapilar em relação a particularidades morfológicas e clínicas, a sua aparição concomitante, mostram com enfase, que se deve concordar com FRIEDENWALD (1952) e outros, que consideram ambas as alterações como sinal de uma causa superior.

TIPOS DE DIABETE E INFLUENCIAS HORMONAIIS

As observações mencionadas até agora têm mostrado que as alterações responsáveis pela origem da retinopatia diabética não entram em questão como causas primárias, embora representem sintomas mais ou menos estreitamente correlacionados. As relações referidas ultimamente entre a retinopatia diabética e a glomeruloesclerose intercapilar já mostram que ambas as alterações parecem ocorrer de preferência num tipo de diabete, que raramente tem inclinação à acidosis. Deve-se tratar de uma forma de diabete, no qual a formação de corpos cetonicos é dificultada pela presença de suficiente insulina endogena. Na literatura alemã, esta forma de diabete é chamada de diabete de contra-regulação, segundo uma proposta de FALTA. — Antigamente a expressão o «diabete de contraregulação» referia-se apenas às relações entre a adrenalina e a insulina. Em nossos dias compreende-se mais largamente a palavra, estendendo-se a todos os hormônios que agem contra a insulina. A relação alternativa entre estes hormônios e aquela nos quais o glucagon, formado nas células desempenha um papel relativamente grande (segundo as observações mais recentes, (FERNER, 1953). é bastante complicado e de maneira alguma esclarecida em seus detalhes.

Muitos pesquisadores explicam o diabete, chamado de contraregulação, devido a uma hiperfunção de certos hormônios do lobulo anterior da hipófise (AMMON e DIRSCHER, 1948). Pode-se citar, como será mostrado em seguida, uma série de observações clínicas e experimentais, que falam a favor de que uma tal hiperfunção também leva a explicação da origem da retinopatia diabética e da glomeruloesclerose.

Apesar de não ser ainda possível tirar-se conclusões exatas a respeito das pesquisas experimentais em animais sobre o diabetes humano, deve-se considerar os resultados das seguintes experiências: num cachorro, o qual foi mantido diabético durante 5 anos, mediante injeções de hormônios do lobulo ant. da hipófise, LUKENS e DOHAN conseguiram obter alterações nos rins, que corresponderam à glomeruloesclerose humana intercapilar. É provavel, que estes efeitos dos hormônios da hipófise tenham uma certa correspondência na ativação de hormônios da cortex suprarenal, porque RICH e CO (1950) e WOODS (citado por BECKER, 1952) produziram fenomenos semelhantes à glomeruloesclerose intercapilar de um coelho, administrando cortisona e F composto. Mas eles não puderam observar nestas pesquisas as alterações da retina. Estas foram produzidas por BECKER (1952), destruindo no coelho mediante ALOXANA as células que produzem a insulina no pâncreas, e administrando em seguida o ACTH. O exame histológico mostrou que originaram-se na retina destes animais os microaneurismas em 14 dias. A ação exagerada de ACTH é a condição também para uma excessão aumentada de Cortisona da cortex suprarenal e a exclusão das células do pâncreas produtores de insulina, realizando-se ao mesmo tempo. Ela parece exercer um papel de importância na aparição das complicações vasculares e diabéticas na região da retina e dos rins. Entretanto, deve-se ainda mencionar que JANES, BOUNDES e LEINFELDER (1952) informaram sobre as hemorragias da retina, que produziram no coelho somente por envenenamento com Aloxana. Entretanto, BECKER (1952) e outros comunicaram expressamente que não conseguiram obter este mesmo resultado.

Existe ainda uma série de observações no homem, que mostraram também para a retinopatia diabética o papel importante de uma **hiperprodução de hormônios do lobulo anterior da hipófise**. Aqui deve-se primeiro chamar a atenção para o fato de que a retinopatia diabética é observada freqüentemente nas mulheres durante o climactério. Pensa-se que por causa da ausência dos hormônios das glândulas sexuais efetuar-se-á uma liberação do lobulo anterior da hipófise, o que provavelmente significa a causa favorecendo a origem da retinopatia diabética.

