

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 DO SUL DO BRASIL: COMPLICAÇÕES CRÔNICAS E FATORES ASSOCIADOS

TICIANA C. RODRIGUES^{1*}, MIRIAM PECIS², LUIS HENRIQUE CANANI³, LUCIANA SCHREINER⁴, CAROLINE K KRAMER⁵, KARINA BIAVATTI⁶, BRUNO MACEDO⁷, JORGE F ESTEVES⁸, MIRELA J AZEVEDO⁹

Trabalho realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

RESUMO

OBJETIVO. Avaliar a prevalência de complicações crônicas vasculares e fatores associados em pacientes com diabetes mellitus (DM) tipo 1.

MÉTODOS. Estudo transversal com pacientes DM tipo 1 atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram avaliados quanto à presença de complicações crônicas vasculares.

RESULTADOS. Avaliamos 573 pacientes, idade média de 33 anos. A presença de retinopatia diabética (RD) foi observada em 43,3%, o tempo de DM [RC: 1,07; IC95% 1,03-1,11; P < 0,001], presença de nefropatia diabética (ND) [RC 3,40; IC95% 1,89 - 6,13; P < 0,001] e presença de hipertensão (HAS) [RC:2,12; IC95% 1,16 - 3,87; P = 0,014] foram associados com RD. A ND esteve presente em 34,5% e foi associada à presença de HAS [RC: 1,93; IC95% (1,16-3,21); P = 0,001] e colesterol total [RC: 1,0; IC 95% (1,0-1,01); P = 0,05]. Sete pacientes apresentaram doença macrovascular. Apenas 22% atingiram níveis de HbA1c <7,0%. A prevalência de HAS foi 33%, sendo que 48% estavam com a PA <130/80 mm Hg e 45% dos pacientes apresentaram valores de LDL >100 mg/dl.

CONCLUSÃO. Observamos elevadas prevalências de complicações microvasculares e de HAS. A duração do DM, HAS e presença de ND foram associados à RD. HAS e dislipidemia foram associados à ND. A maioria dos pacientes encontrava-se fora dos alvos desejados de controle glicêmico, pressórico e lipídico. Maiores esforços são necessários para intensificar o controle metabólico e pressórico de pacientes com DM tipo 1.

UNITERMOS: Diabetes mellitus Tipo 1. Complicações do diabetes. Angiopatas diabéticas.

Correspondência:

Serviço de Endocrinologia
do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
- Prédio 12 - 4º andar
Porto Alegre - RS
CEP: 90035-003

INTRODUÇÃO

Pacientes com diabetes mellitus (DM) tipo 1 representam 10% dos pacientes com DM¹. Entretanto, as complicações micro e macrovasculares do DM apresentam alta prevalência neste grupo de pacientes. Existem poucos dados sobre a prevalência das complicações crônicas em pacientes DM tipo 1 brasileiros e os estudos apresentam número limitado de pacientes²⁻⁴.

O controle glicêmico e pressórico são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações crônicas do DM⁵⁻⁷. Também o perfil lipídico é considerado um fator de risco

para as complicações microvasculares⁸, além de sua tradicional associação com as complicações macrovasculares como visto na população sem DM^{9,10}. A partir destas observações, e em especial com base em ensaios clínicos^{5,7,11,12}, foram determinados valores considerados ótimos (metas de tratamento)¹³⁻¹⁵ para o controle glicêmico, pressórico e perfil lipídico dos pacientes com DM^{13,16}. Apesar da importância destes fatores; dispomos de pouca informação sobre o percentual de pacientes que consegue atingir estas metas no Brasil. Um estudo de avaliação do perfil lipídico em pacientes com DM tipo 1 mostrou que mais da metade dos pacientes avaliados estavam fora dos valores considerados

1. MD, PhD - Médica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS

2. MD, PhD – Médica

3. MD, PhD - Professor de Medicina Interna pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS

4. MD - Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS

5. MD - Aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS

6. Estudante de Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul -UFRGS e Aluna de iniciação científica – CNPq, Porto Alegre, RS

7. Estudante de Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul -UFRGS e Aluno de iniciação científica – CNPq, Porto Alegre, RS

8. MD, PhD - Professor de Oftalmologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS

9. MD, PhD-Professora de Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS

como ótimos para colesterol total e LDL colesterol¹⁷, refletindo a dificuldade de alcance dos alvos de tratamento estabelecidos para estes pacientes.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de complicações crônicas micro- e macrovasculares e possíveis fatores associados em pacientes ambulatoriais portadores de DM tipo 1.

