

## Enfermedad Arterial Coronaria Subclínica en Pacientes con *Diabetes Mellitus* tipo 1 en Hemodiálisis

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira<sup>1,2</sup>, Fabio Sandoli de Brito Junior<sup>1,2</sup>, Rosley Weber Alvarenga Fernandes<sup>1,2</sup>, João Roberto de Sa<sup>1,2</sup>, Valter Correia de Lima<sup>1,2</sup>

Hospital do Rim e Hipertensão - Fundação Oswaldo Ramos<sup>1</sup>; Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La aterosclerosis ocurre más temprano en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y la enfermedad arterial coronaria (EAC) constituye la más importante causa de muerte.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia y las características anatómicas de la EAC en pacientes con DM-1 e insuficiencia renal crónica, sometidos a diálisis.

**Métodos:** Este es un estudio descriptivo de 20 pacientes con DM-1 sometidos a diálisis sin EAC conocida. La EAC se evaluó mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC) y ultrasonido intravascular (IVUS). La ACC se realizó en todas las lesiones  $\geq 30\%$ , se llevó a cabo el análisis visual por IVUS en todos los segmentos proximales de 18 mm de las arterias coronarias. También se analizaron todos los otros segmentos coronarios con estenosis  $\geq 30\%$ .

**Resultados:** La angiografía detectó 29 lesiones  $\geq 30\%$  en 15 pacientes (75%). Once (55%) de las lesiones eran  $\geq 50\%$  y 10 (50%)  $\geq 70\%$ . Trece pacientes tuvieron las tres arterias principales evaluadas por el IVUS. La aterosclerosis estaba presente en todos los pacientes y en todos los 51 segmentos proximales de 18 mm analizados. Esos segmentos significan que la medición del diámetro de los vasos resultaba significativamente mayor en el IVUS que en la ACC, en todos los vasos. De las imágenes del IVUS se obtuvieron 25 (86,2%) de las 29 lesiones  $\geq 30\%$ . Placas fibróticas eran comunes (48%) y el 60% presentaban remodelamiento intermedio de vasos.

**Conclusión:** La EAC estaba presente en todos los vasos de todos los pacientes con diabetes tipo 1 sometidos a hemodiálisis. Esos hallazgos están de acuerdo con otros estudios de autopsia, angiografía e IVUS. Además de ello, indican la necesidad de estudios adicionales epidemiológicos y de imagen, para una mejor comprensión y tratamiento de una condición clínica compleja y severa que afecta a jóvenes individuos. (Arq Bras Cardiol 2009;93(1):15-20)

**Palabras clave:** Enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia renal crónica, ultrasonido de intervención.

### Introducción

En pacientes con *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), la aterosclerosis ocurre más temprano y la enfermedad arterial coronaria (EAC) es la mayor causa de muerte<sup>1</sup>. Alrededor de los 55 años de edad, se ha relatado una tasa de mortalidad acumulativa en razón de la EAC del 30% al 40%<sup>2</sup>, que es bien más alta que la tasa de mortalidad general, que es del 4% en individuos no diabéticos. De hecho, en pacientes con DM1, el riesgo de mortalidad por EAC aumenta de 4 a 9 veces en varones y 4 a 29 veces en mujeres<sup>3</sup>. Ese riesgo es todavía mayor cuando la proteinuria o insuficiencia renal está presente<sup>4,5</sup>. Tuomilehto et al.<sup>6</sup> siguieron a 5.148 pacientes con DM1 por más de 10 años y descubrieron que cuando la insuficiencia renal crónica se manifiesta, la EAC se desarrolla más temprano y mucho más frecuentemente<sup>6</sup>.

No obstante del creciente interés epidemiológico y clínico, pocos estudios contemporáneos han sido realizados para caracterizar la EAC en esos individuos<sup>7,11</sup>, en oposición a los pacientes con *diabetes mellitus* tipo 2.

El presente estudio tuvo por objeto evaluar la prevalencia y las características cualitativas y cuantitativas de la EAC en pacientes con DM1 con insuficiencia renal crónica, sometidos a hemodiálisis.