No mesmo sentido, pode-se explicar uma observação de GROEN-

BERG e SVANTESON (1951). Numa mulher diabética com retinopatia diabética, pode-se parar a amenorreia primária, com um hormônio gonadotrópico. Depois que as glandulas sexuais outra vez passaram a funcionar normalmente, quer dizer, quando a hiperfunção do lobulo anterior da hipófise foi cortada, devido à falta de seus hormônios, sobreveio a cura da retinopatia.

Uma produção demasiada de hormônios do lobulo anterior da hipófise, seja na hipófise mesma ou na placenta, também existe na gravidez. Por este fato podem talvez ser explicadas as observações de BECKER (1952) e SHERILL (1951) sôbre a agravação e o aparecimento de retinopatia diabética durante a gravidez, como também o regresso ao estado anterior à gravidez após a gestação.

Outros fatores são importantes, mostrando que a produção demasiada de ACTH na hipófise leva à retinopatia diabética e à glomeruloesclerose intercapilar e chamam a atenção pelo fato de que CONN, LOUIS e JOHNSTON (1948) etc. observaram o aparecimento de um diabete quase sempre passageiro e resistente à insulina, nos doentes não diabéticos que foram tratados com ACTH e cortisona. BECKER (1952) RICH (1952) e HARVEY (1952) comunicam ainda alterações semelhantes àquelas da retinopatia diabética e fenomenos de glomeruloesclerose intercapilar, aparecendo somente em pessoas não diabéticas, que foram tratadas com ACTH. Depois de deixar este tratamento com ACTH, desapareceram outra vez as alterações retinianas. Muito significativo, porque incide na mesma direção é uma observação de POULSEN (1953) comunicada a um congresso internacional de diabéticos em Leyden. Numa paciente com diabete grave e uma retinopatia diabética pronunciada, após a gravidez surgiu a doença de Simmond com todos os sintomas típicos. Com o aparecimento desta doença que se origina pelo não funcionamento do lobulo anterior da hipófise, o diabete e a retinopatia melhoraram constantemente e finalmente a retinopatia desapareceu por completo.

Provavelmente as experiências de OLIVERCRONA (1954) por êle nos comunicaro pessoalmente, visam o mesmo assunto. Ele pode obter por meio da hipofisectomia em pacientes diabéticos, uma normalização da pressão sanguinea antes aumentada, uma melhora evidente da hiperglicemia e uma parada do processo renal. Os diabéti.

cos tratados por êle até aquela época com hipofisectomia já eram praticamente cegos antes da operação, devido às alterações retinianas bastante avançadas, de maneira que o valôr do afastamento da hipófise para a retinopatia diabética não pode ser julgado.

GREEN (1950) pode também observar, depois do afastamento de ambas as capsulas suprarenais, o desaparecimento de uma retinopatia diabética.

Finalmente deve-se ainda chamar a atenção para as doenças que se baseiam numa hiperfunção do lobulo anterior da hipófise, como a acromegalia e a síndrome de Cushing. De acordo com as minhas observações não podemos concordar com HANUM (1939), APPEL (1950) e HEINSIUS (1951) com a opinião de ZUBROD (1951), que este diabete, aparecendo nestas doenças raramente seria acompanhado por uma retinopatia diabética. O mesmo resultado vale também para as doenças que se baseiam numa hiperfunção da cortex suprarenal, como a síndrome adrenogenital e de Morgagni.

Resumindo, pode-se concluir, que foi constatada uma série de fatos importantes experimentais e clínicos, que chamam a atenção para o papel importante do lobulo anterior da hipófise, que pela sua ação na cortex suprarenal produz a retinopatia diabética e a glomeruloesclerose intercapilar, opinião que também é aceita por FRIEDENWALD (1952) BECKER (1930) e outros.

