

Evolução para Hipertensão Arterial em Pacientes com Diabetes Tipo 1

artigo original

RESUMO

ROBERTA COBAS
BRÁULIO SANTOS
LUIZA BRAGA
EDNA FERREIRA CUNHA
MARILIA DE BRITO GOMES

Disciplina de Diabetologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), RJ, Brasil (RC, EFC, MBG); Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental (Clinex) da UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil (RC); Serviço de Informática Médica da UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, (BS); FCM-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil (LB).

Objetivo: Determinar a evolução para hipertensão arterial (HA) e pré-hipertensão em pacientes diabéticos tipo 1 e os fatores preditores dos níveis pressóricos finais. **Métodos:** Estudo observacional contendo 127 diabéticos tipo 1 avaliados clínica e laboratorialmente e seguidos por 5 (2,4-9,2) anos. **Resultados:** Dos pacientes inicialmente normotensos, 21,7% desenvolveram pré-hipertensão, 4,7% HA e 73,6% permaneceram normotensos. Dos pré-hipertensos, 35% normalizaram níveis pressóricos, 50% permaneceram pré-hipertensos e 15% desenvolveram HA. O risco relativo de desenvolver HA foi de 3,2 (0,8-12,3) no grupo pré-hipertenso comparado ao grupo normotenso. As prevalências de pré-hipertensão e hipertensão aumentaram de 15,7% para 26% e de 0,8% para 7%, respectivamente, durante o seguimento. Níveis iniciais de creatinina sérica foram preditores dos níveis finais de pressão arterial diastólica e sistólica. **Conclusão:** Destaca-se a necessidade de estabelecer vigilância quanto aos níveis pressóricos e de creatinina sérica, mesmo quando estes ainda se encontram dentro da faixa de normalidade no intuito de minimizar os efeitos deletérios da HA no desenvolvimento de nefropatia e doenças cardiovasculares. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/4:628-634)

Descritores: Diabetes tipo 1; Hipertensão arterial; Pré-hipertensão; Prevalência; Função renal.

ABSTRACT

Type 1 Diabetic Patients Evolution to Hypertension.

Purpose: Check the evolution of type 1(T1) diabetic patients to hypertension and prehypertension and baseline factors related to final blood pressure levels (BP). **Methods:** Observational study involving 127 T1 diabetic patients submitted to clinical and laboratorial evaluation and followed by for 5 (2.4-9.2) years. **Results:** From the initially normotensive patients, 21.7% developed prehypertension, 4.7% developed hypertension and 73.6% remained with normal BP. From the prehypertensive patients, 35% returned to normal BP, 50% remained prehypertensive and 15% developed hypertension. The relative risk for hypertension development was 3.2 (0.8-12.3) in the prehypertensive compared to the normotensive group. The prevalence of prehypertension and hypertension increased from 15.7% to 26% and 0.8% to 7% respectively. Levels of serum creatinine predicted final levels of systolic and diastolic BP. **Conclusion:** It is emphasized the importance of renal function and BP evaluation even when they are in normal range to minimize the deleterious effects of hypertension in the development of nephropathy and cardiovascular disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/4:628-634)

Keywords: Type 1 diabetes; Hypertension; Prehypertension; Prevalence; Renal function.

Recebido em: 29/01/2007
Aceito em: 25/02/2008

INTRODUÇÃO

O DIABETES MELITO TIPO 1 (DM1) é a doença endócrina mais comum em indivíduos jovens em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos últimos anos, com a maior sobrevivência destes pacientes em virtude do tratamento insulínico intensivo e da melhora do controle glicêmico, as causas de mortalidade têm mudado gradativamente (1). Apesar de as complicações agudas ainda persistirem como importantes causas de mortalidade (2), as complicações crônicas, principalmente as relacionadas ao acometimento cardiovascular decorrente da aterosclerose, têm assumido relevante importância.

Doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte em diabéticos. O risco relativo ajustado para idade em DM1 pode exceder o de diabéticos tipo 2. A incidência de doença arterial coronariana (DAC) é aproximadamente 1% a 2% ao ano entre DM1 jovens assintomáticos (3), com maiores taxas de mortalidade por DAC e doença cerebrovascular quando comparados à população geral (4,5). Entretanto, sabe-se pouco sobre fatores de risco específicos para esta população, exceto o risco atribuído à doença renal. Apesar de a doença renal aumentar significativamente o risco cardiovascular (6), este pode estar presente mesmo naqueles pacientes sem doença renal evidente.

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares é a hipertensão arterial (HA) (7). Diferentes estudos demonstraram que pacientes DM1 apresentam maior prevalência de HA quando comparados à população não-diabética (8), porquanto, em alguns, este evento foi associado à presença de nefropatia (9). A HA foi considerada fator preditor de DAC total em DM1 (10) e apresenta forte correlação com a incidência de complicações (11). Entretanto, a maioria dos estudos avalia a HA nos pacientes com DM1 no contexto da presença das complicações crônicas, havendo poucos dados sobre sua prevalência e controle em comparação a indivíduos não-diabéticos.

Um conceito ainda pouco difundido na prática clínica, especialmente na avaliação de pacientes jovens, é a pré-hipertensão (pré-HA). Em indivíduos de 40 a 70 anos, o risco de DEB, iniciando com nível pressórico de 115 x 75 mmHg, dobra a cada incremento de 20 x 10 mmHg da pressão arterial. Pacientes com pré-HA estão sob risco aumentado de progredir para hipertensão; aqueles com pressão arterial (PA) 130 a 139 x 80 a 89 têm o dobro de risco de desenvolver

HAS em relação àqueles com menores níveis pressóricos (12). O *American National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents* e a *American Diabetes Association* recomendam que crianças e adolescentes diagnosticados como pré-hipertensos devem ser submetidos à intervenção terapêutica, como orientação dietética, controle de peso e atividade física. Se a pressão-alvo não for atingida (< p90) dentro de 3 a 6 meses, o tratamento farmacológico é indicado, assim como para aqueles com diagnóstico de HA (13).

Considerando-se a elevada morbimortalidade do paciente com DM1, em geral indivíduos ainda jovens, o anteriormente exposto assume relevante importância por enfatizar a necessidade de identificar fatores de risco cardiovascular nesta população.

OBJETIVO

O objetivo do estudo foi determinar a prevalência de HA sistêmica (HAS) e pré-HA em pacientes portadores de DM1. O objetivo secundário foi determinar os fatores clínicos e laboratoriais associados aos níveis pressóricos finais.

MÉTODO

Realizou-se um estudo observacional de corte transversal para avaliação das prevalências inicial e final de HA e pré-HA em pacientes DM1 (n = 127), com base em um banco de dados do serviço de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) contendo informações clínicas e laboratoriais dos pacientes. Foram selecionados 53 pacientes adultos para estudo longitudinal de avaliação das variáveis iniciais preditoras de maiores níveis pressóricos finais.

Foram avaliados 127 pacientes portadores de DM1 que apresentaram acompanhamento regular pela mesma equipe no ambulatório de Diabetes do HUPE. Nenhum paciente fazia uso de medicação anti-hipertensiva ou qualquer medicação que interferisse nos níveis pressóricos. Os pacientes foram acompanhados por cinco (2,4-9,2) anos.

Todos os pacientes foram submetidos a inquérito clínico-demográfico, no qual foram apurados dados relativos a sexo, idade (anos), idade ao diagnóstico (anos),

tempo de duração de diabetes (anos) e dose diária de insulina.

