

# COMPLICAÇÕES TARDIAS EM DIABÉTICOS TIPO 1 ENFATIZANDO DOENÇAS CARDIOVASCULARES – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CAMILA RIBEIRO KOCH<sup>\*</sup>  
ENIO DANIEL RIBEIRO KOCH<sup>\*\*</sup>  
JULIANA CAMURÇA RIBEIRO<sup>\*\*\*</sup>  
OTÁVIO HAYGERT SCHNOR<sup>\*\*\*\*</sup>  
RICARDO LEONARDIS LOUREIRO<sup>\*\*\*\*\*</sup>

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) tipo 1 tem em sua história natural complicações tardias que afetam principalmente retina, glomérulos, nervos periféricos e microcirculação. Os estudos DCCT e DCCT/EDIT são coortes que compararam desfechos crônicos do DM com tratamento convencional e com tratamento mais rigoroso, sendo o primeiro em DM tipo 2 e o segundo em DM tipo 1. Ambos foram analisados nesta revisão, enfatizando as complicações relacionadas ao sistema circulatório no DM tipo 1. Conclui-se que o nível glicêmico está diretamente relacionado às complicações tardias da doença e que o controle e o tratamento intensivo postergam as alterações em todos os órgãos usualmente afetados pela doença. Destaca-se a importância de um melhor acompanhamento dos pacientes com DM tipo 1, visto que com tratamento adequado há redução importante nas complicações crônicas, reduzindo assim sua morbimortalidade.

**PALAVRAS-CHAVES:** Diabetes, controle glicêmico, DCCT, insulinoterapia.

## ABSTRACT

The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus (DM) has long-term complications, such as retinopathy, nephropathy, neuropathy and microvascular illness. Research works DCCT and DCCT/EDIT are cohort studies that compare chronic outcomes of DM under conventional and intensive treatments, the first in DM type 2 and the last in DM type 1. Both of them are analyzed in this review, emphasizing complications on the

---

<sup>\*</sup> Estudante do 6.º ano de Medicina – FURG; camila\_koch@yahoo.com.br

<sup>\*\*</sup> Graduado em Medicina – Ucpel; Especialização em USF – Medicina Preventiva e Social – UFPE; eniodanielkoch@hotmail.com

<sup>\*\*\*</sup> Estudante do 6.º ano de Medicina – FURG; jucamura@hotmail.com

<sup>\*\*\*\*</sup> Estudante do 6.º ano de Medicina – FURG; otavioschnor@yahoo.com.br

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Graduado em Medicina – FURG; especialista em Clínica Médica em Cardiologia – Hospital das Clínicas de Porto Alegre; cardiologista do Hospital de Cardiologia da Santa Casa de Rio Grande

cardiovascular system in DM type 1. It appears that maintaining blood glucose concentrations has direct relationship with long-term complications. Control and intensive treatment slows the changes in all organs usually affected. The importance of the follow-up of patients with DM type 1 should be stressed, because it can slow the development of long-term complications.

**KEY WORDS:** Diabetes, control glucose, DCCT, insulin treatment.

## INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 1 (DM1) é responsável por cerca de 10% dos casos de diabetes<sup>1</sup>. Porém, nos últimos anos, tem havido significativo aumento da incidência de DM1 em todo o mundo. Sabe-se, por exemplo, que em Portugal a prevalência é de 1,28 a 1,58 casos por 1000 habitantes<sup>5</sup>. Já no Japão e Estados Unidos a incidência é bem menor (0,07 e 0,3 a 0,4 casos para 1000 habitantes, respectivamente). No Reino Unido, a incidência chega a 3,4 casos para 1000 habitantes. Entretanto, em âmbito mundial, são escassos os estudos de prevalência de DM1, visto que há muitos pacientes assintomáticos.

