

Doença Arterial Coronariana Subclínica em Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 1 em Hemodiálise

Subclinical Coronary Artery Disease in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira^{1,2}, Fabio Sandoli de Brito Junior^{1,2}, Rosley Weber Alvarenga Fernandes^{1,2}, João Roberto de Sa^{1,2}, Valter Correia de Lima^{1,2}

Hospital do Rim e Hipertensão - Fundação Oswaldo Ramos¹; Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A aterosclerose ocorre mais cedo em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM-1) e a doença arterial coronariana (DAC) constitui a mais importante causa de morte.

Objetivo: Avaliar a prevalência e as características anatômicas da DAC em pacientes com DM-1 e insuficiência renal crônica, submetidos à diálise.

Métodos: Este é um estudo descritivo de 20 pacientes com DM-1 submetidos à diálise sem DAC conhecida. A DAC foi avaliada através de angiografia coronariana quantitativa (ACQ) e ultra-som intravascular (USIV). A ACQ foi realizada em todas as lesões $\geq 30\%$, visualmente Todos os segmentos proximais de 18 mm das artérias coronárias foram analisados por USIV. Todos os outros segmentos coronarianos com estenose $\geq 30\%$ também foram analisados.

Resultados: A angiografia detectou 29 lesões $\geq 30\%$ em 15 pacientes (75%). Onze (55%) das lesões eram $\geq 50\%$ e 10 (50%) $\geq 70\%$. Treze pacientes tiveram as 3 principais artérias avaliadas pelo USIV. A aterosclerose estava presente em todos os pacientes e em todos os 51 segmentos proximais de 18 mm analisados. Esses segmentos significam que a medida do diâmetro dos vasos apresentava-se significativamente maior no USIV do que na ACQ, em todos os vasos. As imagens do ISIV de 25 (86,2%) das 29 lesões $\geq 30\%$ foram obtidas. Placas fibróticas eram comuns (48%) e 60% apresentavam remodelamento intermediário de vasos.

Conclusão: A DAC estava presente em todos os vasos de todos os pacientes com diabetes tipo 1 submetidos a hemodiálise. Esses achados estão de acordo com outros estudos de autópsia, angiografia e USIV. Além disso, eles indicam a necessidade de estudos adicionais epidemiológicos e de imagem, para um melhor entendimento e tratamento de uma condição clínica complexa e grave que afeta jovens indivíduos. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):15-21)

Palavras-chave: Doença coronariana, *diabetes mellitus* tipo 1, insuficiência renal crônica, ultra-sonografia de intervenção.

Summary

Background: In patients with type 1 diabetes mellitus, atherosclerosis occurs earlier in life and coronary artery disease (CAD) constitutes the major cause of death.

Objective: Evaluate the prevalence and anatomic characteristics of coronary artery disease (CAD) in type 1 diabetic patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.

Methods: This is a descriptive study of 20 patients with type 1 diabetes mellitus undergoing hemodialysis without known CAD. CAD was assessed by quantitative coronary angiography (QCA) and intravascular ultrasound (IVUS). QCA was performed in all lesions $\geq 30\%$, visually. All proximal 18-mm segments of the coronary arteries were analyzed by IVUS. All other coronary segments with stenosis $\geq 30\%$ were also analyzed.

Results: Angiography detected 29 lesions $\geq 30\%$ in 15 patients (75%). Eleven (55%) of the lesions were $\geq 50\%$ and 10 (50%) $\geq 70\%$. Thirteen patients had all 3 major arteries interrogated by IVUS. Atherosclerosis was present in all patients and in all 51 proximal 18-mm segments analyzed. The mean vessel diameter of these segments was significantly larger at the IVUS than at the QCA, for all vessels. IVUS images of 25 (86.2%) of the 29 lesions $\geq 30\%$ were obtained. Fibrotic plaques were common (48%) and 60% had intermediate vessel remodeling.

Conclusion: CAD was present in all vessels of all type 1 diabetic patients undergoing hemodialysis. These findings are in agreement with other autopsy, angiography and IVUS studies. Additionally, they indicate the need for additional epidemiological and imaging studies to better understand and treat such a complex and serious clinical condition affecting young people. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):14-19)

Key words: Coronary artery disease, diabetes mellitus type 1, ultrasonography interventional, renal insufficiency chronic.

