

Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia

J.L. GROSS*, M. NEHME**

*Sociedade Brasileira de Diabetes; **Conselho Brasileiro de Oftalmologia.

UNITERMOS: Retinopatia. Neuropatia. Nefropatia. Diabetes Melito.

KEY WORDS: Retinopathy. Neuropathy. Nephropathy. Diabetes Mellitus.

INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) acomete cerca de 7,6% da população brasileira entre 30 e 69 anos de idade. Cerca de 50% dos pacientes desconhecem o diagnóstico e 24% dos pacientes reconhecidamente portadores de DM não fazem qualquer tipo de tratamento¹.

As complicações crônicas do diabetes melito (DM) são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte (52%) em pacientes diabéticos do tipo 2². Diversos fatores de risco, passíveis de intervenção, estão associados ao maior comprometimento cardiovascular observado nos pacientes diabéticos. Entre eles estão a presença da Nefropatia Diabética (ND) e da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

O impacto desfavorável da HAS e das dislipidemias sobre a morbimortalidade cardiovascular é amplamente reconhecido, bem com a freqüente associação destas condições ao DM. Dados da Organização Mundial da Saúde mostram significativa elevação da mortalidade de indivíduos com DM tipo 1 e 2 na presença de HAS³. Por outro lado, são numerosas as evidências de que o tratamento anti-hipertensivo é capaz de reduzir a incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos com e sem DM^{4,5}. Também a intervenção sobre a dislipidemia tem se mostrado benéfica no controle da doença macrovascular de indivíduos diabéticos⁶.

A ND acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de insuficiência renal em pacientes que ingressam em programas de diálise. A mortalidade dos pacientes diabéticos em programas de hemodiálise é maior do que a dos não-

diabéticos. Cerca de 40% dos pacientes morrem no primeiro ano de tratamento, principalmente por doença cardiovascular⁷. O custo do tratamento da insuficiência renal crônica (IRC) é elevado. De acordo com os dados obtidos junto à Secretaria de Saúde do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, o custo direto de um paciente em hemodiálise por ano é de R\$ 13.902,00 sem contar o acesso vascular, as medicações (R\$ 4.000,00), as eventuais hospitalizações e as consultas. Esse tipo de tratamento consome cerca de 7% do total disponível para a assistência médica deste Estado⁸.

A ND apresenta uma fase inicial, denominada de nefropatia incipiente (fase de microalbuminúria) e uma fase mais avançada definida como nefropatia clínica (fase de macroalbuminúria). Existem diversas estratégias terapêuticas que podem ser empregadas para reverter as alterações encontradas na fase de microalbuminúria e retardar a evolução da fase de macroalbuminúria para a IRC. A ND pode ser diagnosticada precocemente pela medida da albuminúria. Atualmente já estão bem definidos procedimentos simples e efetivos para realizar o rastreamento^{9,10}. É possível a redução de custos utilizando-se uma abordagem inicial simplificada para o rastreamento. A medida de proteinúria e albuminúria custam R\$ 0,17 e R\$ 0,78, respectivamente.

Estudos realizados em países da Europa demonstraram a elevada relação benefício/custo do emprego de medidas de prevenção da ND¹¹. No entanto, nestes países em menos de 50% dos pacientes com diabetes do tipo 2 são realizados testes de rastreamento para a ND¹².

A Retinopatia Diabética (RD) acomete cerca de 40% dos pacientes diabéticos e é a principal causa de cegueira em pacientes entre 25 e 74 anos¹³. A maioria dos casos de cegueira (90%) é relacionada à RD e pode ser evitada através de medidas adequadas, que incluem, além do controle da glicemia e da pressão arterial, a realização do diagnóstico em uma fase inicial e passível de intervenção. Essas medidas diminuem a progressão das alterações

Quadro 1 – Valores de albuminúria e de proteinúria utilizados no diagnóstico de Nefropatia Diabética