O DM1 surge geralmente em pacientes com idade inferior a 20 anos e com peso normal. A patogenia da doença se deve à deficiência absoluta de insulina, decorrente da redução da massa de células beta pancreáticas. A destruição das células beta está diretamente relacionada ao aspecto auto-imune (complexo de histocompatibilidade classe II), ao fator genético e ao meio ambiente (fatores exógenos)<sup>8</sup>.

Os pacientes com DM1 apresentam complicações imediatas e tardias e a maioria decorre de distúrbios metabólicos, como a hiperglicemia. Entre os órgãos mais afetados estão o pâncreas, o rim e os olhos, além do sistema nervoso central e do sistema vascular. Há dois motivos principais que explicam as complicações do DM. O primeiro vem da glicosilação não-enzimática, e o segundo do aumento da glicose intracelular com distúrbios nas vias do poliol. A glicosilação não-enzimática se refere à ligação, sem ajuda de enzimas, da glicose com um grupo amino de proteínas. Quando a glicosilação ocorre no colágeno, substância encontrada nos vasos sanguíneos, ocorre um rearranjo químico lento que se acumula na parede vascular. Nos vasos de grande calibre, a LDL (lipoproteína de baixa densidade), por exemplo, aumenta o depósito de colesterol e dificulta o fluxo de sangue, acelerando a aterogênese. Já o aumento da glicose intracelular ocorre em alguns tecidos que não necessitam de insulina, como o vascular, mas que aumentam a glicose intracelular através do sorbitol, um tipo de

poliol. Devido ao aumento do sorbitol, ocorre aumento da osmolaridade intracelular, influxo de água e alteração das bombas iônicas, levando à lesão celular.

O sistema vascular é afetado tardiamente pelo DM, tendo todos os vasos afetados por aterosclerose acelerada. O infarto no miocárdio (IAM) decorre da aterosclerose coronariana, sendo a causa mais comum de morte em diabéticos. Outras complicações vasculares importantes são a gangrena de membros inferiores e alterações na microcirculação renal e ocular.

Sabendo-se que a maior causa de morte entre pacientes diabéticos é o IAM, provindo da aterosclerose acelerada, diversos estudos foram realizados com a finalidade de adiar, diminuir e compreender as complicações cardiovasculares dos pacientes com DM1<sup>3,4,7,8</sup>. A presente revisão bibliográfica se baseará em estudos que abrangeram complicações cardiovasculares relacionadas ao DM1, publicados entre setembro de 1993 e dezembro de 2005. Terão maior ênfase dois estudos, o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e o DCCT/EDIC (*Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*)<sup>2,3</sup>.

## DESENVOLVIMENTO

A prevalência de complicações em DM1 sem tratamento adequado não foi pesquisada até a presente data, embora na prática seja bastante alta, principalmente em pacientes não tratados adequadamente.

Os riscos de complicações crônicas são diretamente proporcionais ao aumento da glicemia. Estudos comprovam que a redução da hiperglicemia crônica previne ou reduz as complicações do DM1. Em 1995 foi publicada uma grande coorte, conhecida por DCCT, que forneceu provas definitivas para essa conclusão. A coorte foi realizada entre 1983 e 1993. Este estudo multicêntrico, randomizado e controlado, selecionou aleatoriamente 1441 indivíduos com DM1, entre 13 e 40 anos, e 1422 foram estudados. Excluíram-se pacientes com doença cardiovascular, hipertensão ou hipercolesterolemia. Os indivíduos selecionados foram divididos em dois grupos, em que o diferencial era o tratamento intensivo ou o tratamento convencional. Os pacientes do grupo de tratamento intensivo receberam múltiplas doses de insulina por dia, além de apoio educacional, psicológico e médico. O tratamento intensivo consistia no uso de uma ou duas injeções de