Apesar de acreditarmos que o diabete de contraregulação, clasificado, segundo LAWRENCE (1951) num tipo magro nos jovens e num tipo obeso nas pessoas idosas, tenham uma tendência especial à retinopatia diabética, em consequência a uma hiperfunção do lobulo anterior da hipófise, devemos assinalar que todos os tipos de diabete podem ser atingidos por uma retinopatia. Isso se baseia no fato de que a divisão dos tipos diabéticos, feita segundo os pontos de vista clínicos, é incompleta. De outro lado é bem possivel que também num diabete do tipo «falta de Insulina» haja uma absoluta ou relativa hiperfunção do sistema hipófise-cortex-suprarenal.

Depois que colocamos em primeiro plano a importância de uma hiperfunção deste sistema para a origem da retinopatia diabética, surge a questão de se saber, se a perturbação diabética do metabolis-

mo é a principal condição para a sua origem. Isso é negado por DOLGER (1950) para todas as lesões vasculares precoces, nas quais a retinopatia diabética apareceu antes da manifestação da perturbação diabética do metabolismo. Observações próprias confirmam as indicações de WAGENER (1945) WIESE (1953) EMMERICH (1953) e FRIEDENWALD-BECKER (1952). Como o caso de FRIEDENWALD-BECKER (1952) foi examinado com minúcias, segue aqui a sua descrição abreviadamente. Trata-se de um paciente com retinopatia diabética típica, no qual não havia glicosuria, glicemia normal e uma curva normal de tolerância de glicose sangüinea. O paciente foi despedido com um diagnóstico não esclarecido, e 6 meses depois voltou com um grave diabete.

Tais observações mostram, que a ocorrência de perturbações diabéticas comuns de metabolismo, que podiam ser determinadas até agora clinicamente, não são uma condição absoluta, para a origem de uma retinopatia diabética.

Finalmente ainda é preciso chamar a atenção para o fato de que a produção experimental de formas graves da retinopatia diabética ainda não foi possível. Isso vale principalmente para a retinopatia proliferante, da qual já mencionamos, que ela pode desenvolver-se muito rapidamente, sem passar os primeiros estádios. Parece possível que esta forma de retinopatia também, do ponto de vista etiológico, ocupa um lugar especial.

Mediante esta apresentação curta e resumida esperamos ter mostrado, que a pesquisa da retinopatia diabética durante os últimos anos fez grandes progressos. Se ainda não foi alcançado um esclarecimento da patogenese, parece porém ter ficado estabelecida a direção em que devemos procura-la.

R E S U M O

Distinguem-se na retinopatia diferentes estádios. Determinam o quadro oftalmoscópico no primeiro estágio os microaneurismas, redescobertos por BALLANTYNE e LOEWENSTEIN. Tanto nos diabéticos jovens, como nos idosos a retinopatia diabética é encontrada com mais frequência, quanto mais antiga é a doença diabética. Há, porém, diabéticos que apesar de muitos anos de doença, não apresentam retinopatia diabética. Estudando-se os achados não somente conforme o sexo, mas também segundo a idade, verifica-se que a retinopatia diabética incide na maioria dos casos em jovens do sexo masculino e em pessoas idosas do sexo feminino,

O aparecimento da retinopatia depende também de influências constitucionais e hormonais. A hipertensão e a arteriosclerose são encontrados com mais frequência no diabético com retinopatia diabética do que no mesmo sem retinopatia. Também a retinopatia diabética aparece sem pressão alta e sem arteriosclerose. A fragilidade aumentada é encontrada em muitos pacientes, mas não em todos os portadores de retinopatia diabética. A hipertensão, a arteriosclerose e a fragilidade capilar têm certas relações com a retinopatia diabética, mas não devem ser responsabilizadas como causa primária.

Não tem sido provado até agora que a hiperglicemia, ou quaisquer outros produtos intermediários da decomposição, quimicamente observáveis do metabolismo dos hidratos de carbono, da gordura e da albumina devam ser a causa da retinopatia diabética.