Categoria	Urina de 24 horas*	Amostra de urina**
Normal:		
Normoalbuminúria	< 20 µg/min	< 17 mg/L
Nefropatia Incipiente:		
Microalbuminúria	20 a 200 µg/min	17 a 174 mg/L
Nefropatia Clínica:		
Macroalbuminúria	> 200 µg/min	> 174 mg/L
Proteinúria	≥ 500 mg/24h	≥ 430 mg/L

* American Diabetes Association. Diabetes Care 21 (suppl I): S50-S53, 1998

** Zelmanovitz T *et al.* Diabetes Care 20 : 516-519, 1997
Zelmanovitz T *et al.* Diabetes Care 21: 1076-1079, 1998.0

Quadro 2 – Instruções para aplicação do monofilamento de nylon

1. Mostrar o filamento ao paciente e aplicá-lo em sua mão para que ele possa reconhecer o tipo de estímulo e "perca o medo".
2. Pedir que o paciente não olhe para o local que estará sendo testado.
3. Pedir que o paciente preste atenção e simplesmente responda "sim" quando sentir o filamento; não perguntar se ele sente ou não, para não induzi-lo.
4. Ao aplicar o filamento, mantenha-o perpendicularmente à superfície testada, a uma distância de 1-2 cm: com um movimento suave, faça-o curvar-se sobre a pele e retire o, contando mentalmente a seqüência numérica "1001-1002" enquanto o filamento toca a pele, curva-se e sai do contato.
5. Não use movimentos bruscos na aplicação; se o filamento escorregar pelo lado, desconsidere a eventual resposta do paciente e teste o mesmo local novamente mais tarde.
6. Use uma seqüência ao acaso nos locais de teste, para não induzir o paciente a prever o local seguinte onde o filamento será aplicado.
7. Havendo áreas ulceradas, necróticas, cicatriciais ou hiperkeratóticas, teste o perímetro da mesma, e não sobre a lesão.
8. Se o paciente não responder à aplicação do filamento num determinado local, continue a seqüência randômica e volte posteriormente àquele local para confirmar.
9. Anote os resultados segundo a percepção do filamento em cada região testada.
10. Conserve o filamento protegido, cuidando para não amassá-lo ou quebrá-lo, se necessário, limpe-o com solução de hipoclorito de sódio a 1:10.

retinianas, não revertendo os danos já estabelecidos. Portanto, é imperativo que seja feito o diagnóstico da RD em suas fases iniciais antes que lesões que comprometem a visão tenham ocorrido. O melhor procedimento para realizar a detecção precoce da RD ainda não foi determinado. Idealmente, o rastreamento para RD deveria ser realizado por oftalmologista da rede pública, mas este sistema tem se mostrado insuficiente em locais como o

Quadro 3 – Rastreamento do pé em risco de úlcera. Qualquer achado positivo (SIM) identifica paciente com pé em risco

Úlcera prévia	sim/não
Neuropatia	
Monofilamento	sim/não
Calosidade	sim/não
Deformidade	sim/não
Calçados inadequados	sim/não
Doença vascular periférica	
Ausência de pulsos tibial posterior/pedioso	sim/não
Micose, Bolha, Rachaduras, Fissuras	sim/não

Pacientes que apresentam calosidades sangrantes, úlceras com celulite e/ou abscesso, deformidades importantes (ex. artropatia de Charcot), claudicação intermitente e sinais de isquemia requerem encaminhamento imediato para equipe especializada.

Reino Unido, na medida em que apenas uma pequena porção dos pacientes tem acesso ao especialista¹⁴. Imagens da retina obtidas em sistemas digitais podem ser visualizadas em um monitor de computador e armazenadas em discos. Esse exame pode ser efetuado por técnicos e posteriormente analisado por oftalmologistas¹⁵.