A PA foi determinada com o paciente em posição supina após 15 minutos de repouso. Com base nos critérios do JNC 7 (12), classificou-se os adultos conforme os níveis pressóricos em: normotensos, se PAS menor que 120 mmHg e pressão diastólica (PAD) menor que 80 mmHg; pré-hipertensos (pré-HA), se PAS entre 120 a 139 mmHg e/ou PAD entre 80 a 89 mmHg e hipertensos (HA) se PAS \geq 140 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg, quando as aferições anormais se repetissem em duas ou mais consultas. Para crianças e adolescentes, utilizou-se a tabela de percentil para sexo, idade e altura, sendo os valores de PAS e/ou PAD \geq percentil 95 considerados hipertensão, medidos no mínimo em três ocasiões diferentes. Considerou-se pré-HA nas crianças com valores de PA \geq percentil 90 e $<$ percentil 95 e nos adolescentes, níveis pressóricos iguais ou maiores que 120 x 80 mmHg e menores que 140 x 90 mmHg (14). Utilizou-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padronizado e calibrado e manguitos de tamanhos recomendados. A PAS foi determinada pelo aparecimento dos sons de Korotkoff e a PAD pelo seu desaparecimento. Foram calculadas, a partir destes dados, as médias aritméticas das aferições realizadas em três visitas ao Hospital, obtendo-se as médias da PAS e da PAD.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2). A medida da cintura foi definida como a menor circunferência entre o rebordo costal e as cristas ilíacas ântero-superiores e aferida no nível da linha axilar média.

Após jejum de 12 horas, foi realizada coleta de sangue venoso, para análise por método enzimático e colorimétrico (Cobas Mira Roche) de glicemia de jejum e creatinina sérica. A hemoglobina glicada (HbA1c) foi determinada pela técnica de cromatografia líquida de alta precisão, no aparelho L-9100 Merck Hitachi, cujo valor de referência é de 2,6% a 6,2%. Foi realizada coleta de urina noturna em recipiente limpo, sem preservativos, iniciada às 20 horas do dia anterior e guardada na geladeira até as 6 horas da manhã. Este procedimento foi repetido três vezes com intervalo mínimo de uma semana entre cada coleta em um período máximo (entre a primeira e a última coleta) de seis meses. Foram colhidas amostras

de urina para a realização de Multistix® (Bayer, Diagnostics), urinálise e urinocultura, para exclusão de outras doenças renais e infecção urinária. As dosagens da concentração urinária de albumina foram realizadas por radioimunoensaio (sensibilidade de 0,3 $\mu\text{g}/\text{min}$) sendo determinada a taxa noturna de excreção urinária de albumina (EUA). Considerou-se micro e macroalbuminúrias valores de EUA de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ e \geq 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, respectivamente, em pelo menos duas de três amostras consecutivas (15). O incremento anual da excreção urinária de albumina foi calculado pela divisão da diferença entre EUA final e inicial pelo tempo de seguimento em anos. O *clearance* de creatinina foi estimado por meio da equação de Cockcroft e Gault (16).

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HUPE.

Análise estatística

A correlação entre as variáveis numéricas foi avaliada pela correlação de Spearman. A associação entre os níveis de PA e as variáveis categóricas foi avaliada pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. O intervalo de confiança dos riscos relativos foi calculado pelo método de Newcombe. Em todos os testes foi utilizado o nível de confiança de 95%. Os resultados são apresentados em mediana (intervalo interquartil).

Na análise das variáveis iniciais associadas aos níveis pressóricos finais foram excluídas as crianças e os adolescentes pela influência das mudanças fisiológicas das variáveis antropométricas e dos níveis pressóricos inerentes ao crescimento e desenvolvimento normais. Selecionou-se 53 pacientes adultos para esta avaliação.

RESULTADOS

As características iniciais e finais dos 127 pacientes DM1 avaliados são descritas na Tabela 1.

No início do estudo, 106 pacientes (83,5%) eram normotensos, 20 (15,7%) apresentavam pré-HA e um (0,8%) apresentava HA. A evolução para pré-HA e HA é descrita na Tabela 2. O risco relativo de desenvolver HA foi 3,2 (0,8-12,3) no grupo inicialmente com pré-HA comparado ao grupo inicialmente normotenso ($p = 0,093$).