Correspondência: Dinaldo Cavalcanti de Oliveira •

Rua Abílio Soares, 625 / 64 A, Paraíso, 04005-002, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: dinaldo@cardiol.br, doliveira@hcor.com.br

Artigo recebido em 26/01/2008; artigo revisado recebido em 19/06/2008; aceito em 19/06/2008.

Introdução

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), a aterosclerose ocorre mais cedo e a doença arterial coronariana (DAC) é a maior causa de morte¹. Por volta dos 55 anos de idade, a taxa de mortalidade cumulativa devido a DAC tem sido relatada como sendo 30 a 40%², que é muito mais alta do que a taxa de mortalidade geral de 4% em indivíduos não-diabéticos. De fato, em pacientes com DM1, o risco de mortalidade por DAC aumenta de 4 a 9 vezes em homens e 4 a 29 vezes em mulheres³. Esse risco é ainda maior quando a proteinúria ou insuficiência renal está presente^{4,5}. De fato, Tuomilehto e cols.⁶ acompanharam 5.148 pacientes com DM1 por mais de dez anos e descobriram que quando a insuficiência renal crônica ocorre, a DAC se desenvolve mais cedo e muito mais frequentemente⁶.

A despeito do crescente interesse epidemiológico e clínico, poucos estudos contemporâneos têm sido realizados para caracterizar a DAC nesses indivíduos⁷⁻¹¹, em oposição aos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência e as características qualitativas e quantitativas da DAC em pacientes com DM1 com insuficiência renal crônica, submetidos à hemodiálise.

Métodos

Pacientes com DM1 submetidos à hemodiálise sem DAC conhecida foram prospectivamente incluídos nesse estudo observacional e descritivo. Todos os pacientes foram submetidos à exames bioquímicos e hematológicos padrão. A avaliação cardiológica incluiu eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler e teste isquêmico.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo e o consentimento livre e informado foi obtido por escrito de todos os participantes.

Angiografia coronariana quantitativa e análise de ultra-som intravascular

Nitroglicerina (300 µg) foi administrada imediatamente antes dos angiogramas e avaliações por ultra-som intravascular (USIV). A análise visual dos angiogramas coronarianos foi realizada por dois angiografistas experientes. A porcentagem do diâmetro da estenose das lesões foi estimada e os pacientes foram classificados como tendo artérias normais, lesões < 30% ou lesões ≥ 30%. A Angiografia Coronariana Quantitativa (ACQ) foi realizada em todas as lesões ≥ 30%, usando um algoritmo de detecção de borda automatizado (QCA CMS System, MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, Países Baixos). O comprimento da lesão, diâmetro mínimo do *lúmen*, diâmetro de referência e porcentagem do diâmetro da estenose foram medidos nesses locais.

O estudo de imagem por USIV foi realizado através de sistemas mecânicos (Clear View ou Galaxy, Boston Scientific, Sunnyvale, CA, EUA) com cateter de ultra-som de 30 MHz com um sistema de retirada (*pullback*) motorizado de 0,5 mm/s. O registro do USIV foi iniciado no segmento mais distal de cada vaso com diâmetro maior que 2 mm. De maneira adequada, pelo menos metade do comprimento total dos

vasos foi estudada. A gravação da fita de S-VHS foi usada para mensurações *off-line* usando um *software* de análise dedicado para USIV (QIVA, Pie Medical, Países Baixos). Para essa análise, o segmento de 18 mm mais proximal das principais artérias coronarianas foi arbitrariamente selecionado. Além disso, todos os outros segmentos na árvore coronariana que apresentavam estenose ≥ 30% na angiografia foram analisados.

As seguintes medidas foram realizadas nos segmentos coronarianos de 18 mm proximais: áreas transversais (AT) do vaso, *lúmen* e placa e máxima espessura da placa, a cada milímetro¹². Baseado nessas medidas, os volumes do vaso, *lúmen* e placa foram calculados. A AT mínima do *lúmen* também foi obtida. Placas ateroscleróticas foram consideradas presentes quando a espessura da íntima excedia 0,3 mm¹³. A distribuição axial da placa ao longo de cada um desses segmentos coronarianos foi avaliada através do cálculo de seu coeficiente de variação, dividindo a AT média da placa pelo desvio-padrão da AT da placa.