Dados epidemiológicos brasileiros indicam que as amputações de membros inferiores ocorrem 100 vezes mais freqüentemente em pacientes com DM¹⁶. Pacientes diabéticos com lesões graves nos pés constituem 51% dos pacientes internados em enfermarias dos Serviços de Endocrinologia nos Hospitais Universitários, com duração que pode chegar a 90 dias¹⁷. Calculou-se que no Hospital de Clínicas de Porto Alegre uma internação de 21 dias para tratamento de úlcera nos pés de um paciente diabético custa cerca de R\$ 7.000,00. Em nível ambulatorial, o custo trimestral, incluindo apenas a distribuição de antibióticos orais e antimicóticos orais e tópicos, atingiu R\$ 31.400,00 no Centro de Pé Diabético da Fundação Hospitalar do Distrito Federal¹⁸. A grande maioria (85%) dos casos graves que necessita internação hospitalar, origina-se de úlceras superficiais ou de lesões pré-ulcerativas nos pés de pacientes diabéticos com diminuição da sensibilidade por neuropatia diabética associada a pequenos traumas, geralmente causadas por calçados inadequados, dermatoses comuns, ou manipulações impróprias dos pés pelos pacientes ou por pessoas não habilitadas. As úlceras associadas à doença vascular periférica constituem uma menor parcela, porém requerem cuidados imediatos e especializados.

A detecção precoce do "pé em risco" pode ser feita facilmente pela inspeção e avaliação da sensibilidade através de testes simples e de baixo custo^{19, 20}. O

Quadro 4 – Estratificação do risco e abordagem dos pacientes com pé em risco de úlceras		
• neuropatia ausente	baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> • educação • cuidados gerais • avaliação anual
• neuropatia presente	risco moderado	<ul style="list-style-type: none"> • educação • cuidados gerais • sapatos adequados • avaliação semestral
<ul style="list-style-type: none"> • neuropatia presente e/ou deformidades, • proeminências e/ou isquemia, • úlcera/amputação prévia 	alto risco	<ul style="list-style-type: none"> • educação • cuidados gerais • sapatos adequados e/ou especiais • seguimento por equipe especializada • avaliação trimestral

Quadro 5 – Cuidados gerais para os pés

1. Examine seus pés diariamente: se for necessário peça ajuda a um familiar ou use um espelho.
2. Avise seu médico se tiver calos, rachaduras, alterações de cor ou úlceras.
3. Vista sempre meias limpas preferentemente de lã ou algodão.
4. Calce apenas sapatos que não lhe apertem, preferencialmente de couro macio. Não use sapatos sem meias.
5. Sapatos novos devem ser usados aos poucos. Use-os nos primeiros dias apenas em casa por no máximo duas horas. Compre-os de preferência no final do dia.
6. Nunca ande descalço, mesmo em casa.
7. Laves seus pés diariamente, com água morna e sabão neutro. Evite água quente. Seque bem os pés, especialmente entre os dedos.
8. Após lavar os pés use um hidratante a base de lanolina, mas não aplique entre os dedos.
9. Corte as unhas de forma reta, horizontalmente.
10. Não remova os calos, nem procure corrigir unhas encravadas. Procure um tratamento profissional.

emprego dessas medidas e a educação de profissionais, pacientes e familiares podem reduzir em até 50% o risco de amputação.

Embora não existam dados populacionais sobre a prevalência das complicações crônicas do DM no Brasil, estima-se que o número de complicações crônicas seja elevado. Além disso, provavelmente apenas uma pequena fração da população dos pacientes diabéticos é avaliada regularmente para a presença de complicações nas suas fases iniciais e recebe orientação terapêutica apropriada.

Para reduzir o impacto dessas complicações na qualidade de vida dos pacientes diabéticos e prolongar a sua vida de uma forma mais saudável e participativa na sociedade, delinear-se o projeto que a seguir está descrito.

Objetivos

- Implantação e implementação de métodos para rastreamento da nefropatia e retinopatia diabéticas e do pé em risco para úlceras e tratamento para as complicações detectadas.
- Promover pesquisas operacionais em determinados locais que desenvolvam o programa.