insulina intermediária ou de ação longa com doses sobrepostas de insulina de ação rápida ou muito rápida, três ou mais vezes por dia, ou tratamento com bomba externa de insulina com doses ajustadas de acordo com as medições de glicose do dia, ao menos quatro medidas monitoradas. Esse grupo tinha como objetivo de tratamento a normoglicemia. Os valores deveriam estar entre 70 e 120mg/dl antes das refeições e picos de menos de 180mg/dl após as refeições. Os indivíduos do grupo de tratamento convencional receberam uma ou duas injeções por dia de insulina regular e NPH misturadas na mesma aplicação, preparadas antes do café da manhã e da janta, avaliação nutricional, educacional e clínica a cada três meses (Tabela 1). Esse grupo tinha como objetivo de tratamento a prevenção dos sintomas tanto da hiperglicemia quanto da hipoglicemia. Quanto à parte laboratorial, foram analisados em ambos os grupos: a hemoglobina glicosilada (HbA1c), níveis de lipídios, creatinina sérica e outros fatores de risco para doença cardiovascular. O eletrocardiograma também foi registrado anualmente.

TABELA 1 – Tipos e características da insulina usada no DM1

<b>Tipo</b>	<b>Início de ação</b>	<b>Pico</b>	<b>Duração da ação</b>
Lispro, Aspart, Glulisine	5min até 15min	45min até 75min	2h até 4h
Regular	± 30min	2h até 4h	5h até 8h
NPH ou lenta	± 2h	6h até 10h	18h até 28h
Ultralenta	± 4h	10h até 20h	12h até 20h
Glargina	± 2h	sem pico	20h até >24h

A grande diferença entre os grupos foi a taxa de HbA1c após 11 anos de seguimento. O resultado foi que o grupo sob tratamento intensivo de diabetes alcançou um nível significativamente menor de HbA1c (7,4%) quando comparado ao grupo em tratamento convencional (HbA1c de 9,1%) ( $p < 0,05$ ), tendo uma diferença de dois pontos percentuais. Houve uma diferença também na microalbuminúria e na albuminúria. Os resultados foram 13% contra 7% de pacientes que apresentavam microalbuminúria e 3% contra 1% que apresentaram albuminúria, comparando o grupo convencional com o intensivo, respectivamente. Quanto às outras variáveis, não houve diferença significativa entre os grupos, como, por exemplo, fatores de risco para doenças cardiovasculares, com exceção de uma mínima elevação da PA sistólica no grupo convencional (Tabela 2).