Nos segmentos selecionados para análise da presença de estenose ≥ 30%, a AT do *lúmen*, vaso e placa foi medida no local com a AT mínima do *lúmen*. O grau de comprometimento foi calculado como: (AT placa/AT vaso no local da lesão) x 100. Os sítios de referência distal e proximal foram definidos como as áreas transversais com a menor quantidade da doença e o maior *lúmen* dentro de um limite de 10 mm da lesão. Nesses sítios, a AT do vaso e do *lúmen* foi medida. A média da AT do *lúmen* das referências distal e proximal foi considerada como a AT de referência do *lúmen*. A estenose da área do *lúmen* foi calculada como: [(AT de referência do *lúmen* menos AT do *lúmen* no sítio da lesão / AT de referência do *lúmen*) x 100]. O remodelamento do vaso foi determinado baseado na seguinte definição: o remodelamento adaptativo foi considerada presente quando a AT do vaso no local da lesão era maior do que a AT do vaso na referência proximal; remodelamento constritivo foi considerado presente quando a AT do vaso no sítio da lesão era menor que a AT do vaso na referência distal e remodelamento intermediário estava presente quando a AT do vaso no sítio da lesão era intermediário entre a AT do vaso nas referências distal e proximal¹⁴. Um índice de remodelamento foi calculado como AT do vaso no sítio da lesão dividido pela AT do vaso na referência proximal¹⁵. No sítio da lesão, a composição da placa foi classificada como mole, fibrótica ou fibrocalcificada, de acordo com suas características¹². As mensurações por ACQ e USIV foram realizadas no laboratório central do Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, Brasil).

Análise estatística

Dados quantitativos foram apresentados como o valor médio ± DP e os dados qualitativos foram apresentados como frequências.

Para estudar a associação entre a presença de estenose ≥ 30%, idade e DM1, o teste *t* de Student foi aplicado. O mesmo teste foi utilizado para comparar o diâmetro médio do vaso dos 18 mm proximais pelo USIV e angiografia.

A busca por uma associação entre a espessura máxima da placa e o volume da placa nos 18 mm mais proximais das

Artigo Original

artérias coronárias e idade, colesterol sérico, índice de massa corporal, duração da hemodiálise e duração do diabetes foi realizada através do cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson. Todos os testes de significância foram bi-caudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados

População do estudo

De fevereiro a novembro de 2003, 20 pacientes foram recrutados. As características demográficas e clínicas são mostradas na Tabela 1. Apenas dois pacientes (10%) apresentaram isquemia miocárdica nos testes funcionais.

Análise angiográfica

A avaliação visual dos angiogramas coronarianos detectou 29 lesões $\geq 30\%$ em 15 (75%) pacientes [1,93 \pm 1,03 lesões por paciente (Tabela 2)]. Onze (55%) deles apresentavam lesões $\geq 50\%$ e 10 (50%) lesões $\geq 70\%$. Um paciente apresentava oclusão proximal da artéria descendente anterior esquerda (ADE). Um dos pacientes com teste isquêmico positivo apresentava estenose em todos os três vasos [ADE: 50%, circunflexa esquerda (CXE): 80% e artéria coronária direita (ACD): 40%]. O outro apresentava estenose em dois vasos (ADE: 70% e ACD: 50%).

Análise por ultra-som intravascular

Imagens por USIV do segmento de 18 mm mais proximal de pelo menos uma das grandes artérias coronárias foram obtidas de todos os pacientes. Treze pacientes tiveram as três principais artérias avaliadas; 5 pacientes tiveram 2 e 2