### Métodos

Pacientes con DM1 sometidos a hemodiálisis sin EAC conocida fueron prospectivamente incluidos en ese estudio observacional y descriptivo. Todos los pacientes fueron sometidos a exámenes bioquímicos y hematológicos estándar. La evaluación cardiológica incluyó electrocardiograma, ecocardiograma Doppler y prueba isquémica.

El Comité de Ética de la Universidad Federal de São Paulo aprobó el protocolo del estudio y todos los participantes firmaron el formulario de consentimiento informado.

**Correspondencia:** 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

Artículo recibido el 26/01/2008; artículo revisado recibido el

19/06/2008; aceptado el 19/06/2008.

### Angiografía coronaria cuantitativa y análisis de ultrasonido intravascular

Nitroglicerina (300 µg) se administró inmediatamente antes de los angiogramas y evaluaciones por ultrasonido intravascular (IVUS). Dos angiografistas experimentados llevaron a cabo el análisis visual de los angiogramas coronarios. Se estimó el porcentaje del diámetro de la estenosis de las lesiones. A los pacientes se les clasificaron de acuerdo con el porcentaje de las lesiones: arterias normales, lesiones < 30% o lesiones ≥ 30%. La angiografía coronaria cuantitativa (ACC) se realizó en todas las lesiones ≥ 30%, con el empleo de un algoritmo de detección de borde automatizado (QCA CMS System, MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, Países Bajos). Se midieron en esos locales la largura de la lesión, el diámetro mínimo del lumen, el diámetro de referencia y porcentaje del diámetro de la estenosis.

El estudio de imagen por IVUS se realizó a través de sistemas mecánicos (Clear View o Galaxy, Boston Scientific, Sunnyvale, CA, EUA) con catéter de ultrasonido de 30 MHz con un sistema de retirada (*pullback*) motorizado de 0,5 mm/s. El registro del IVUS se inició en el segmento más distal de cada vaso con diámetro mayor que 2 mm. De manera adecuada, se estudió la mitad de la largura total de los vasos como mínimo. La grabación de la cinta S-VHS se empleó para el cálculo fuera de línea con la utilización de un *software* de análisis dedicado para IVUS (QIVA, Pie Medical, Países Bajos). Para ese análisis, el segmento de 18 mm más proximal de las principales arterias coronarias fue arbitrariamente seleccionado. Además de ello, se analizaron todos los otros segmentos en el árbol coronario que presentaban estenosis ≥ 30% en la angiografía.

Se llevaron a cabo las mediciones que siguen a continuación, en los segmentos coronarios de 18 mm proximales: áreas transversales (AT) del vaso, lumen y placa y máximo grosor de la placa, a cada milímetro<sup>12</sup>. Con base en esos valores, se calcularon los volúmenes del vaso, lumen y placa. La AT mínima del lumen también se obtuvo. Se tuvieron en cuenta las placas ateroscleróticas presentes cuando el grosor de la íntima excedía 0,3 mm<sup>13</sup>. La distribución axial de la placa a lo largo de cada uno de esos segmentos coronarios se evaluó mediante el cálculo de su coeficiente de variación, dividiendo la AT promedio de la placa por la desviación-estándar de la AT de la placa.

En los segmentos seleccionados para análisis de la presencia de estenosis ≥ 30%, la AT del lumen, vaso y placa se midió en el local con la AT mínima del lumen. El grado de compromiso se calculó como: (AT placa/AT vaso en el local de la lesión) x 100. Las líneas de referencia distal y proximal se definieron como las áreas transversales con la menor cantidad de la enfermedad y el mayor lumen dentro de un límite de 10 mm de la lesión. En esos segmentos, se midió la AT del vaso y del lumen. El promedio de la AT del lumen de las referencias distal y proximal se consideró como la AT de referencia del lumen. La estenosis del área del lumen se calculó como: [(AT de referencia del lumen menos AT del lumen en el segmento de la lesión / AT de referencia del lumen) x 100]. El remodelamiento del vaso se determinó basado en la siguiente definición: el remodelamiento adaptativo se consideró como presente cuando la AT del vaso en el local de la lesión era mayor que la AT del vaso en la referencia proximal; el remodelamiento