TABELA 2 – Características clínicas da coorte do DCCT/EDIC

Características	DCCT (1983–1989)		Fim do DCCT (1993)		11anos de EDIC (2004)†	
	Tratamento Intensivo (N = 711)	Tratamento Convencional (N = 730)	Tratamento Intensivo (N = 698)	Tratamento Convencional (N = 723)	Tratamento Intensivo (N = 593)	Tratamento Convencional (N = 589)
Idade (anos)	27 (±7)	27 (±7)	34 (±7)	33 (±7)	45 (±7)	45 (±7)
Sexo Feminino (%)	49	49	49	46	48	46
Retinopatia de base (%)	51	48	-	-	-	-
Duração do diabetes (anos)	6 (±4)	5 (±4)	12 (±5)	12 (±5)	24 (±5)	23 (±5)
Atual cigarros fumados (%)	19	18	20	20	14	11
IMC (%)	23.3 (±2.7)	23.4 (±2.9)	26.63 (±4.2)	25.1 (±3.2)	28.4 (±6.9)	27.6 (±4.5)
Pressão Sistólica (mmHg)	113 (±12)	115 (±12)	117 (±12)	117 (±12)	120 (±14)	121 (±15)
Pressão Diastólica (mmHg)	72 (±9)	73 (±9)	75 (±9)	74 (±9)	75 (±9)	75 (±9)
Hipertensão (%)	0	0	3	4	38	41
HDL colesterol (mg/dl)	51 (±12)	50 (±12)	51 (±13)	52 (±13)	55 (±15)	55 (±14)
LDL colesterol (mg/dl)	110 (±29)	109 (±29)	112 (±27)	115 (±32)	112 (±30)	109 (±28)
Total colesterol (mg/dl)	177 (±33)	176 (±34)	180 (±31)	184 (±38)	186 (±35)	181 (±32)
Triglicerídeos (mg/dl)	81 (±43)	82 (±51)	84 (±53)	88 (±51)	93 (±60)	86 (±54)
Hiperlipidemia (%)	0	0	26	30	52	48
Albumina Excretada(mg/24 hr)	16.4 (±19.6)	15.5 (±17.9)	29.8 (±197.6)	75.4 (±441.1)	54.2 (±375.9)	116.4 (±576.8)
Albumina Excretada (%)	5	5	7	13	9	17
≥40 mg/24 hr	0	0	1	3	2	6
Albumina Excretada (%)	0	0	0	0	0	0
≥300 mg/24 hr	0	0	0	0	1	1
Creatinina Sérica ≥2 mg/dl	0	0	0	0	0	2
Dialise ou transplante	0	0	0	0	1	1
Hemoglobina Glicosilada	9.1 (±1.6)	9.1 (±1.6)	7.4 (±1.1)	9.1 (±1.5)	7.9 (±1.3)	7.8 (±1.3)
Frequência Cardíaca	68 (±11)	68 (±11)	69 (±11)	71 (±12)	70 (±12)	70 (±12)
Uso de IECA ou ARAII	-	-	-	-	38	43
Terapia Hormonal	-	-	-	-	6	4
≥14 Aspirinas tabelas/mo	-	-	-	-	37	40
Beta Bloqueador	-	-	-	-	3	7
Estatina	-	-	-	-	34	33
Manejo Intensivo do DM (%)	0	0	98	10	97	94

Outro estudo, conhecido como UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), publicado no fim de 1991, já havia concluído que um melhor controle glicêmico diminuía complicações tardias da doença de base, no caso, diabetes Tipo 2, além de reduzir complicações microvasculares em 25%.

A partir dos resultados dos estudos já citados, foi recomendado um controle glicêmico rigoroso independente do nível de HbA1c, pois os benefícios desse controle ocorrem ao longo de toda a faixa de valores da HbA1c. A implicação clínica desse achado consiste no objetivo do tratamento, de alcançar um nível de HbA1c o mais próximo possível do normal, sem submeter o paciente a um risco excessivo de hipoglicemia.

O DCCT concluiu que os indivíduos do grupo sob tratamento intensivo ganhavam 7,7 anos extras de visão, 5,8 anos extras livres de doença renal e 5,6 anos livres de amputações de membros. Somando todas as complicações do DM1, os indivíduos do grupo sob tratamento intensivo teriam 15,3 anos adicionais de vida sem complicações microvasculares e neurológicas. No DCCT não houve nenhum efeito estatisticamente significativo do controle glicêmico sobre as complicações cardiovasculares, embora tenha diminuído 16% dos infartos do miocárdio fatais e não-fatais<sup>6</sup>.

Ao término do DCCT foi oferecido tratamento intensivo com três ou mais injeções de insulina/dia ou bomba externa para o grupo

convencional. Ao final do estudo DCCT, outros estudos deram continuidade e buscaram as complicações em longo prazo do DM1. Em 2004, foi aceito pelo DCCT o estudo EDIC, publicado em dezembro de 2005. O DCCT/EDIC foi um dos estudos que deu continuidade ao DCCT. O DCCT/EDIC foi dedicado ao risco cardiovascular em DM1.