Tabela 1. Características iniciais e finais dos 127 pacientes DM1.

	Iniciais	Finais
Idade (anos)	17 (12-25)	22 (15-32)
Crianças/adolescentes/adultos (n)	28/46/53	16/26/85
Sexo F/M (n/(%))	62 (48,8)/65 (51,2)	-
Duração do DM (anos)	3 (1-7)	9 (5-14)
Tempo de seguimento (anos)	5 (2,4-9,2)	-
Idade no diagnóstico (anos)	12 (7-18)	-
Dose de insulina (U/kg/dia)	0,73 (0,47-1,07)	0,9 (0,7-1,14)
IMC (kg/m ²)	19,8 (17,8-21,9)	21,2 (19,5-23,6)
Clearance de creatinina (ml/min)	132,5 (108,6-152,3)	120 (102-147)
Creatinina sérica (mg/dl)	0,6 (0,6-0,8)	0,8 (0,6-0,9)
HbA1c (%)	7,28 (6,56-8,32)	8,8 (7,6-10,1)
Glicemia de jejum (mg/dl)	155 (113-238)	185 (108-255)
EUA* (µg/min)	7,8 (4,5-12)	11,2 (6,4-20)

Valores apresentados em mediana (intervalo interquartil); * EUA: excreção urinária de albumina.

Tabela 2. Classificação quanto aos níveis pressóricos no início e no final do estudo.

Final \ Inicial n (%)	Normotensos	Pré-hipertensos	Hipertensos	Total n
Normotensos	78 (73,6)	23 (21,7)	5 (4,7)	106
Pré-hipertensos	7 (35)	10 (50)	3 (15)	20
Hipertensos	0	0	1	1
Total	85	33	9	127

As prevalências de pré-HA e HA nas avaliações inicial e final são apresentadas no Gráfico 1. A prevalência de HA no final do seguimento por faixa etária é apresentada no Gráfico 2.

Um subgrupo de 12 pacientes apresentou microalbuminúria na primeira avaliação. Estes pacientes apresentavam, no início de seguimento, idade de 17,5 (14,5-22,7) anos, duração de diabetes de 5,5 (0,6-10,8) anos, idade ao diagnóstico de 14 (9,3-16,8) anos, IMC 19,9 (19, 2-22,7) anos, clearance de creatinina 143,8 (99,8-167,5) ml/min, creatinina sérica 0,7 (0,6-0,9), HbA1c 8,3 (7,4-10,4) %, glicemia de jejum 230 (191-320) mg/dl, PAS 106 (100-110) mmHg e PAD 64 (60-89) mmHg. Dos 12 pacientes, cinco (42%) apresentavam alteração da EUA na última avaliação, após flutuações anuais ao longo do seguimento. Eram inicialmente normotensos 11 pacientes (92%) e um (8%) pré-HA. Ao final do seguimento este subgrupo

apresentava prevalência de pré-HA de 16% (n = 2) e HA de 8% (n = 1).

As características iniciais e finais dos 53 pacientes em idade adulta no início do seguimento são apresentadas na Tabela 3.

Na análise deste subgrupo, os níveis finais de PAD tiveram correlação com níveis basais de creatinina sérica ($r = 0,32$; $p = 0,02$), clearance de creatinina ($r = -0,28$; $p = 0,044$) e incremento anual da EUA ($r = 0,27$; $p = 0,047$). A PAD final foi maior no sexo masculino [78,7 (71,7-81 mmHg)] do que no sexo feminino [70 (67,3 a 76,7 mmHg, $p = 0,004$)]. Não houve diferença entre os sexos em relação a IMC, idade e tempo de doença. Não houve correlação entre níveis finais de PAD e os seguintes parâmetros iniciais: idade, duração do diabetes, idade ao diagnóstico, dose de insulina, IMC, peso, circunferência abdominal, nível de HbA1c, glicemia de jejum, EUA. A PAS final foi maior no sexo masculino [119,7

Hipertensão arterial em diabéticos tipo 1

Cobas et al.