constrictivo se consideró como presente cuando la AT del vaso en el segmento de la lesión era menor que la AT del vaso en la referencia distal y el remodelamiento intermediario estaba presente cuando la AT del vaso en el segmento de la lesión era intermediario entre la AT del vaso en las referencias distal y proximal<sup>14</sup>. Un índice de remodelamiento se calculó como AT del vaso en el segmento de la lesión dividido por la AT del vaso en la referencia proximal<sup>15</sup>. En el segmento de la lesión, la composición de la placa se la clasificó como blanda, fibrótica o fibrocalcificada, de acuerdo con sus características<sup>12</sup>. Las mediciones por ACC e IVUS se realizaron en el laboratorio central del Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, Brasil).

### Análisis estadístico

Datos cuantitativos se presentaron como el valor promedio ± DE y los datos cualitativos se presentaron como frecuencias.

Para estudiar la asociación entre la presencia de estenosis ≥ 30%, edad y DM1, se aplicó la prueba *t* de Student. La misma prueba se empleó para comparar el diámetro promedio del vaso de los 18 mm proximales por el IVUS y la angiografía.

La búsqueda por una asociación entre el grosor máximo de la placa y el volumen de la placa en los 18 mm más proximales de las arterias coronarias y edad, colesterol sérico, índice de masa corporal, duración de la hemodiálisis y duración de la diabetes se llevó a cabo a través del cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson. Todas las pruebas de significancia fueron de dos colas y los valores de *p* < 0,05 se los consideraron como significantes.

## Resultados

### Población del estudio

De febrero a noviembre de 2003, se reclutaron a 20 pacientes. Las características demográficas y clínicas están presentadas en la Tabla 1. Solamente dos pacientes (10%) presentaron isquemia miocárdica en las pruebas funcionales.

### Análisis angiográfico

Por medio de la evaluación visual de los angiogramas coronarios se pudo detectar 29 lesiones ≥ 30% en 15 (75%) pacientes [1,93 ± 1,03 lesiones por paciente (Tabla 2)]. Once

Tabla 1 - Características Clínicas y Demográficas de los Pacientes

Edad (años)	36 ± 8
Sexo masculino, n (%)	11 (55%)
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	20,7 ± 2,2
Hipertensión, n (%)	20 (100%)
Dislipidemia, n (%)	4 (20%)
Fumo, n (%)	8 (40%)
Tiempo de diabetes (años)	22,6 ± 5,6
Tiempo de hemodiálisis (meses)	28,9 ± 17,2

(55%) de ellos presentaban lesiones  $\geq 50\%$  y 10 (50%) lesiones  $\geq 70\%$ . Un paciente presentaba oclusión proximal de la arteria descendente anterior izquierda (ADI). Uno de los pacientes con prueba isquémica positiva presentaba estenosis en todos los tres vasos [ADI: 50%, circunfleja izquierda (CI): 80% y arteria coronaria derecha (ACD): 40%]. El otro presentaba estenosis en dos vasos (ADI: 70% y ACD: 50%).