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes

Idade (anos)	36 \pm 8
Sexo masculino, n (%)	11 (55%)
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	20,7 \pm 2,2
Hipertensão, n (%)	20 (100%)
Dislipidemia, n (%)	4 (20%)
Fumo, n (%)	8 (40%)
Tempo de diabetes (anos)	22,6 \pm 5,6
Tempo de hemodiálise (meses)	28,9 \pm 17,2

pacientes tiveram apenas uma artéria principal avaliada. Aterosclerose estava presente em todos os pacientes e em todos os 51 segmentos de 18 mm mais proximais analisados (18 ADE, 18 CXE e 15 ACD). Nesses segmentos, havia grande quantidade de aterosclerose, com distribuição difusa (Fig. 1). Em 9 (17,6%) segmentos, a AT mínima do *lúmen* foi ≤ 4 mm². O volume da placa, máxima espessura da placa, AT mínima do *lúmen* e coeficiente de variação axial da área da placa para esses segmentos são mostrados na Tabela 3. A medida média do diâmetro do vaso dos segmentos proximais era significativamente maior no USIV do que na ACQ, em todos os vasos: [18 segmentos ADE: 4,24 \pm 0,45 vs. 3,30 \pm 0,59 ($p < 0,001$)]; [18 segmentos CXE: 3,64 \pm 0,60 vs. 3,20 \pm 0,56 ($p = 0,02$)]; [15 segmentos ACD: 4,35 \pm 0,56 vs. 3,82 \pm 0,56 ($p = 0,01$)]. As imagens por USIV de 25 (86,2%) das 29 lesões $\geq 30\%$ foram obtidas. Placas fibróticas eram mais comuns (48%) e a maioria apresentava remodelamento intermediário de vasos (60%). As características da placa,

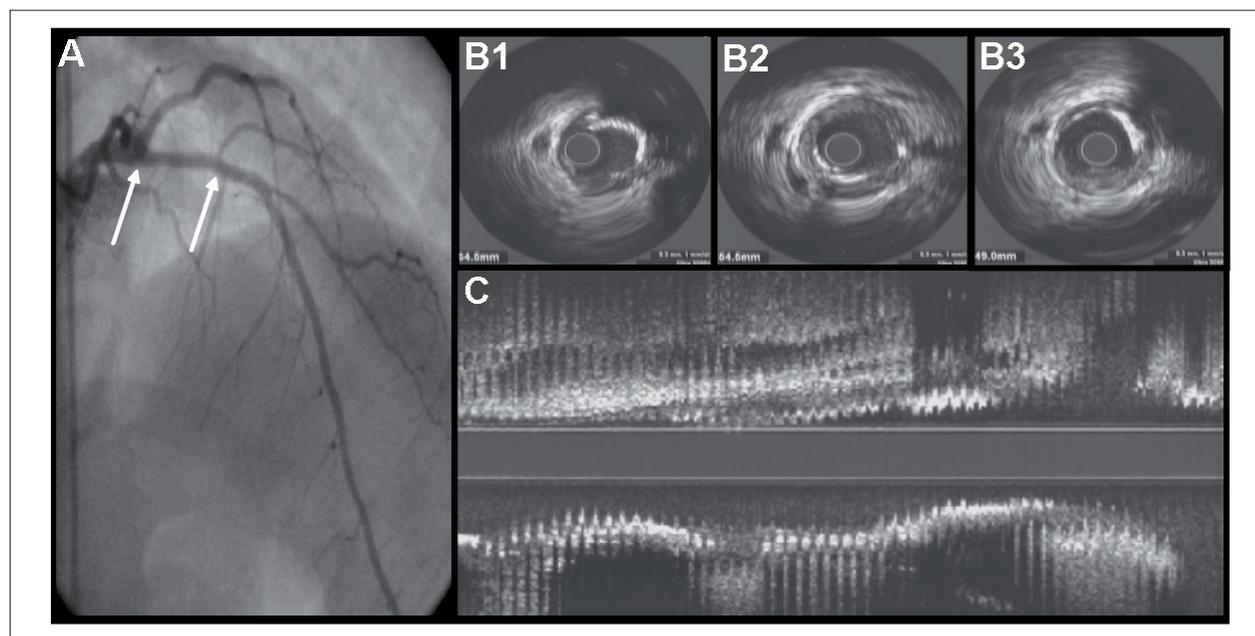


Fig. 1 - A - Angiografia da artéria coronária esquerda mostrando uma artéria descendente anterior com leve aterosclerose. As setas indicam o segmento mais proximal de 18 mm; B - Três imagens transversais de USIV desse segmento mostrando uma grande massa de placa e um grande arco de cálcio; C - imagem longa do USIV do mesmo segmento mostrando doença aterosclerótica uniformemente distribuída (coeficiente axial de variação de área de placa: 41).