(110-130 mmHg)] do que no sexo feminino [109,3 (100,9-117,3 mmHg, $p = 0,013$]. Os níveis finais de PAS tiveram correlação com creatinina sérica basal ($r = 0,31$; $p = 0,025$). Não houve correlação entre níveis fi-

nais de PAS e os seguintes parâmetros iniciais: idade, duração do diabetes, idade no diagnóstico, dose de insulina, IMC, peso, circunferência abdominal, HbA1c, glicemia de jejum, *clearance* de creatinina, EUA.

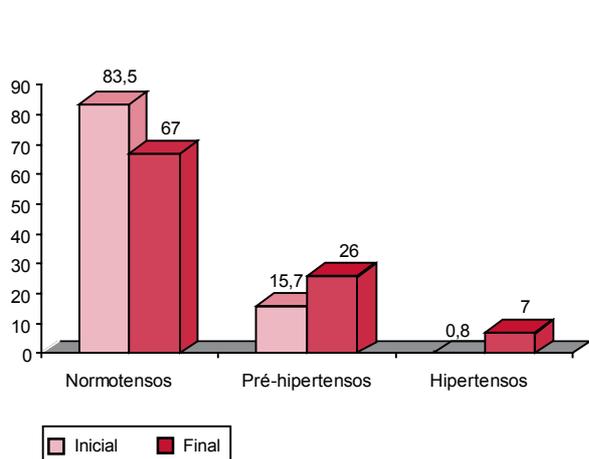


Gráfico 1. Mudanças na prevalência de HA e pré-HA durante seguimento.

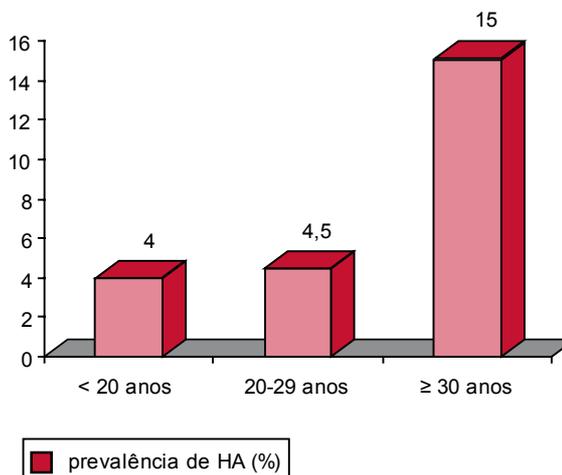


Gráfico 2. Prevalência final de HA por faixa etária.

Tabela 3. Alterações das variáveis durante o estudo nos 53 pacientes adultos.

Variáveis	Valores no início do estudo	Valores no final do estudo
Idade (anos)	26 (21-31)	33 (28-37)
Sexo F/M (n/(%))	28 (52,8)/25(47,2)	-
Duração do DM (anos)	5 (2-11)	11 (8-24)
Tempo de seguimento (anos)	6,4 (2,8-9,7)	-
Idade ao diagnóstico (anos)	19 (15-26)	-
Dose de insulina (UI/kg/dia)	0,74 (0,49-1,08)	0,82 (0,71-1,0)
IMC (kg/m ²)	21,3 (20,1-24)	22,5 (20,9-24,4)
<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)	111,3 (99,2-128,2)	107,8 (96,64-117,61)
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,8-0,9)
HbA1c (%)	7,06 (6,73-7,8)	8,45 (7,45-9,7)
Glicemia de jejum (mg/dl)	144 (116-238)	184 (113-231)
EUA* (µg/min)	8,2 (4,9-11)	12,4 (9,0-23,9)
PAS (mmHg)	108,67 (100-116)	113 (106-125,3)
PAD (mmHg)	70 (63-78,3)	73,3 (68,7-80)
Circunferência abdominal (cm)	76 (72-84,17)	81 (75-87)

Valores apresentados em mediana (intervalo interquartil). *EUA: excreção urinária de albumina.