### Análisis por ultrasonido intravascular

Se obtuvieron de los pacientes imágenes por IVUS del segmento de 18 mm más proximal de al menos una de las grandes arterias coronarias. Trece pacientes tuvieron las tres principales arterias evaluadas; 5 pacientes tuvieron 2 y 2 pacientes tuvieron solamente una arteria principal evaluada. La aterosclerosis estaba presente en todos los pacientes y en todos los 51 segmentos proximales de 18 mm analizados (18 ADI, 18 CI y 15 ACD). En esos segmentos, había una gran cantidad de aterosclerosis, con distribución difusa (Fig. 1). En 9 (17,6%) segmentos, la AT mínima del lumen fue  $\leq 4 \text{ mm}^2$ . El volumen de la placa, máxima grosor de la placa, AT mínima del lumen y coeficiente de variación axial del área de la placa para esos segmentos están detallados en la Tabla 3. El valor promedio del diámetro del vaso de los segmentos proximales era significativamente mayor en el IVUS que en la ACC, en todos los vasos: [18 segmentos ADI:  $4,24 \pm 0,45$  vs.  $3,30 \pm 0,59$  ( $p < 0,001$ )]; [18 segmentos CI:  $3,64 \pm 0,60$  vs.  $3,20 \pm 0,56$  ( $p = 0,02$ )]; [15 segmentos ACD:  $4,35 \pm 0,56$  vs.  $3,82 \pm 0,56$  ( $p = 0,01$ )]. Se obtuvieron las imágenes por IVUS de 25 (86,2%) de las 29 lesiones  $\geq 30\%$ . Placas fibróticas eran más comunes (48%) y la mayoría presentaba remodelamiento intermediario de vasos (60%). Las características de la placa, grado de compromiso, estenosis del área del lumen y AT mínima del lumen de

Tabla 2 - Datos Angiográficos

Prevalencia de EAC (n: 20 pacientes)		
Lesiones < 30%*	5 (25%)	
30-49%*, n (%)	4 (20%)	
50-69%*, n (%)	1 (5%)	
$\geq 70\%*$ , n (%)	10 (50%)	
Severidad de la lesión y ACC (n: 29 lesiones)		
30-49%*, n	11 (38%)	
50-69%*, n	6 (20%)	
$\geq 70\%*$ , n	12 (42%)	
Diámetro de Referencia, mm	$2,88 \pm 0,78$	
Diámetro Mínimo del Lumen, mm	$1,64 \pm 0,51$	
Diámetro de la estenosis, %	$45 \pm 13$	
Largura de la lesión, mm	$9,6 \pm 13,3$	
Localización de la lesión (n=29)		
ADI Proximal: 4 (14%)	CI Proximal: 2 (7%)	ACD Proximal: 3 (10%)
ADI Promedio: 11 (38%)	CI Promedio: 4 (14%)	ACD Promedio: 4 (14%)
ADI Distal: 0 (0%)	CI Distal: 0 (0%)	ACD Distal: 1 (3%)

\* Análisis visual; ACC – angiografía coronaria cuantitativa; ADI – arteria descendente anterior izquierda; CI – arteria circunfleja; ACD – arteria coronaria derecha.

esas lesiones están presentadas en la Tabla 3.

La edad y la duración de la diabetes mellitus estaban relacionadas con mayor grosor de placa, volumen de placa y la presencia de lesiones  $\geq 30\%$  (Fig. 2).