MÉTODOS

Pacientes

Foi realizado um estudo transversal com 573 pacientes com DM tipo 1 com mais de 16 anos de idade, atendidos no ambulatório de Diabete do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 1988 a 2008. O critério diagnóstico de DM tipo 1 utilizado foi essencialmente clínico: idade no diagnóstico menor do que 40 anos, episódio prévio de cetoacidose diabética ou cetonúria documentada e uso obrigatório de insulina para a manutenção da vida. Todos os pacientes iniciaram o uso de insulina em tempo inferior a um ano do diagnóstico de DM bem como apresentaram pelo menos presença de cetonúria por ocasião do diagnóstico do DM. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

Avaliação Clínica

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica padronizada, conforme descrito previamente¹⁸ com ênfase nas complicações micro e macrovasculares. Os pacientes se autoclassificaram como brancos ou não-brancos. Resumidamente, a retinopatia diabética (RD) foi avaliada por oftalmoscopia direta e indireta após midríase por médico oftalmologista e a gravidade foi classificada usando a escala Global Diabetic Retinopathy Group¹⁹. Os pacientes foram classificados em: "ausência de RD" "RD não-proliferativa (RDNP) leve", "RDNP moderada", "RDNP grave" e "RD proliferativa" (RDP). Para as análises os pacientes foram divididos em dois grupos: ausência de RD e presença de qualquer grau de RD.

A função renal foi avaliada através da medida de excreção urinária de albumina (EUA) e a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula Modified Diet Renal Disease (MDRD): $186 \times [\text{creatinina sérica}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times (0,742, \text{ se sexo feminino}) \times (1,210, \text{ se descendência negra})]^{20}$. A presença de nefropatia diabética (ND) foi definida pela EUA medida em urina estéril, minutada em 24 h, em pelo menos duas ocasiões com seis meses de intervalo. Os pacientes foram classificados em normoalbuminúricos ($<20 \mu\text{g}/\text{min}$), microalbuminúricos (EUA 20 a $200 \mu\text{g}/\text{min}$) e macroalbuminúricos (EUA $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$) ou em programa de substituição renal. O diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) foi estabelecido pela presença de história documentada de infarto agudo do miocárdio (anormalidades no ECG [Códigos no Minnesota: padrão Q e QS (1-1 a 1-3); junção S-T (J) e depressão do segmento (4-1 a 4-4); onda T(5-1 a 5-3), e bloqueio completo de ramo esquerdo (7-1)]²¹, e anormalidades de perfusão na cintilografia miocárdica em repouso (fixa) e após infusão de dipiridamol (variável), angina ou IAM determinados através do questionário da Organização Mundial da Saúde (OMS)²¹ ou revascularização miocárdica. Foi realizado eletrocardiograma de repouso em todos os pacientes.

Teste de esforço e/ou cintilografia miocárdica foram realizados apenas na presença de sintomas compatíveis com cardiopatia isquêmica ou em pacientes de alto risco para doença cardiovascular (DCV) [> 40 anos, HAS, fumo, ND, dislipidemia e/ou história de DCV prévia]¹³. A presença de possível doença arterial periférica (DAP) foi definida por presença de claudicação intermitente pelo questionário da OMS²¹ e/ou ausência dos pulsos arteriais ao exame clínico.

A medida de peso e de altura foi feita em balança antropométrica sem sapatos e com roupas leves. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão peso (kg)/altura (m) ao quadrado. A circunferência da cintura (ponto médio entre a última costela e crista íliaca, com fita métrica não distensível, paralela ao chão) e do quadril (na altura da grande trocânter do fêmur) foram medidas e o índice da cintura/quadril (ICQ) foi calculado, sendo considerado como anormal (obesidade abdominal) $>0,90$ para homens e $>0,85$ para mulheres.

Para a avaliação da pressão arterial (PA) foram realizadas duas medidas com esfigmomanômetro aneróide, com intervalo de um minuto, com o paciente sentado após cinco minutos de repouso, utilizando manguito adequado ao diâmetro do braço, nas fases I e V de Korotkoff, sendo as leituras feitas o mais próximo da marcação de 2 mm na escala.

Os seguintes parâmetros foram adotados como metas de controle glicêmico, pressórico e lipídico desejáveis: HbA1c $<7,0\%$, PA medida de consultório $<130/80$ mmHg e LDLc <100 mg/dl.