O DCCT/EDIC estudou 1397 (96%) dos indivíduos que haviam participado do DCCT, e seguiu estudando estes até fevereiro de 2005, quando completou 17 anos de seguimento. A doença cardiovascular em estudo incluiu infarto do miocárdio não-fatal, angina diagnosticada, doença isquêmica diagnosticada por teste de esforço ou por angiografia, revascularização coronariana ou arterial e morte por doença cardiovascular. Os indivíduos foram avaliados com exames complementares e clínicos. O IAM silencioso foi avaliado por ECG anual. Quanto à parte laboratorial, o EDIC utilizou os mesmos métodos do DCCT, modificando apenas para verificação anual da HbA1c e lipídios e função renal em anos alternados. Os resultados provêm de registros médicos que descreveram eventos cardiovasculares, incluindo achados no ECG e enzimas cardíacas, que foram julgados por um comitê de três membros que desconheciam os pacientes. Somente foram computados os eventos cardiovasculares considerados definitivos.

No total, ocorreram 144 eventos cardiovasculares em 83 pacientes durante os 17 anos de *follow up*. Destes, 46 eventos cardiovasculares ocorreram em 31 pacientes originais do grupo que havia recebido tratamento intensivo no DCCT, em comparação com 98 eventos em 52 pacientes originais do grupo de tratamento convencional do DCCT. O tratamento intensivo reduziu o risco de todo o evento cardiovascular em 42% (intervalo de confiança de 95%,  $p=0,02$ ) e o risco do primeiro IAM não-fatal ou morte por doença cardiovascular foi reduzido em 57% com o tratamento intensivo (intervalo de confiança de 95%,  $p=0,02$  e OR ajustado=0,53,  $p=0,005$ ). Além disso, história de microalbuminúria ou albuminúria esteve significativamente associada com risco cardiovascular (Tabela 3).

TABELA 3 – Eventos cardiovasculares em cada grupo de tratamento original do DCCT

Evento	Grupo com tratamento intensivo			Grupo com tratamento convencional		
	Intensivo			Convencional		
	Eventos	Pacientes	Eventos Iniciais	Eventos	Pacientes	Eventos Iniciais
Morte por DCV	3	3	3	9	9	4
IAM não fatal	7	7	6	16	15	11
IAM Silencioso	7	7	7	21	18	13
Revascularização	17	11	4	25	20	6
Angina Confirmada	11	11	10	22	18	13
Evento cerebrovascular não fatal	1	1	1	5	5	5
Todos eventos cardiovasculares	46		31	98		52
IAM não fatal, morte por DCV ou DVC em curso	11		11	30		25

Algumas características clínicas na linha de base do estudo estavam associadas a doença cardiovascular (DCV). Alguns exemplos estão descritos a seguir, citando primeiro o grupo com DCV e logo o grupo sem DCV. Maior idade (31 anos x 27 anos), maior duração de DM1 (7 anos de duração x 6 anos de duração), presença de retinopatia de base (63% x 49%), fumo ativo (33% x 18%), maior IMC (24 x 23,3), aumento total de colesterol (194mg/dl x 175mg/dl), maior índice de lipoproteína de baixa densidade (127mg/dl x 109mg/dl), níveis elevados de HbA1c (9,5% x 9%), aumento da albumina excretada em 24 horas (19,3 x 15,7mg/24h) e administração do tratamento convencional (37 x 50). Todas essas características estão ligadas ao desenvolvimento de DCV.

Não havia uso de medicamentos sabidamente redutores do risco cardiovascular, com exceção de beta-bloqueadores (BB), o qual era mais comum no grupo convencional, sendo 7 contra 100, ou seja, quase 20% do grupo convencional utilizou BB e mesmo assim houve mais eventos cardiovasculares nesse grupo. Microalbuminúria, albuminúria e HbA1c foram associadas com aumento significativo no risco da doença cardiovascular, ocorrendo 9,1% contra 1,5% de HbA1c, comparando o grupo com tratamento convencional contra o intensivo, respectivamente.