Tabela 2 - Dados angiográficos

Prevalência de DAC (n: 20 pacientes)		
Lesões < 30%*	5 (25%)	
30-49%*, n (%)	4 (20%)	
50-69%*, n (%)	1 (5%)	
≥ 70%*, n (%)	10 (50%)	
Gravidade da Lesão e ACQ (n: 29 lesões)		
30-49%*, n	11 (38%)	
50-69%*, n	6 (20%)	
≥ 70%*, n	12 (42%)	
Diâmetro de Referência, mm	2,88 ± 0,78	
Diâmetro Mínimo do Lúmen, mm	1,64 ± 0,51	
Diâmetro da estenose, %	45 ± 13	
Comprimento da lesão, mm	9,6 ± 13,3	
Localização da lesão (n=29)		
ADE Proximal: 4 (14%)	CXE Proximal: 2 (7%)	ACD Proximal: 3 (10%)
ADE Média: 11 (38%)	CXE Média: 4 (14%)	ACD Média: 4 (14%)
ADE Distal: 0 (0%)	CXE Distal: 0 (0%)	ACD Distal: 1 (3%)

* Análise visual; ACQ - angiografia coronária quantitativa; ADE - artéria descendente anterior esquerda; CXE - artéria circunflexa esquerda; ACD - artéria coronária direita.

gra de comprometimento, estenose da área do lúmen e AT mínima do lúmen dessas lesões são mostradas na Tabela 3.

A idade e a duração da *diabetes mellitus* estavam relacionadas com maior espessura de placa, volume de placa e a presença de lesões ≥ 30% (Fig. 2).

Discussão

O achado mais importante desse estudo foi o envolvimento difuso do vaso e a grande quantidade de aterosclerose vista através das imagens do USIV nessa população selecionada com *diabetes mellitus* tipo 1 e doença renal terminal (DRT). Verificamos uma distribuição relativamente uniforme de placa ao longo dos segmentos de 18 mm mais proximais, como demonstrado pelo baixo coeficiente de variação axial da área de placa (33,6 ± 10%). Adicionalmente, a quantificação da placa nesses segmentos demonstrou a existência de uma grande massa de placa, através do volume de placa corrigido axialmente (4,6 ± 2,4 mm³/mm) e pela máxima espessura da íntima (1,49 ± 0,71 mm).

O desenvolvimento de aterotrombose na presença de nefropatia tem sido atribuído a vários mecanismos, incluindo hipertensão, dislipidemia e anormalidades de fibrinólise e coagulação. A nefropatia diabética está associada com um perfil aterogênico de lipoproteínas, incluindo elevação dos níveis de lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de muito baixa densidade e lipoproteína e diminuição dos

Tabela 3 - Análise por Ultra-som Intravascular

Análise Qualitativa (n = 25 lesões)	
Mole, n	3 (12%)
Fibrótica, n	12 (48%)
Fibrocalcificada, n	10 (40%)
Análise Quantitativa (n = 25 lesões)	
Área transversal do lúmen, mm ²	4,29 ± 1,95
Grau de comprometimento, %	64 ± 13,2
Área de estenose, %	58 ± 15
Índice de remodelamento	0,87 ± 0,21
Remodelamento adaptativo, %	5 (20%)
Remodelamento Intermediário, %	15 (60%)
Remodelamento Constritivo, %	5 (20%)
Análise Quantitativa de Segmentos Proximais 18 mm (n=51)	
Volume da placa, mm ³ /mm *	4,6 ± 2,4
Coeficiente axial de variação da área de placa, %*	33,6 ± 10
Espessura máxima da placa, mm*	1,49 ± 0,71
Área transversal mínima do lúmen, mm ² *	5,1 ± 2,1

* Análise por paciente.

níveis de lipoproteína de alta densidade. Além disso, um estado hipercoagulável, caracterizado pelo aumento do inibidor do ativador do plasminogênio-1, fator VIII e níveis de fibrinogênio plasmático tem sido descrito. Função renal reduzida pode levar ao acúmulo de produtos avançados de glicosilação na circulação e em tecidos, o que pode acelerar a aterosclerose¹⁶.