Avaliação laboratorial

A medida da HbA1c foi realizada por cromatografia de alta precisão HPLC (high performance liquid chromatography) em aparelho Merck-Hitachi 9100 por método de coluna com troca de cátions com valor de referência $<6,0\%$ (DCCT). A glicose foi medida pelo método enzimático colorimétrico glicose-peroxidase - kit Biodiagnóstica. A creatinina sérica foi medida através do método Jaffé e o perfil lipídico pelo método enzimático colorimétrico. O LDL colesterol foi calculado usando a equação de Friedewald. A albuminúria foi medida por imunoturbidimetria com o kit comercial (Microalb; Ames-Bayer, Tarrytown, NY, USA). Em nosso laboratório, utilizando amostras urinárias com concentrações de 30 e 100 mg/L, o coeficiente de variação intra e interensaio foi menor do que 6% para ambos os testes²².

Análise estatística

O teste T de Student foi utilizado para as variáveis contínuas e o teste do Qui quadrado foi utilizado para as variáveis categóricas. As variáveis não paramétricas (triglicerídeos e EUA) sofreram transformação logarítmica para análise estatística. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias \pm desviopadrão, exceto para triglicerídeos e EUA que foram expressos como mediana e intervalo interquartil (P25-P75%). As variáveis categóricas foram expressas como número de casos e porcentagem de pacientes afetados. Foram realizados modelos de regressão logística múltipla com a presença de RD e ND como variáveis dependentes. As variáveis independentes foram escolhidas de acordo com sua importância biológica e os resultados da análise univariada. O nível de significância adotado foi de 5% e o programa estatístico utilizado foi o SPSS 16.

RESULTADOS

Características clínicas

Foram avaliados 573 pacientes com DM tipo 1, cujos dados clínicos e laboratoriais estão descritos na Tabela 1. A maioria brancos (81%), sexo masculino (50,5%), com idade média de 33 ± 13 anos (16 - 72 anos), tempo médio de duração do DM 16 ± 9 anos (1 - 67 anos) com início do DM aos 17 ± 9 anos (1-35 anos). O tempo médio de seguimento por ocasião da coleta de dados era de 9 ± 5 anos (1-20 anos). A idade ao diagnóstico do DM foi 17 ± 9 anos (1 - 39 anos). IMC médio de $23,6 \pm 6,5$ kg/m², razão cintura quadril para homens $0,85 \pm 0,07$ e para mulheres $0,79 \pm 0,06$. Hipertensão arterial (HAS) esteve presente em 33% dos pacientes no grupo inteiro, uso de inibidor da enzima conversora ou o uso de bloqueadores do receptor da angiotensina II foi observado em 29% dos pacientes. Uso de aspirina e estatina foi de 18,6% e 12% respectivamente.

Complicações crônicas microvasculares

A presença de qualquer RD foi observada em 43,3% dos pacientes. Cerca de 25% deles apresentavam formas graves de RD: RDNP grave (3%) e RD proliferativa (22,7%). O restante dividiu-se em RDNP leve (15%) e RDNP moderada (4,1%). A presença de ND (micro, macroalbuminúria e diálise) foi observada em 34,5% dos pacientes avaliados. Microalbuminúria esteve presente em 18,8%, macroalbuminúria em 13,3% e 10,5% dos pacientes estavam em programa de hemodiálise.

A Tabela 2 descreve as características clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de RD. Pacientes com qualquer grau de RD possuíam mais tempo de duração de DM, eram mais velhos, apresentavam maior prevalência de tabagismo e hipertensão, possuíam perfil lipídico mais desfavorável, valores mais elevados de EUA e menores de TFGe do que aqueles pacientes sem RD. A associação de possíveis fatores de risco para a RD foi avaliada através de análise de regressão logística múltipla com a presença de qualquer grau de RD como variável dependente. O tempo de DM [Razão de chance (RC): 1,07; IC95% 1,03-1,11; P < 0,001], presença de ND [RC 3,40; IC95% 1,89 - 6,13; P < 0,001] e presença de HAS [RC: 2,12; IC95% 1,16 - 3,87; P = 0,014] foram as variáveis associadas com a presença de RD, ajustadas para HbA1c [RC: 0,98; IC95% 0,93 - 1,04; P 0,715], colesterol total [RC:1,0; IC95% 0,99 - 1,01; P = 0,287] e presença de tabagismo [RC: 1,43; IC95% 0,97 - 2,09; P = 0,066]. Quando a EUA foi substituída pela TFGe no mesmo modelo, observou-se que apenas a TFGe manteve-se associada com a RD [RC: 0,97; IC95% 0,95 - 0,98; P = 0,001].