DISCUSSÃO

Dados da literatura sobre a prevalência de HA em pacientes com DM1 são escassos e mostram grande variação geográfica (17). Encontrou-se, inicialmente, prevalência de HA de 0,8% que aumentou para 7% após seguimento médio de cinco anos, o que foi associado à maior faixa etária. Estes dados foram também observados em um estudo multinacional envolvendo pacientes com DM1, no qual a prevalência de HA variou de 0% a 13,3% no grupo com menos idade (17,8 anos) e duração de doença (9,4 anos), aumentando no grupo com maior faixa etária (29 anos) e duração de doença (20,6 anos), no qual a prevalência de HA variou de 9,6% a 34,5% (17). No Eurodiab, dos 1.866 DM1 avaliados, 412 (22%) eram hipertensos no *baseline* e 631 (33,8%) depois de seguimento de sete anos (18). A prevalência de HA, semelhante entre os grupos de tratamento intensivo e convencional no final do DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*), também aumentou ao longo dos oito anos de seguimento do EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) (19).

É importante destacar que a heterogeneidade das populações estudadas deve ter influenciado os resultados, principalmente em relação à presença de nefropatia e sobrepeso/obesidade. No presente estudo avaliou-se uma população de DM1, composta predominantemente por crianças, adolescentes e adultos jovens com duração de doença menor que 10 anos, IMC normal e sem nefropatia diabética clínica. Pacientes DM1 têm paredes arteriais mais rígidas quando comparados a controles não-diabéticos pareados por idade, e este endurecimento se inicia antes da detecção de qualquer sinal de complicação micro ou macrovascular (20). Anormalidades vasculares generalizadas são um fenômeno subclínico precoce, ocorrendo espessamento e endurecimento arterial difusos que progridem com a gravidade da doença e podem ser claramente observados na ausência de qualquer complicação relacionada ao diabetes (21).

Há poucos dados na literatura sobre prevalência de HA na população brasileira, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Um estudo transversal de base populacional realizado na cidade de Pelotas (RS) demonstrou prevalência de HA de 2,3% e 9% nas faixas etárias de 20 a 29 anos e 30 a 39 anos, respectivamente. Entretanto, este estudo considerou HA com níveis pressóricos iguais ou maiores que 160 x 95 mmHg, o

que certamente subestimou o diagnóstico de HA (22). Em um estudo epidemiológico transversal realizado em Maceió, AL, com escolares de 7 a 17 anos, a prevalência de pressão arterial elevada em uma única avaliação foi de 9,4%, e foi significativamente maior nos estudantes com sobrepeso e com risco de sobrepeso, sem diferença entre sexos (23).

O presente estudo mostrou aumento da prevalência de pré-HA durante o seguimento médio de cinco anos (15,7% para 26%). Há poucos dados relativos à prevalência de pré-HA em pacientes com DM1 e em não-diabéticos. Apesar de não ter sido encontrada significância estatística, possivelmente pelo tamanho da população estudada, maior proporção de pacientes inicialmente classificados como pré-HA evoluiu para HA comparados aos inicialmente normotensos (15% *versus* 4,7%).

Neste estudo, a presença no início do acompanhamento de maiores níveis séricos de creatinina foi associada a maiores níveis finais de PAS e PAD, assim como maior incremento anual da EUA foi associado a maiores níveis de PAD finais.