Considerando os parâmetros angiográficos, a alta prevalência de lesões significantes replicou os achados previamente relatados por nós em pacientes com diabetes tipo 1 submetidos à angiografia para avaliação de DAC antes de transplante duplo de pâncreas e rim⁸.

A quantidade e a extensão da aterosclerose encontrada pelo USIV em nossa investigação estão de acordo com os resultados relatados em um estudo de necropsia de nove indivíduos com idade média de 29 anos na época da morte¹⁷.

Neste estudo, 90,5 cm (47%) do total de 191 cm de segmento de artérias coronárias avaliadas apresentavam mais de 50% de estenose da área transversal, comparados com apenas 2 cm do total de 155 cm do grupo controle de mesmo sexo e idade similar. Outro estudo coronário com USIV em diabetes tipo 1 também relatou que todos os pacientes tinham DAC¹¹. É interessante notar que esses resultados foram obtidos em uma população menos doente, quando comparada com a nossa, porque os indivíduos com creatinina > 150 μmol/l e nefropatia manifesta (excreção de albumina urinária > 300 mg/24 h) foram excluídos.

Larsen e cols.¹⁸ mostraram que o grau de aterosclerose coronária subclínica era significativamente mais grave em pacientes com diabetes tipo 1 do que nos controles. A área média da placa (pelo USIV) era ≥ 40% em 71% das artérias