A Tabela 3 descreve as características clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de ND. Pacientes com presença de qualquer grau de ND possuíam mais tempo de duração de DM, eram mais velhos e hipertensos, com pior perfil lipídico e menor TFGe quando comparados aos pacientes sem ND. Entre os 138 pacientes classificados como portadores de ND, 75 pacientes (54%) eram portadores de microalbuminúria e 53 (38%) eram macroalbuminúricos. Dez pacientes (2,5%) estavam em programa de diálise. Em análise de regressão logística múltipla, considerando a presença de ND como variável dependente, a presença de HAS [RC: 1,93; IC95% (1,16-3,21); P = 0,001] e colesterol total [RC: 1,0; IC 95% (1,0-1,01); P = 0,05] foram

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos 573 pacientes com DM tipo 1

Característica	
Idade (anos)	33 ± 13 (range:16-72)
Sexo masculino n (%)	289 (50,5)
Duração do DM (anos)	16 ± 9 (range: 1-67)
Idade de início do DM (anos)	17 ± 9 (range: 1-35)
Etnia (brancos) n (%)	460 (81)
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 6,5
Dose de insulina (U/kg)	0,72 ± 0,28
Razão cintura / quadril	
Homens	0,85 ± 0,07
Mulheres	0,79 ± 0,06
Pressão arterial sistólica (mmHg)	122,5 ± 18,7
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 11,8
Hipertensão n (%)	186 (33)
Tabagismo atual n (%)	52 (9,2%)
Colesterol total (mg/dl)	178 ± 45
HDL colesterol (mg/dl)	56 ± 16
Triglicerídeos (mg/dl)	80 (57-119)
LDL colesterol (mg/dl)	102 ± 36
Glicemia de jejum (mg/dl)	181 ± 107
HbA ^{1c} (%)	9,0 ± 3,9
TFGe (ml/min per 1.73m ²)	98 ± 38
Uso de IECA ou BRA-II n (%)	167 (29,2)
Uso de aspirina n (%)	106 (18,6)
Uso de estatina n (%)	69 (12)

IMC = índice de massa corporal, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, IECA = inibidor da enzima conversora, BRA-II = bloqueador do receptor angiotensina II. Dados expressos como média ± DP, número de pacientes com a característica em estudo (%) ou mediana (P25-P75%).

associados com a presença de ND. Este modelo foi ajustado para tempo de DM [RC: 1,02; IC 95% (0,99-1,04); P = 0,14] e HbA^{1c} [RC: 0,99; IC 95% (0,95-1,04): P = 0,84]. Quando no modelo de regressão logística os valores de colesterol foram substituídos pelos valores de triglicerídeos os resultados foram semelhantes: presença de HAS [RC: 1,81; IC95% (1,07-3,06); P = 0,027], triglicerídeos [RC: 1,0; IC 95% (1,0-1,01); P < 0,001], tempo de DM [RC: 1,0; IC 95% (0,99-1,05); P = 0,11] e HbA^{1c} [RC: 0,98; IC 95% (0,93-1,03): P = 0,58].

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM tipo 1 de acordo com a presença de retinopatia diabética.

	Sem RD	Com RD	P
N	244	197	-
Idade (anos)	29 ± 14	37 ± 12	<0,001
Duração do DM (anos)	14 ± 9,3	20,0 ± 8,0	<0,001
Sexo Masculino	129 (53%)	100 (51%)	0,66
Etnia (brancos)	202 (83%)	161 (82%)	0,74
Tabagismo atual	14 (6%)	25 (13%)	0,01
Hipertensão	51 (21,5%)	89 (45,5%)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116 ± 13	130 ± 21	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75 ± 10	81 ± 13	<0,001
Dose de insulina (U/kg)	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,12
IMC (kg/m ²)	23 ± 5	23 ± 5	0,48
Glicemia de jejum (mg/dl)	178 ± 102	180 ± 109	0,88
HbA1c (%)	8,9 ± 5,2	9,0 ± 2,2	0,62
Colesterol total (mg/dl)	171 ± 40	188 ± 53	0,001
HDL colesterol (mg/dl)	56 ± 16	57 ± 17	0,64
Triglicérides (mg/dl)	68 (53-105)	91 (61-124)	0,001
LDL colesterol (mg/dl)	96 ± 29	107 ± 44	0,01
EUA (mg/min) *	7,40 (5,0-16)	12,25 (6,9-98,6)	<0,001
TFGe (ml/min/1,73m ²)	109 ± 34	79 ± 37	<0,001
Uso de IECA ou BRA II	32 (13%)	94 (48%)	<0,001