De acordo com o estudo DCCT/EDIC, a terapia intensiva em pacientes com DM1 tem efeitos benéficos no risco cardiovascular e na microcirculação. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esse resultado ainda são obscuros. Provavelmente o mecanismo da glicemia em reduzir o desenvolvimento aterosclerótico esteja envolvido, pois qualquer elevação da glicemia aumenta o risco de doença e qualquer redução de glicemia traz efeitos benéficos na doença cardiovascular.

## **CONCLUSÃO**

Estudos concluíram que diabéticos tipo 1 com níveis baixos de glicemia e que investem em tratamento intensivo estão prevenindo complicações tardias da doença, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. O DCCT/EDIC acrescentou que o tratamento intensivo em DM1 realizado em aproximadamente seis anos reduz o risco de complicações microvasculares.

Observou-se que pacientes com DCV são mais susceptíveis a desenvolver retinopatia e aumento da albumina excretada. Ao mesmo tempo, pacientes com nefropatia ou neuropatia autonômica têm maior risco para desenvolver eventos cardíacos. Epidemiologicamente, qualquer aumento da glicemia aumenta o risco de DCV, assim como qualquer diminuição da glicemia diminui eventos cardiovasculares. Existem várias hipóteses para explicar os efeitos do DM1 nas DCV. Provavelmente o

mecanismo da glicemia, da glicosilação não-enzimática e da hiperglicemia intracelular com distúrbios nas vias do polirol se aplique ao desenvolvimento de aterosclerose, a qual resulta em DCV. O benefício do tratamento intensivo na DCV talvez se deva à incidência diminuída de doença microvascular. Observou-se também que a microalbuminúria e a albuminúria estão fortemente relacionadas com as complicações cardiovasculares.

Comparado com o tratamento convencional, o tratamento intensivo reduz em 42% o risco cardiovascular e diminui eventos clínicos, inclusive IAM não-fatal ou morte cardiovascular em 57%. Observamos que a terapia intensiva reduz a progressão de aterosclerose. Essa redução foi comprovada através de ultrassonografia da camada média-íntima da coronária e da prevalência de calcificação na artéria coronária<sup>8</sup>.

Assim, o DCCT/EDIT indica a implantação da terapia intensiva o mais breve possível em DM1. Mas, para que esse processo se desenvolva conforme o desejado, é importante que o paciente compreenda por que há um novo tratamento e também é indispensável que o paciente esteja entusiasmado a esse respeito. Por isso é necessário apoio educacional, psicológico e médico. Outra questão é o valor do tratamento intensivo. O DCCT/EDIT aconselha um melhor planejamento econômico da terapia intensiva visando à diminuição de eventos cardiovasculares e melhorando em longo prazo a qualidade de vida dos diabéticos.

## REFERÊNCIAS

1. Robins SL. Patologia estrutural e funcional. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
2. Nathan D; Cleary P; Backlund J; Genuth S; Lachin J; Orchard T; Raskin P; Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 329(14); Sept. 1993.
3. Nathan D; Cleary P; Backlund J; Genuth S; Lachin J; Orchard T; Raskin P; Zinman B. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. N Engl J Med 353(25); Dec, 2005.
4. Krantz J; Mack W; Hodis H; Liu C; Liu C-H; Kaufman F. Atherosclerosis and Type I Diabetes. The Journal of Pediatrics 145(4); Oct. 2004.
5. Jorge Z; Nobre L; Macedo A; Castro J. Prevalência de diabetes mellitus tipo 1 em Portugal, 1995-1999. Coorte de jovens do sexo masculino. ACTA Médica Portuguesa 16(4); jul./ago. 2003.



6. Nathan D; Cleary P; Backlund J; Genuth S; Lachin J; Orchard T; Raskin P; Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England J Med* 329(14); Sep. 1993.
7. Nathan D; Cleary P; Backlund J; Genuth S; Lachin J; Orchard T; Raskin P; Zinman B. Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima–Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *New England J Med* 348(23):2294-2303; Jun. 2003.
8. Cecil. Clínica médica. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.