MÉTODOS

Rastreamento das complicações

População-alvo

O rastreamento das complicações crônicas será estimulado em todos os centros e locais que se dedicam ao atendimento de pacientes diabéticos. Serão utilizados métodos simples, de fácil emprego e de sensibilidade elevada.

Nos pacientes com DM tipo 1, o rastreamento para as complicações crônicas deve ser realizado cinco anos após o diagnóstico de DM ou cinco anos após a puberdade naqueles pacientes nos quais o DM surgiu antes de 12 ou 13 anos de idade. Em pacientes com DM tipo 2, o rastreamento deve ser feito por ocasião do diagnóstico de DM. Em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 o rastreamento deve ser repetido em intervalos de um ano. No caso da RD o rastreamento deve ser feito também quando houver sintomas de diminuição da acuidade visual ou em toda paciente com DM tipo 1 logo no início da gravidez.

Nefropatia Diabética

O rastreamento deve iniciar com a realização de exame comum de urina e urocultura em amostra casual de urina. Na ausência de hematúria e de infecção urinária, deve ser dosada a concentração de proteínas totais por método quantitativo na mesma amostra.

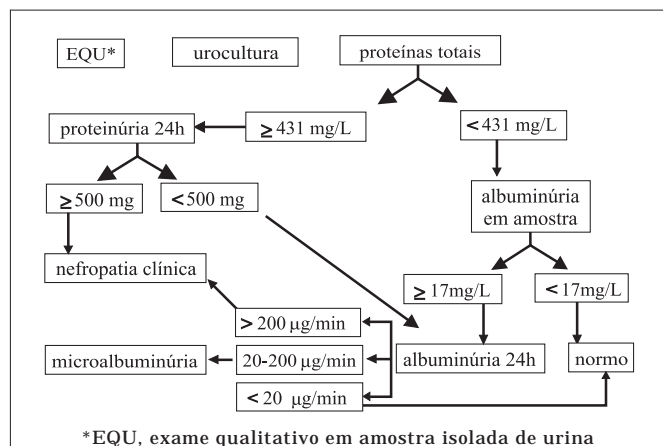


Fig. 1 - Fluxograma para o rastreamento e diagnóstico da Nefropatia Diabética

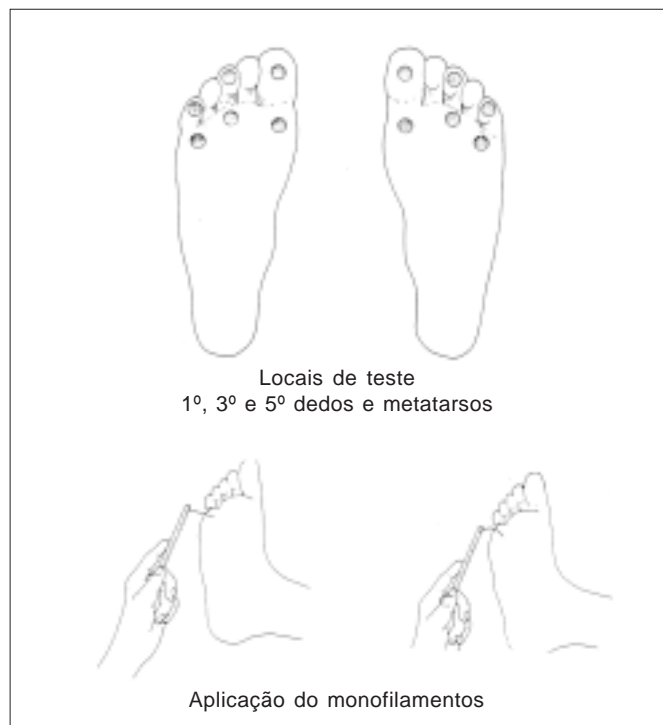


Fig. 3 - Técnica de aplicação de monofilamento e pontos do pé que devem ser testados