IMC = índice de massa corporal, EUA = excreção urinária de albumina, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, IECA = inibidor da enzima conversora, BRA-II= bloqueador do receptor de angiotensina II. Dados expressos como média ± DP, número de pacientes com a característica (%) ou mediana (P25-P75%). * excluídos pacientes em diálise.

Tabela 3 - Características clínicas e laboratoriais de pacientes com DM tipo 1 de acordo com a presença de nefropatia diabética.

	Sem ND	Com ND	P
N	261	138	-
Idade (anos)	31 ± 12	35 ± 15	0,04
Duração do DM (anos)	15 ± 9,0	18 ± 9,0	0,005
Sexo masculino	127 (49%)	77 (56%)	0,19
Etnia (brancos)	208 (80%)	118 (86%)	0,48
Tabagismo atual	21 (8%)	16 (12%)	0,70
Hipertensão	62 (24%)	61 (44%)	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	119 ± 6	136 ± 20	0,002
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77 ± 11	80 ± 13	0,01
Dose de insulina (U/kg)	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,20
IMC (kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 7	0,15
Glicemia de jejum (mg/dl)	177 ± 101	176 ± 97	0,90
HbA1c (%)	8,8 ± 5,0	9,0 ± 2,3	0,71
Colesterol total (mg/dl)	171 ± 35	189 ± 58	0,001
HDL colesterol (mg/dl)	57 ± 15	56 ± 19	0,57
Triglicérides (mg/dl)	68 (54-103)	95 (69-146)	<0,001
LDL colesterol (mg/dl)	98 ± 29	107 ± 47	0,02
TFGe (ml/min per 1.73m ²)	104 ± 32	83 ± 43	0,001
Uso de IECA ou BRA-II	36 (13,7%)	92 (66,5%)	<0,001

IMC = índice de massa corporal, TFGe = taxa de filtração glomerular estimada, IECA = inibidor da enzima conversora, BRA-II= bloqueador do receptor da angiotensina II. Dados expressos como média ± DP, número de pacientes com a característica analisada (%) ou mediana (P25-P75%).

Complicações crônicas macrovasculares e fatores de risco cardiovasculares

Em relação às complicações macrovasculares sete pacientes apresentaram evidência de DAC: quatro pacientes com IAM prévio, um paciente com angina e dois pacientes diagnosticados por cintilografia miocárdica assintomáticos para DAC. Todos estes pacientes vinham em uso de aspirina e estatina. Três pacientes apresentaram DVP, dos quais um era também portador de DAC.

A proporção de pacientes com fatores de risco para DCV foi de 33% para HAS, 45% com dislipidemia (LDL > 100 mg/dl), 5% com obesidade geral (IMC > 30 kg/m²) e 28% de obesidade abdominal (razão cintura quadril > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres).

Controle glicêmico, pressórico e lipídico

O controle glicêmico médio avaliado através da HbA1c foi de 9,0 ± 3,9 %. Apenas 22% dos pacientes estavam dentro da meta estabelecida para HbA1c (<7,0%). Entre os pacientes hipertensos, 68,4% estavam em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), 4% usavam bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA-II), 47,4% estavam em uso de diuréticos, 26,6% usavam beta-bloqueadores e 7% usavam inibidores dos canais de cálcio. Cinquenta por cento dos pacientes estavam utilizando combinações de medicamentos anti-hipertensivos. Do total de pacientes em tratamento anti-hipertensivo, 48% estavam com a PA dentro do alvo desejado de <130/80 mm Hg, sendo que destes pacientes 53% estavam em uso de dois ou mais anti-hipertensivos. Os pacientes em uso de mais de uma droga anti-hipertensivas (n = 94) eram mais velhos (46 ± 10 anos vs. 37 ± 10 anos, P <0,001) e tinham maior tempo de DM (24 ± 11 anos vs. 19 ± 8 anos, P = 0,02) e mesma proporção de ND (67 x 53% , P = 0,49) quando comparados aos pacientes em monoterapia.