Existem estreitas relações entre a retinopatia diabética e a glomerulosclerose intercapilar (KIMMELSTIEHL-WILSON). O quadro histológico de ambos em relação aos vasos apresenta grande semelhança. As duas alterações são encontradas muitas vezes em conjunto. O quadro clínico e as relações com a duração da doença, com a idade, sexo, a hipertensão e a arteriosclerose são muito semelhantes, tanto para as alterações renais, como para as retinianas diabéticas.

Uma constatação importante parece ser que tanto a retinopatia diabética, como a glomerulosclerose intercapilar ocorrem preferen-

temente num tipo de diabete, que é assinalado pelo fato da tendência ao abaixamento do nível da glicose sanguínea, com a duração da doença, e só raramente temos sintomas de acidosis. Esta constatação se explica pela existência de uma relação entre a origem da retinopatia diabética com os hormônios que reagem contra a insulina, isto é com os hormônios do lobulo anterior da hipófise e do glucagon, formado nas células alfa do pâncreas. De fato pode-se produzir uma glomeruloesclerose intercapilar no cão por administração exagerada de hormônios do lobulo anterior da hipófise e no coelho por cortisona e composto F. Por meio de ACTH em combinação com ALOXANA, foram produzidos microaneurismas na retina do coelho. No homem a cortisona e o ACTH podem originar um diabete com glomeruloesclerose intercapilar e retinopatia diabética. A ocorrência freqüente de retinopatia diabética nas mulheres durante o climactério pode ter uma relação com a hiperfunção do lobulo anterior de hipófise pela falta de hormônios sexuais. Numa mulher diabética desapareceu a retinopatia diabética, quando foi possível eliminar-se a amenorréia, por meio de um hormônio gonadotrópico. No mesmo sentido constatou-se o fato de que a retinopatia diabética tem uma tendência a agravar-se durante a gravidez, enquanto que após a gestação em certas circunstâncias há melhora. POULSEN viu desaparecer uma retinopatia diabética, quando o lobulo anterior da hipófise durante a moléstia de Simmond foi suspenso. GREEN observou depois do afastamento das cápsulas suprarenais a involução de uma retinopatia diabética. OLIVERCRONA, pelo afastamento da hipófise nos diabéticos pode normalizar a hipertensão e melhorar a hiperglicemia.

Destarte pode-se enumerar uma série de fatos que falam a favor da idéia de que a retinopatia diabética está baseada numa atividade excessiva de hormônios da hipófise ou da cortex suprarenal, que **agem contra a Insulina.**

Se temos ainda muitas dúvidas a respeito desta idéia, acreditamos todavia, que esta direção da pesquisa pode ser importante para a explicação da etiologia e para a resolução de uma terapêutica eficiente.