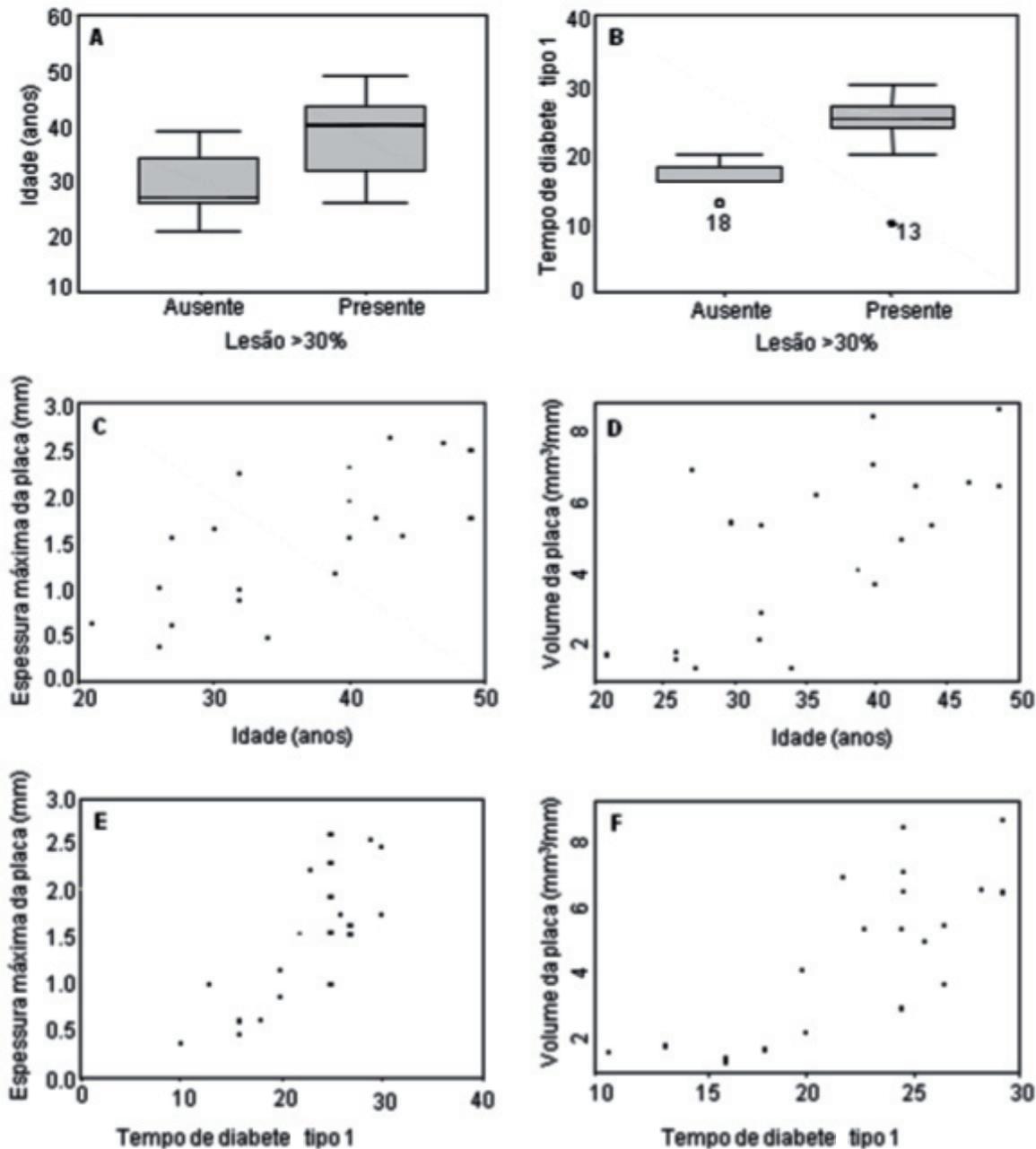


Fig. 2 - A - Idade de acordo com a presença ou ausência de lesão > 30% ($p=0,003$); B - Duração da diabetes tipo 1 de acordo com a presença ou ausência de lesão 30% ($p=0,03$); C - Correlação entre idade e espessura máxima da placa. Coeficiente linear de Pearson = 0,71 (IC = 0,39–0,87); D - Correlação entre idade e volume da placa; Coeficiente linear de Pearson = 0,68 (IC = 0,34 – 0,86); E - Correlação entre a duração da diabetes tipo 1 e espessura máxima da placa. Coeficiente linear de Pearson = 0,79 (IC = 0,53 – 0,91). F - Correlação entre a duração da diabetes tipo 1 e volume da placa. Coeficiente linear de Pearson = 0,77 (IC = 0,51 – 0,90).

dos pacientes diabéticos quando comparada com 33% das artérias dos controles ($p < 0,001$).

É interessante notar que nosso estudo mostrou a predominância das lesões ateroscleróticas com características de estabilidade, representadas por sua composição fibrótica com remodelamento negativo ou intermediário. Entretanto,

mesmo considerando a porcentagem mais baixa de placas potencialmente vulneráveis (composição lipídica com remodelagem positiva), o enorme volume da doença faz com que sejam um achado frequente na árvore coronária de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e DRT, o que poderia explicar as altas taxas de eventos adversos nessa população.

Ao relacionarmos as variáveis clínicas com a aterosclerose coronariana, descobrimos que idade e a duração da diabetes estavam relacionadas com maior espessura da placa, volume de placa e a presença de lesões $\geq 30\%$. Não encontramos nenhuma correlação entre aterosclerose coronariana e níveis séricos de colesterol, fumo, índice de massa corporal e o procedimento de hemodiálise. Para poucas dessas variáveis, a falta de correlação pode ser devida a erro beta. Em outro estudo¹⁹, um aumento de 1% na HbA_{1c} média durante 18 anos implicou em um aumento de 6.4% no grau de comprometimento das coronárias, 15 mg de aumento no colesterol total implicou em 10% aumento no grau de comprometimento e um aumento de 10 anos na idade implicou em um aumento de 16,2% no grau de comprometimento.

É sabido que a angiografia subestima o diâmetro do vaso e a extensão da aterosclerose, quando comparada ao USIV e há três preditores para essa discrepância: diâmetro do vaso pela angiografia < 3 mm, segmentos proximais e diabetes, presumidamente tipo 2. Nosso estudo é o primeiro a abordar esse assunto em pacientes com diabetes tipo 1²⁰.

O estudo de imagem por ressonância magnética e tomografia computadorizada (através da avaliação do conteúdo de cálcio na artéria coronária) pode identificar DAC subclínica^{16,21}. O escore de cálcio tem sido utilizado para avaliar a prevalência e o prognóstico da DAC em pacientes com diabetes tipo 1^{22,23}. Entretanto, em pacientes com DRT, a relação do cálcio coronariano com a aterosclerose coronariana ainda não foi tão bem estabelecida²⁴.