Os pacientes com valores de LDL >100 mg/dl representaram quase metade da população estudada (45%).

Discussão

No presente estudo foi demonstrado que a prevalência de complicações crônicas microvasculares em pacientes com DM tipo 1 atendidos em um Hospital Universitário é elevada, estando a RD presente em 45% e a ND em 34,5% dos pacientes. Em relação aos possíveis fatores de risco para estas complicações, a presença de HAS foi associada à ND e RD, elevados valores de colesterol sérico, bem como elevados níveis de triglicérides, foram associados à ND e o tempo de DM foi associado à RD, sendo as análises ajustadas para o controle glicêmico.

Em relação DCV e comorbidades associadas, a prevalência de DAC nesta população foi de 1,2%. Os principais fatores de risco para DCV foram dislipidemia, HAS, obesidade e adiposidade abdominal. Embora a obesidade avaliada pelo IMC tenha sido detectada apenas em cerca de 5% dos pacientes, a adiposidade abdominal foi observada em mais de 25%, refletindo a importância da distribuição da gordura corporal como fator de risco também nos pacientes com DM tipo 1.

A associação de RD com o tempo de doença é bem conhecida. Após 11 anos de duração de DM a prevalência de algum grau de RD é em torno de 66,6%²³ elevando-se para aproximadamente 100% após 20 anos de DM²⁴. Recentemente, um grupo brasileiro

descreveu uma prevalência de 21% para RD em uma amostra de 81 pacientes com DM tipo 1⁴. Essa menor prevalência quando comparada ao presente estudo, talvez possa ser explicada pelo maior tempo de duração do DM em nossa população. A presença de ND mostrou-se fortemente associada à RD, conforme esperado, já que a ND também é um conhecido fator de risco para RD²⁵.

A presença de HAS também é um conhecido fator de risco para presença de RD²⁴ e nossos dados reforçam esta associação. Encontramos também uma interessante associação entre redução da TFG e presença de RD. Esta observação foi também demonstrada em um estudo que avaliou pacientes com DM tipo 1 e 2²⁶.

A prevalência observada de ND em nossa amostra de pacientes está de acordo com o descrito na literatura e, no presente estudo a ND foi associada à presença de HAS e dislipidemia. A importância da dislipidemia como um fator de risco para a ND é reforçada pela observação de que a redução dos lipídeos com uso de antilipemiantes pode preservar a TFG e reduzir a proteinúria em pacientes com DM²⁷.

A DCV é a principal causa de mortalidade nos pacientes com DM tipo 1²⁸. No presente estudo, a prevalência de DCV foi extremamente baixa, o que justifica-se pelo elevado número de pacientes jovens. A maior ocorrência de mortalidade por DAC em pacientes com DM tipo 1 tem sido relatada desde a década de setenta²⁹. Krolewski e colaboradores³⁰ demonstraram que aos 55 anos de idade a taxa de mortalidade cumulativa nesta população foi de 30% - 40%, comparada à mortalidade de 4%-8% em pacientes não-diabéticos descrita no estudo Framingham. É provável que um maior número de eventos seja detectado nos próximos anos neste grupo de pacientes, sendo a avaliação deste desfecho um dos principais aspectos do acompanhamento desta coorte.

O controle glicêmico dos pacientes estudados não foi ideal já que apenas 22% deles atingiram níveis de HbA1c <7,0%. É bem conhecido que um controle metabólico adequado evita e retarda o surgimento de complicações microvasculares⁵. A ausência de uma associação significativa entre a HbA1c e complicações microvasculares, tradicionalmente reconhecida, pode ter ocorrido devido à homogeneidade da população estudada no que se refere ao mau controle glicêmico. Embora nossos pacientes tenham recebido atendimento por médico endocrinologista, enfermagem e nutricionista, não existia na ocasião um grupo multidisciplinar especificamente estruturado para atendimento exclusivo de pacientes com DM tipo 1. Este pode ser um dos motivos para a maior proporção de pacientes com controle glicêmico inadequado. Neste sentido, um estudo brasileiro que avaliou a intervenção de uma equipe multidisciplinar em pacientes com DM tipo 1, demonstrou que 50% destes pacientes atingiram a meta estabelecida (HbA1c <7%) ao final de um ano em comparação com apenas 17% entre os pacientes atendidos unicamente por endocrinologista³. Outro importante aspecto do atendimento destes pacientes é o problema socioeconômico que dificulta sua aderência às orientações de tratamento, sejam elas dietoterápicas, medicamentosas ou relacionadas à automonitorização domiciliar de glicemia capilar. De fato, estas dificuldades parecem ocorrer também em outras regiões do país e outros autores brasileiros observaram valores de HbA1c ainda mais elevados (ao redor de 10%) do que os do presente estudo⁴. Finalmente, a importância do controle glicêmico para os pacientes com DM tipo 1 tornou-se ainda mais relevante