B I B L I O G R A F I A

- AARSETH, S.: Cardiovascular-renal disease in diabetes mellitus. Acta med. scandinav. Suppl. 281. Oslo 1953.
- ALLEN, A. C.: The Kidney. New York 1951.
- ALLEN, A. C.: Arch. Path. 32:33, 1941.
- ALTNOW: Arch. int. Med. 40:757, 1927.
- ALWALL, N., EKELUND, C. and OORAS, L.: Acta med. scandinav. 136:359, 1950.
- AMMON, R. und DIRSCHERL, W. Fermente Hormone Vitamine, Leipzig, 1948.
- APPEL, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 197:686, 1950.
- APPEL, W., PIPER H. F. und STARKE, H.: Zur Pathogenese der Augenveränderungen bei Diabetes, Smmlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde, Halle 1952.
- ASHTON, N.: Proc. R. Soc. Med. 44:742, 1951.
- ASHTON, N.: Brit. J. Ophthal. 37:282, 1953.
- ASHTON, N.: Proc. 16. International Congress Ophthalm. London 1950, p. 411.
- ASHTON, N.: Trans. Ophthalm. Soc. U. K. 70:35, 1950.
- ASHTON, N.: Brit. J. Ophthal. 33:407, 1949.
- AZERAD, E.; Nataf, E. AKSEREN, I. and ALAGILLE; Pr. méd. 59:1654, 1951.
- BALLANTYNE, A. J. and LOEWENSTEIN, A.: Brit. J. Ophthal. 28:593, 1944.
- BALLANTYNE, A. J. and LOWENSTEIN, A.: Trans. ophthal. Soc. U. K. 36:95, 1943.
- BALLANTYNE, A. J.: and MICHAELSON, C.: Trans. ophthal. Soc. U. K. 67:59, 1947.
- BALLANTYNE, A. J.: Trans. ophthal. Soc. U. K. 66:503, 1946.
- BARNES, R. H.: Am. J. med. Sci. 219; 368, 1950.
- BECKER, B.: Ann. Int. Med. 37; 273, 1952.
- BECKER, B. and POST, L. T.: Am. J. Ophthalm. 34:677, 1951.
- BELL, E. T.: Renal diseases. London 1946.
- BELGERI, SATANOWSKY e MALBRAN: Arch. Ophthal. Buenos Aires, 10:95, 1935. (segundo Braun).
- BENCE-JONES, H.: Medico-chirurgical Tr. Roy. Med. and Chir. Soc-London, second series, 18:403, 1853.
- BESSIERE, E.: Arch. d'Ophtal. 49:219, 1932.
- BJERKELUND, C. J. Acta med. scandinav. 139:133, 1951.
- BOCK, R. H.: Arch. Ophthal. 29:919, 1943.
- BOECK, J., GREIF, St. und MORO, E.: Wien. Kl. Wschr. 64: 932, 1952.
- BONNET, P.: Altération de la rétine avec les affections générales. Paris 1947.
- BRAUN, R.: Graefes Arch. Ophthalm. 136:256, 1937.

- CAMPOS, C. A.: Prensa med. argent. 34:2468, 1947.
- CANDELLA, J. L. R.: Arch. Soc. Oftal. Hispano-Amer. 7:851, 1947.
- CHAIKOFF, J. L. and ENTENMANN, C.: Advances in Enzymology. 8:171, 1948.
- CHOW: segundo Friedenwald 1952.
- CONN, J. W., LOUIS, L. H. and JOHNSTON, M. W.: Proc. Am. Diabetes A. 8:215, 1948.
- CORDES, F. C. Arch. Ophthal. 48:531, 1952.
- CRISTINI, G.: La clinica 11:1, 1948.
- CRISTINI, G. e ROVERSI, L.: Giorn. ital. Oftalm. 2: 70, 1949.
- CRISTINI, G. e ROVERSI, L.: Acta ophthalm. 27:563, 1949.
- CRISTINI, G.: Rass. Clin. Sci. 26:345, 1950.
- CRISTINI, G. e TOLOMELLI: Arch. Path. clin. Med. 25:271, 1947.
- CROOM, J. H. and SCOTT, G. I.: Lancet, 1949.
- DANA, G., EVERSOLE, S. and ZUBROD, C.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 90:323, 1952.
- DOLGER, H.: Bull. New York Acad. Med. II. Ser. 24:779, 1950.
- DOLGER, H.: Arch. Ophthal. 37:695, 1947.
- DOLGER, H.: J. Amer. Med. Assoc. 134:1289, 1947.
- DRAGSTED: Cit. segundo Chaikoff und Entenmann.
- DUKE-ELDER, St.: Textbook of Ophthalmology. London 1940. Vol. III, p. 2729.
- ELWYN, H.: Diseases of the Retina, Philadelphia 1946.
- EMMRICH: Klin. Mbl. Augenheilk. 124:236, 1953.
- FAHR, TH.: Virch. Arch. f. path. Anat. 248:323, 1924.
- FERNER, H.: Am. J. of Digest. Diseases, 20:301, 1953.
- FRIEDENWALD, J. S.: Arch. Ophtal. 37:403, 1947.
- FRIEDENWALD, J. S.: Am. J. Ophthal. 33:1187, 1950.
- FRIEDENWALD, J. S.: Trans. Amer. Acad. Ophthal. 53:73, 1948.
- FRIEDENWALD, J. S.: J. Amer. Med. Ass. 150:969, 1952.
- FRIEDENWALD, J. S.: Bull Johns Hopk. Hosp. 90:323, 1952.
- GANDOLFI, C.: G. ital. Oftal. 3:321, 1950.
- GIARDINI, A.: Boll. p'Ocul. 28:385, 1949.
- GILLILAND, J.: Brit. Med. J.: 1:116, 1951.
- GOODMAN, J. I.: Amer. J. Ophthal. 36:956, 1953.
- GOODOF, J. I.: Ann. Int. 22:373, 1945.
- GRANTROM, K. O.: Acta med. scandinav. Suppl. 196:40, 1947.
- GRAY, W. A.: Brit. J. Ophthal. 17:577, 1933.
- GREEN, D. M., NELSON, I. N., DODDS, and SMALLEY, R. E.: J. Amer. Med. Ass. 144:439, 1950.
- GREIF, S. und MORO, E.: Dtsch. Med. Wschr. 76:133, 1951.