Valores de proteinúria³ 430 mg/L apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 80% para o diagnóstico de nefropatia clínica. Este diagnóstico deve ser confirmado com dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas. Se o valor de proteínas totais na amostra casual de urina for < 430 mg/L, realiza-se a medida de albuminúria na mesma amostra de urina. Valores de albuminúria³ 17 mg/L são considerados diagnósticos de microalbuminúria (nefropatia incipiente) e valores menores do que estes são considerados normais. A presença de microalbuminúria deve ser confirmada em urina de 24 horas com tempo marcado (registra-

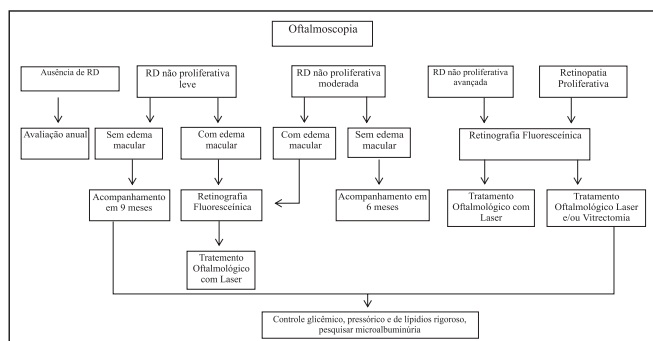


Fig. 2 - Fluxograma de diagnóstico de tratamento da Retinopatia Diabética (RD)

se o horário do início e do fim da coleta). (Fig. 1)

No Quadro 1 estão descritos os valores de albuminúria e de proteinúria utilizados para o diagnóstico de ND^{9,10}. A dosagem de albumina na urina deve ser realizada através de método sensível e específico: imunoturbidimetria (ITM) ou radioimunoensaio.

Devido à grande variabilidade biológica da excreção urinária da albumina (EUA), é preciso confirmar o diagnóstico de microalbuminúria com uma medida em amostra isolada e uma medida de urina de 24h, realizadas com um intervalo de três a seis meses. Nos pacientes com diagnóstico de micro ou macroalbuminúria deve ser realizada a medida da creatinina sérica anualmente para avaliação da função renal.

Retinopatia Diabética

Idealmente a avaliação oftalmológica deve ser realizada por oftalmologista da rede pública. Uma alternativa para os locais em que o acesso a oftalmologistas seria difícil, é a obtenção de imagens digitais em sistemas eletrônicos. Essas imagens, obtidas por técnicos treinados, seriam armazenadas em discos e posteriormente analisadas por especialistas. A constatação de qualquer grau de RD exige uma avaliação complementar que deverá ser realizada em Centros de Referências credenciados pela Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo e Sociedade Brasileira de Diabetes, conforme descrito na Fig. 2.

Pé em risco de úlceras

Os fatores de risco mais importantes para o aparecimento de úlceras nos pés são a neuropatia diabética periférica, a desinformação sobre os cuidados com os pés, presença de pontos de pressão anormal que favorecem as calosidades, as deformidades, a doença vascular periférica e as dermatoses comuns (sobretudo entre os dedos). Os pacientes com história prévia de úlcera ou amputação são particularmente considerados como de elevado risco para o desenvolvimento de novas úlceras. A avaliação clínica baseia-se em um exame físico dos

pés que inclui a inspeção e palpação da pele (coloração e temperatura), unhas, do subcutâneo e da estrutura dos pés, a palpação dos pulsos arteriais tibial posterior e pedioso (que pode estar ausente em 10% de indivíduos normais) e a avaliação da sensibilidade protetora plantar. Idealmente, esta deve ser feita utilizando um monofilamento de 10g em seis regiões do pé conforme demonstrado na Fig. 3 e de acordo com as instruções descritas no Quadro 2. Em cada consulta deverá ser realizada inspeção dos pés para avaliar a presença de unha encravada e/ou deformada, deformidades dos dedos e do arco plantar, áreas de calosidades, rachaduras, fissuras e bolhas, úlceras e intertrigo micótico. Além disso, deve-se realizar uma inspeção dos calçados, verificar a presença de pontos de atrito ou de pressão plantar excessiva, desgaste irregular, etc. Seguindo esses procedimentos, os pacientes diabéticos em risco de apresentarem úlceras poderão ser facilmente identificados (Quadros 3 e 4).