pela recente demonstração de que o controle glicêmico mais intensivo está associado ao menor desenvolvimento de DCV nestes pacientes^{31,32}. Adicionalmente, existe uma intrínseca relação do controle glicêmico com os valores pressóricos, confirmada através da avaliação de pacientes alocados para o tratamento intensivo no Diabetes Control and Complication Trial³³. Foi demonstrado que o melhor controle glicêmico de pacientes com DM tipo 1 é capaz de prevenir o surgimento de HAS.

No presente estudo o melhor controle pressórico ocorreu nos pacientes que utilizavam combinações de medicamentos, à semelhança do que acontece com os pacientes com DM tipo 2, nos quais o bom controle apenas é obtido com o uso de múltiplas drogas anti-hipertensivas⁷. Nossos resultados diferem do observado em um estudo que comparou uma coorte de pacientes com DM tipo 1 a controles hipertensos não-diabéticos³⁴. O alvo pressórico (<130/80 mm Hg) foi obtido em 42% dos pacientes com DM tipo 1 hipertensos e a maioria com o uso de apenas uma droga anti-hipertensiva, a provável razão para essa diferença pode ter sido a faixa etária mais elevada dos nossos pacientes em comparação ao estudo descrito³⁴.

A prevalência de HAS nos pacientes estudados foi de 33%, sendo que menos de 50% desses pacientes encontravam-se dentro dos valores desejáveis de PA (< 130/80 mmHg). No Brasil outro estudo realizado em pacientes com DM tipo 1 observou uma prevalência extremamente baixa de HAS, ao redor de 0,8%³⁵. Entretanto, os pacientes eram bastante jovens, ao redor de 17 anos (pacientes entre 12-25 anos). Neste mesmo estudo, após cinco anos de seguimento, os pacientes com níveis de PA no limite superior da normalidade (pré-hipertensos) já apresentaram uma maior chance de desenvolvimento de HAS (RR = 3,2 IC95% 0,8-12,3, P = 0,09)³⁵. Valores pressóricos em níveis de pré-HAS são também importantes preditores de complicações microvasculares. Em uma coorte prospectiva de pacientes com DM tipo 1 demonstramos que valores de PA no limite superior da normalidade foram associados com o desenvolvimento de RD¹⁸.

Em relação ao controle lipídico, observamos que os resultados ficaram aquém do ideal.

Uma possível limitação do presente estudo poderia ser o critério essencialmente clínico adotado para a classificação de DM tipo 1, já que não foram realizadas medidas de anticorpos anti-ilhotas, antiGAD ou de peptídeo C em todos os pacientes. Neste sentido, a presença de pacientes idosos, como observado na amostra em estudo, poderia potencialmente comprometer a acurácia da classificação dos pacientes. Entretanto, é pouco provável que tenham sido incluídos pacientes com DM tipo 2 uma vez que todos os pacientes tinham cetoacidose ou cetonúria por ocasião do diagnóstico e utilizaram insulina antes de 1 ano do diagnóstico de DM.

Apesar de que as evidências atuais demonstram que as complicações crônicas do DM podem ser minimizadas, por um melhor controle de seus fatores de risco, a situação dos pacientes estudados está aquém da desejada.

CONCLUSÃO

Em conclusão, no presente estudo avaliamos uma população de pacientes brasileiros com DM tipo 1 atendidos em um Hospital Universitário e observamos elevadas prevalências de complicações microvasculares, assim como de HAS. Foram confirmadas

as associações com os seguintes fatores de risco: tempo de DM, controle pressórico e dislipidemia. A maioria dos pacientes encontrou-se fora dos alvos desejados de controle glicêmico, pressórico e lipídico. Maiores esforços são necessários para intensificar o controle metabólico e pressórico desses pacientes, sendo necessário a implementação de políticas de saúde mais efetivas e abrangentes.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi suportado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN SOUTHERN BRAZIL: CHRONIC COMPLICATIONS AND ASSOCIATED FACTORS

OBJECTIVE. To evaluate the prevalence of chronic vascular complications and associated factors in patients with type 1 diabetes mellitus (DM).