- GRILL, C.: Nord. med. 37:487, 1948.
- GROENBERG, A. und SVANTESON, G.: Sven. Läk. Tidn. 48:2005, 1951.
- GÜNTHER, W. H.: Virch. Arch. F. path. Anat. 307:380, 1941.
- HANUM, S.: Acta Ophthal. Suppl. 16, 1939.
- HARVEY; Bull. Johns Hopk. Hosp. 90:324, 1952.
- HEINSIUS, E.: Graefes Arch. Ophthal. 151:365, 1951.
- HEINSIUS, E.: Dtsch. Med. Wschr. 77:880, 1952.
- HENDERSON, L. L., SPRAGUE, R. G. and WAGENER, H. P.: Amer. J. Med. 3: 131, 1947.
- HIRSCHBERG, J.: Dtsch. Med. Wschr. 51:1180, 1890.
- HURLIN, SAFFIAN and RICE: Federal Security Agency, Washington, D. C., p. 88, 1947, (cited after Joslin 1952).
- JACOBS, H. R.: J. Lab. and Clin. Med. 34:116, 1949.
- JAHNKE, W.: Graefes Arch. 149:240, 1949.
- JANES, R. G.; Bounds, G. W. et Leinfelder, P. J.: Arch. Ophthal. 48:414, 1952.
- JOHN, H. J.: J. Pediat, 35:723, 1949.
- JOSLIN, E. P.: The Treatment of Diabetes mellitus. Philadelphia. Ninth Edition, 1952.
- IVERSEN, M. and OHLSEN, A. S.: Acta med. scandinav. 139:319, 1951.
- KIMMELSTIEL, P. und WILSON, C.: Am. J. Path. 12:83, 1936.
- KIMMELSTIEL, P.: Gaz. méd. port. 4:648, 1951.
- KIMMELSTIEL, P. and PORTER, W. B.: New England J. Med. 238:876, 1948.
New England J. Med. 238: 908, 1948.
- KNAUER, W. J.: J. Florida med. Ass. 37:88, 1950.
- KUMM, MEHLHOSE, F. und OBAL, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. 116:482, 1950.
- LAWRENCE, D. D.: Brit. Med. J. 2:107, 1950.
- LAWRENCE, R. D.: Brit. Med. J. 1:373, 1951.
- LAIPPLY, T. C.: Eitzen, O. and Dutra, F. R.: Arch. Int. Med. 74:353, 1944.
- LEWIS, L. A., SCHNEIDER, R. W. and MCCULLAGH, E. P.: J. Clin. Endocrinol. 4: 535, 1944.
- LUKENS, F. D. W. and DOHAN, C. F.: Arch. Path. 41:19, 1946.
- MANN, G. V., GARDNER, C. and ROOT, H. F.: Am. J. med. 7:3, 1949.
- MCKENZIE, H.: Ophthal. Hosp. Rep. London 9:134, 1877.
- MARTENSON, J. and PALM, E.: Acta med. scandinav. 138, Suppl. 246:154, 1950.
- MOELLERSTROEM, J.: Nord. Med. 36:2571, 1947.
- MYLIUS, K.: Klin. Mbl. Augenheilk. 98:377, 1937.
- NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus. (In Nothnagel, H.: Spezielle Pathologie und Therapie, Wien und Leipzig 1910).
- PECK, F. B. and MANN, M.: Amer. J. Med. Sci. 217: 277, 1949.