Emprego de medidas de tratamento

Nefropatia

Pacientes diabéticos tipo 1 com micro ou macroalbuminúria, mesmo quando forem normotensos, devem receber agentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) como primeira escolha, respeitando-se as contra-indicações (gestação, hipercalemia, pacientes idosos com estenose bilateral da artéria renal ou com doença renal avançada = creatinina sérica > 3,0 mg/dl) e efeitos adversos (tosse, angioedema, urticária, leucopenia, perda do paladar). Nas mulheres em idade fértil deve-se alertar a cerca dos riscos destas drogas durante a gravidez. Nos pacientes diabéticos tipo 2 há algumas evidências que suportem a sua indicação preferencial²¹, inclusive como prevenção do desenvolvimento da ND²². A maioria dos casos de ND apresentarão também HAS. Havendo a opção pelos inibidores da ECA e não ocorrendo a redução dos níveis tensionais abaixo de 130/85 mm Hg, acrescentam-se outros agentes. De fato estes pacientes necessitam de dois ou mais agentes para obter um bom controle pressórico. Pode-se iniciar com diuréticos tiazídicos em baixa dosagem (12,5 a 25 mg/dia), indapamida ou se houver insuficiência renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl) furosemida, ou beta-bloqueadores, idealmente do tipo cardioseletivos, desde que adequadamente consideradas as contra-indicações e efeitos adversos, que limitam o seu uso no DM. Os agentes bloqueadores dos canais de cálcio devem ser utilizados com cautela em pacientes diabéticos, pois podem estar associados a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular, quando usados isoladamente²³.

Portanto, recomenda-se evitar o seu emprego como monoterapia inicial, podendo utilizá-los quando não se tiver obtido o controle adequado dos níveis pressóricos com beta-bloqueadores, inibidores da ECA e diuréticos.

Os pacientes macroalbuminúricos devem receber prescrição de dieta hipoprotéica (0,8gr de proteína/kg de peso), ser avaliados pelo menos a cada três meses e ser feito todo o esforço para a obtenção de um bom controle glicêmico. Recomenda-se tratar intensamente os fatores de risco cardiovascular associados, como por exemplo, a HAS, a dislipidemia e o tabagismo. Outras complicações do DM, freqüentemente associadas, como a retinopatia, neuropatia, vasculopatia periférica e cardiopatia isquêmica devem ser pesquisados.

Retinopatia

Na presença de qualquer grau de RD, é crucial procurar obter o melhor controle possível da pressão arterial (<130/85 mm Hg), e da glicemia e do perfil lipídico. O tratamento oftalmológico específico, de acordo com a linhas gerais do fluxograma em anexo, deverá ser realizado em Centros de Referência capacitados (Figura 2).

Pé em risco de úlceras

A detecção de diminuição de sensibilidade ao monofilamento ou de insuficiência circulatória periférica, assim como a presença de lesões pré-ulcerativas cutâneas ou estruturais, definem o paciente em risco para úlceras. Esses pacientes devem receber material informativo de educação (Quadro 5), avaliação freqüente, receber cuidados por profissional habilitado a cerca do uso de calçados adequados e acesso a um tipo de calçado especial, se houver deformidades.

Estratégias

- Conscientizar a população e o poder público da importância das complicações crônicas através de campanha publicitária em jornais, televisão, cartazes publicitários (out-doors) nas principais cidades do País.
- Sensibilizar e priorizar a detecção das complicações crônicas nos Programas de Educação e Controle de Diabetes no País.
- Divulgar as normas através de Revistas Científicas (AMB, ABEM), folhetos de divulgação, Encontros Científicos. (Programas locais, Harvard-Joslin-SBD, Congressos Nacionais de Diabetes, Endocrinologia, Oftalmologia e Congressos de Clínica Médica).
- Sensibilizar os responsáveis pela política de saúde para o repasse de recursos necessários na implementação destas medidas através do Sistema Único de Saúde.