A importância do diagnóstico e do tratamento efetivo da HA em pacientes com DM1 torna-se clara quando se avalia a progressão da nefropatia diabética (ND). Marcadores clínicos da ND incluem o aumento progressivo da excreção urinária de albumina e declínio da filtração glomerular que ocorre em associação com o aumento da pressão arterial (24). Em estudo prospectivo dinamarquês, incrementos dos níveis pressóricos, mesmo dentro da faixa normal, tiveram papel importante no desenvolvimento de microalbuminúria persistente (25). Há evidências de que os efeitos deletérios da HA ocorrem mesmo com PA mínima moderadamente elevada, indicando maior vulnerabilidade ao dano renal pela HA em pacientes com doenças renais crônicas, incluindo a ND (26). Uma redução sustentada da PA parece ser a intervenção isolada mais importante em retardar a progressão da nefropatia em DM1 e DM2.

Pelo presente estudo, concluiu-se que pacientes, ainda jovens, portadores de DM1 por apresentarem maior risco cardiovascular quando comparados à população não-diabética, devem ter melhor definição dos seus fatores de risco. Conforme esperado, houve aumento da prevalência de HA e pré-HA durante o acompanhamento. Concluiu-se que é necessário estabelecer vigilância no acompanhamento médico de rotina, quanto a elevações nos níveis pressóricos e de creatinina sérica, mesmo quando estes ainda se encontram dentro da faixa de nor-

malidade, e considerar a necessidade de instituir terapia apropriada precocemente no intuito de minimizar os efeitos deletérios conhecidos da HA no desenvolvimento de nefropatia e doenças cardiovasculares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro (Processo nº 471014/2004-4).

REFERÊNCIAS

1. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. *N Engl J Med.* 2003;348:2294-303.
2. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajma N, Becker D, Orchard TJ, et al. Mortality trends in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(5):823-7.
3. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2005;111:3489-93.
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003;46:760-5.
5. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke.* 2003;34:418-21.
6. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsén T, Rashtenytte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia.* 1998;41:784-90.
7. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabetic Medicine.* 1995;12:482-7.
8. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson J, 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.
9. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33(7):404-10.
10. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Kinder LS, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. 10-year follow-up data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2003;26:1374-9.
11. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes. 10-year incidence data from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1053-9.
12. JNC 7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 03-5233 December 2003.
13. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:S4-36.
14. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-75.
15. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006. Disponível em: www.diabetes.org.br/ploticas/diretrizesonline.php. [Acessado em 14/jun/2007]
16. Delfino VDA, Mocelin AJ. Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais. Uma abordagem prática. *J Bras Nefrol.* 1995;17(4):199-205.
17. Walsh MG, Zgibor J, Borch-Johnsen K, Orchard TJ. A multinational comparison of complications assessment in type 1 diabetes. The diamond substudy of complications (DiaComp) level 2. *Diabetes Care.* 2004;27:1610-7.
18. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, Chan NN, Mangili R, Reboldi GP, et al. The EURODIAB prospective complications study group: trends in hypertension management in type 1 diabetes across Europe, 1989/1990-1997/1999. *Diabetologia.* 2002;45:1362-71.
19. The writing team of diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications research group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. The epidemiology of diabetes intervention and complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003;290:2159-67.
20. Rönback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A. Per-Henrik Groop and on behalf of the finnish diabetic nephropathy. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;110:1076-82.
21. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, et al. Early impairment of large artery structure and function in Type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:987-94.
22. Piccini RX, Victora CG. Hipertensão arterial sistêmica em área urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. *Rev Saúde Pública.* 1994;28(4):261-7.
23. Moura AA, Silva MAM, Ferraz MRT, Rivera IR. Prevalência de pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Macaé. *J Pediatr (Rio J.).* 2004;80:35-40.
24. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. *Hypertension.* 2006;48:519-26.
25. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 2004;328:1105.
26. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. Implications for therapy. *Hypertension.* 2004;44:596-601.

Endereço para correspondência:

Roberta Cobas
Rua Álvaro Ramos, 105, apto. 412, Botafogo, 22280-110, Rio de Janeiro, RJ
E-mail: robertacobas@ig.com.br