- NETTELSHIP: vide McKensie.
- NETTELSHIP, E.: Tr. Ophthal. Soc. U. K. 8: 161, 1888.
- POULSEN, S. E.: Diabetes, 2: 7. 1953.
- QUIROZ, J. A. and ITURBE, J.: An. Soc. Mexic. Oftal. 23:1. 1949.
- RABINOWITCH, I. M.: Arch. Int. Med. 43:363, 1929.
- RENARD, G. et DHERMY, P.: Arch d'Ophtal. 10:170, 1950.
- RENARD, G.: segundo Renard et Dhermy.
- RICH, A. R. John Hopk. Hosp. Clinical-Pathologicval Conference, February, 1952.
- RICH, A. R., BURTHRONG, M. and BENNETT, I. L.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 87, 549, 1950.
- RODRIQUEZ, R. and ROOT, H. F.: New England J. Med. 238:391, 1948.
- ROGERS, J.: Am. J. Med. 12:688, 1952.
- ROOT, H. F.: Arch. Ophthal. 50:124, 1953.
- ROOT, H. F.: The eyes diabetes. Chapter XXI of "Treatment of Diabetes Mellitusi. vide Joslin.
- ROSENBUSCH, H.: Ann. Paediat. 165:12, 1945.
- SAUER, H. und KOCH, H.: Klin. Mbel. Augenheilk. 123: 395, 1953.
- SCOTT, G. I.: Proc. R. Soc. Med. 44,742, 1951.
- SCOTT, G. I.: Brit. J. Ophthal. 37:705, 1953.
- SHERILL, J. W.: Bull. Scripps Metabolic Clinic. 2: 1, 1951.
- SIEGAL, S. and ALLEN, A. C.: Am. J. M. Sc. 201: 516, 1941.
- SCHNEIDER, R. W., LEWIS, L. A. and MCCULLAGH, E. P.: Am. J. M. Sc. 212: 462, 1946.
- VILA ORTIZ, J. M., STAFFIERE, J. J., SOTO, C. M. and DE ROSA, J. Arch. Soc. Oftal. Hispano-Amer. 9:245, 1949.
- VILA ORTIZ, J. M.: Arch. Mem. Soc. Oftalm. Litoral 3:84, 1950.
- VOGELIUS, H.: Acta Ophthal. 27:99, 1949.
- WAGENER, H. P.: Proc. Am. Diabetes A. 5:203, 1945.
- WAGENER, H. P. and WILDER, R. M.: J. A. M. A. 76:515, 1912.
- WAITE, J.: New. Engl. Cphthal. Soc. in: Am. J. Ophthal. 18:60, 1935.
- WAITE, J. H. and BEETHAM, W. P.: New England J. Med. 212:367 e 429, 1935.
- WARREN, S. and Le Compte. P. M.: The Pathology of Diabetes Mellitus. Philadelphia 1952.
- WHITE, P. and WASKOW, E.: Proc. Am. Diabetes A. 8:139, 1948.
- WISE: Klin. Mbl. Augentheilk, 124:234, 1953.
- WOODS, A. C.: Personal communication to Becker 1952.
- ZUBROD, C. G., EVERSOLE, S. L. and DANA, G. W.: New Ençland J. Med. 245:518, 1951.