- Estimular a realização periódica de oficinas para treinamento teórico-prático destinadas aos clínicos, enfermeiros e demais membros das equipes de saúde.
- Buscar recursos específicos em agências de financiamento internacionais.

AGRADECIMENTOS

Aos Laboratórios Servier e Biobrás por terem patrocinado a reunião realizada em São Paulo no dia 18/07/98.

Redação do documento final: Jorge Luiz Gross, Mirela Jobim de Azevedo, Sandra Silveiro, Sandra Roberta Gouvea Ferreira, Domingos Malerbi, Hermelinda Cordeiro Pedrosa. Participantes do Consenso: Adriana Costa e Forti, Ana Teresa Mana G. SantoMauro, Antônio Carlos Lerário, Antônio Roberto Chacra, Antônio Rodrigues Ferreira, Bernardo Leo Wajchemberg, Ethel Spichler, Helena Schmid, Hermelinda Cordeiro Pedrosa, Jorge Luiz Gross, Laercio Joel Franco, Laurence Pereira Lima, Márcio Nehme, Maria Teresa Zanella, Marília de Brito Gomes, Mirela Jobim de Azevedo, Roberto Abdala Moura, Sandra Roberta Gouvea Ferreira, Sandra Silveiro, Simão A Lottenberg, Domingos Malerbi, Ruy Lyra, Reine M. Chaves Fonseca, José Egídio Paulo de Oliveira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Malerbi DA, Franco LJ, and the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992; 15 : 1.509-16.
- Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ...or is it? *The Lancet* 1997; 350 (suppl 1) : 4-9.
- Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The World Health Organization multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 305-12.
- 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: 703-13.
- Captopril Prevention Project (CAPPP) in hypertension - baseline data and current status. Hansson L, Hedner T, Lindholm L, Niklason A, Luomanmaki K, Niskanen L, Lanke J, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. *Blood Press* 1997; 6: 365-7.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olson AG, Thorgerson G, The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
- Gall MA, Rossing P, Skott P, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
- Bruno RM, Goldani JC. *Informações pessoais obtidas junto ao Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde*, Secretaria de Saúde do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul.
- Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, et al. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516-19.
- Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1076-9.
- Kiberd BA, Kailash KJ. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 1995; 311: 1595-9.
- Gazis A, Page SR. Microalbuminuria screening in the UK: are we meeting european standards?. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 764-7.
- Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. Technical review. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-56.
- Bagga P, Verma D, Walton C, Masson EA, Hepburn DA. Survey of diabetic retinopathy screening services in England and Wales. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 780-2.
- Ryder REJ. Screening for diabetic retinopathy in the 21st century. *Diabetic Medicine* 1988; 15 : 721-722.
- Spilchler ERS, Spichler D, Martins CSF, et al. Diabetic lower extremities amputation - Rio de Janeiro, BR.. *Diabetologia* 1998; 41(A 279) : 90-96.
- Pedrosa HC. Pé Diabético: aspectos fisiopatológicos, tratamento e prevenção. *Rev Bras Neurologia e Psiquiatria* 1997; 1: 131-5.
- Pedrosa HC, Nery ES, Sena FV, et al. O desafio do projeto Salvando o Pé Diabético. Terapêutica em Diabetes. *Boletim do Centro BD* 1998; 19 : 1-10.
- Armstrong DG, Lavery LA, Vela AS, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med* 1998; 158: 289-92.
- Boulton AJM, Gries FA, Jervell JÁ. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 508-14.
- Ravid M, Savin H, Iutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-88.
- Ravid M, Brosch D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachamani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The 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: 645-52.