METHODS. Cross sectional study with type 1 DM patients attending the Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Patients were evaluated for presence of chronic vascular complications.

RESULTS. We evaluated 573 patients, mean age of 33 years. The presence of diabetic retinopathy (DR) was observed in 43.3%, diabetes duration [OR: 1.07, 95% CI: 1.03 to 1.11, P <0001], the presence of diabetic nephropathy (DN) [OR: 3.40; CI 95%: 1.89 to 6.13, P <0001] and hypertension (HPT) [OR: 2.12, 95% CI: 1.16 to 3.87, P = 0014] were associated with DR. The DN was present in 34.5% and was associated with HPT [OR: 1.93, 95% CI: 1.16 to 3.21, P = 0001] and total cholesterol [OR: 1.0, 95% CI: 1.0-1.01, P = 0.05]. Seven patients had macrovascular disease. Only 22% achieved an A1c of <7.0%. HPT was 33% and 48% had levels <130/80 mm Hg and 45% of patients had values for LDL > 100 mg/dl.

CONCLUSION. We observed a high prevalence of microvascular complications and HPT. Duration of DM, HPT and presence of DN were associated with DR. HPT and dyslipidemia were associated with DN. Most patients did not meet the desired glycemic control, blood pressure and lipid targets. Greater efforts are needed to intensify the pressure and metabolic control of patients with type 1 DM. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(1): 67-73:

KEY WORDS: Diabetes mellitus type 1. Diabetes complications. Diabetic angiopathies.

REFERÊNCIAS

- Halimi S, Benhamou PY. Diabetes, a worldwide disease. *Presse Med.* 2004;33:37-40.
- Caramori ML, Gross JL, Pecis M, Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care.* 1999;22:1512-6.
- Mourão CA, Sá JR, Guedes OM, Dib SA. Glycemic control in adult type 1 diabetes patients from a Brazilian country city: comparison between a multidisciplinary and a routine endocrinological approach. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:944-50.

4. Sampaio E, Almeida HG, Delfino VD. Nephropathy and retinopathy in type 1 diabetics assisted by a university multiprofessional program. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:410-8.
5. The 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. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
6. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:412-9.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
8. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. Differing Associations of Lipid and Lipoprotein Disturbances with the Macrovascular and Microvascular Complications of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:2071-7.
9. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care.* 2006;29:1220-6.
10. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care.* 2006;29:1478-85.
11. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HP, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348: 383-93.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358: 580-91.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl):s12-s54.
14. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:298-304.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medica Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
17. Arcanjo CL, Piccirillo LJ, Machado IV, Andrade Jr CRM, Clemente EL, Gomes MB. Avaliação de dislipidemia e de índices antropométricos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:951-8.
18. Rodrigues TC, Pécis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Progression of retinopathy in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patient: A 6 - year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74:135-40.
19. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110:1677-82.
20. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
21. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF. Cardiovascular survey methods. In 2nd ed. England: WHO; 1982. p. 123-65. [WHO Monograph Series.]
22. Paloheimo L, Pajari-Backas M, Pitkanen M et al. Evaluation of an Immunoturbidimetric Microalbuminuria Assay. *J Clin Chem Biochem.* 1987;25:889-92.
23. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HA: Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; 26:1052-7.
24. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *J Diabetes Complications.* 2001; 15:287-94.
25. Porta M, Sjoelie A-K, Chatuverdi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2001;44:2203-9.
26. Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2007;68:81-6.
27. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.
28. Consensus development on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida: American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998;21:1551-9.
29. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. Factors influencing the prognosis. *Diabetologia.* 1978;14: 371-7.
30. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset insulin-dependent diabetes. *Am J Cardiol.* 1987; 59:750-55.
31. Price CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia.* 2007;50: 2280-88.
32. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
33. De Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2008;168:1867-73.
34. Maahs DM, Hokanson J, Kinney GL, Ehrlich J, Wadwa P, Garg S, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population. *Diabetes Care.* 2005;28:301-6.
35. Cobas R, Santos B, Braga L, Cunha EF, Gomes MB. Evolução para Hipertensão Arterial em Pacientes com Diabetes Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:628-34.

Artigo recebido: 19/04/09
Aceito para publicação: 17/09/09