Atualmente, uma melhor caracterização da DAC em pacientes com diabetes tipo 1 com DRT submetidos à diálise

tem se tornado mais importante, considerando a crescente disponibilidade de transplantes duplos de pâncreas e rim. Esse moderno tratamento pode melhorar o resultado cardiovascular nesses pacientes. De fato, tem sido relatado que a progressão da DAC é reduzida, com base nos resultados da angiografia realizada antes do transplante e quatro anos depois²⁵.

O presente estudo tem duas principais limitações: o número limitado de pacientes e a falta de informações sobre o controle glicêmico de longo prazo.

Conclusão

Em resumo, a DAC subclínica está presente em todos os vasos de todos os pacientes com diabetes mellitus tipo 1 submetidos à diálise. Isso indica a necessidade de estudos adicionais epidemiológicos e de imagem, para um melhor entendimento e tratamento de uma condição clínica complexa e grave que afeta jovens indivíduos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Dinaldo Cavalcanti de Oliveira pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Libby P, Nathan D, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. Report of the 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.
2. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn RC. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1390-8.
3. Laing SP, Swerlow 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.
4. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia*. 1987; 30: 144-8.
5. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Barre PE. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*. 1997; 40: 1307-12.
6. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molatirus A, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, et al. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998; 41: 784-90.
7. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Prevalence of, and risk factors for, angiographic determined coronary artery disease in type I diabetic patients with nephropathy. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 2450-5.
8. Oliveira DC, Gusmão G, Nakamoto A, Souza FL, Sá JR, Pestana JO, et al. Prevalence of coronary artery disease in type 1 diabetic patients candidates for double transplantation (kidney and pancreas). *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84: 108-10.
9. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer JD, Kazancioglu R, Shaffer D, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation*. 2005; 79: 1453-8.
10. Senior PA, Welsh RC, McDonald CG, Paty BW, Shapiro AMJ, Ryan EA. Coronary artery disease is common in non uremic, asymptomatic type 1 diabetic islet transplantation candidates. *Diabetes Care*. 2005; 28: 866-72.
11. Larsen JR, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Jorgensen KD. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long term glycemic control. *Diabetes*. 2002; 51: 2637-41.
12. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1478-92.
13. Nissen SE, Gurley JC, Erines CL, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in

- normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991; 84: 1087-99.
14. Tauth J, Pinnow E, Sellebarger T, Sullebarger JT, Basta L, Gursoy S, et al. Predictors of coronary arterial remodeling patterns in patients with myocardial ischemic. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1352-5.
 15. Sabaté M, Kay P, Feyter PJ, van Domburg RT, Deshpande NV, Ligthart JM, et al. Remodeling of atherosclerotic coronary arteries varies in relation to location and composition of plaque. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 135-40.
 16. Kim WY, Astrup AS, Stuber M, Tarnow L, Falk E, Botnar RM, et al. Subclinical coronary and atherosclerosis detected by magnetic resonance imaging in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Circulation*. 2007; 115: 228-35.
 17. Crall FV, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile *diabetes mellitus*: analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med*. 1978; 64: 221-30.
 18. Larsen JR, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brekke M, Arnesen H, et al. Intracoronary ultrasound examinations reveal significantly more advanced coronary atherosclerosis in people with type 1 diabetes than in age- and sex-matched non-diabetic controls. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4: 62-5.
 19. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001; 103: 2705-10.
 20. Moussa I, Kobayashi Y, Adamian M, Hirose M, Di Mario C, Moses J, et al. Characteristics of patients with a large discrepancy in coronary artery diameter between quantitative angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 294-6.
 21. Gottlieb I, Lima JAC. Should all high-risk patients be screened with computed tomography angiography? *Circulation*. 2008; 117: 1318-32.
 22. Costacou T, Edmundowicz D, Prince C, Conway B, Orchard TJ. Progression of coronary artery calcium in type 1 *diabetes mellitus*. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1543-7.
 23. Thilo C, Standal E, Knez A, Reiser M, Steinbeck G, Haberl R, et al. Coronary calcification in long-term type 1 diabetic patients: a study with multi slice spiral computed tomography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112: 561-5.
 24. Achenbach S, Daniel WG. Computed tomography of the heart. In: Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Company; 2008. p. 415-35.
 25. Jukema JW, Smets YFC, van der Pijl JW, Zwiderman AH, Vliegen HW, Ringers J, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 906-11.