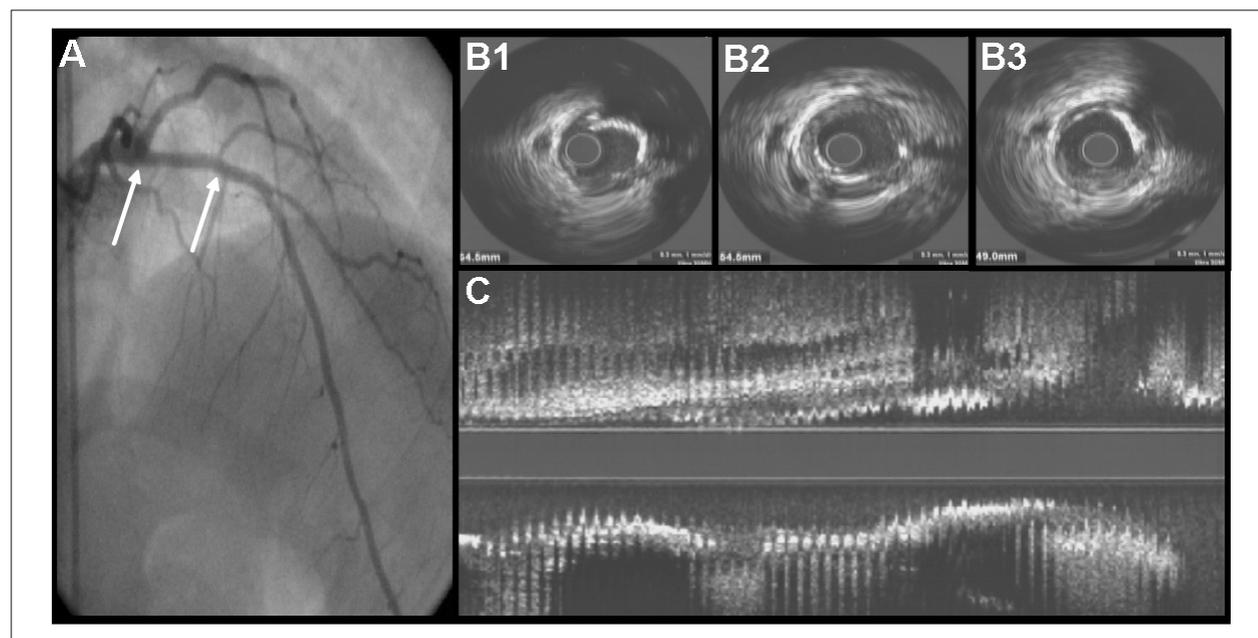


Figura 1 - A - Angiografía de la arteria coronaria izquierda mostrando una arteria descendente anterior con leve aterosclerosis; Las flechas indican el segmento más proximal de 18 mm; B - Tres imágenes transversales de IVUS de ese segmento mostrando una grande masa de placa y un grande arco de calcio; C - imagen larga del IVUS del mismo segmento mostrando enfermedad aterosclerótica uniformemente distribuida (coeficiente axial de variación de área de placa: 41).

Tabla 3 - Análisis por Ultrasonido intravascular

Análisis Cualitativo (n = 25 lesiones)	
Blanda, n	3 (12%)
Fibrótica, n	12 (48%)
Fibrocalcificada, n	10 (40%)
Análisis Cualitativo (n = 25 lesiones)	
Área transversal del lumen, mm <sup>2</sup>	4,29 ± 1,95
Grado de compromiso, %	64 ± 13,2
Área de estenosis, %	58 ± 15
Índice de remodelamiento	0,87 ± 0,21
Remodelamiento adaptativo, %	5 (20%)
Remodelamiento intermedio, %	15 (60%)
Remodelamiento constrictivo, %	5 (20%)
Análisis Cuantitativo de Segmentos Proximales 18 mm (n=51)	
Volumen de la placa, mm <sup>3</sup> /mm *	4,6 ± 2,4
Coefficiente axial de variación del área de placa, %*	33,6 ± 10
Grosor máximo de la placa, mm*	1,49 ± 0,71
Área transversal mínima del lumen, mm <sup>2</sup> *	5,1 ± 2,1

\* Análisis por paciente.

## Discusión

El hallazgo más importante de ese estudio fue la implicación difusa del vaso y la gran cantidad de aterosclerosis vista a través de las imágenes del IVUS en esa población elegida con diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad renal terminal (ERT). Verificamos una distribución relativamente uniforme de placa a lo largo de los segmentos de 18 mm más proximales, como evidenciado por el bajo coeficiente de variación axial del área de placa (33,6 ± 10%). Adicionalmente, la cuantificación de la placa en esos segmentos demostró la existencia de una gran masa de placa, a través del volumen de placa corregido axialmente (4,6 ± 2,4 mm<sup>3</sup>/mm) y por el máximo grosor de la íntima (1,49 ± 0,71 mm).

El desarrollo de aterotrombosis en la presencia de nefropatía ha sido atribuido a varios mecanismos, incluso hipertensión, dislipidemia y anomalías de fibrinólisis y coagulación. La nefropatía diabética está asociada a un perfil aterogénico de lipoproteínas, incluso elevación de los niveles de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína de muy baja densidad y lipoproteína y disminución de los niveles de lipoproteína de alta densidad. Además, han sido descritos un estado hipercoagulable –caracterizado por aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1– factor VIII y niveles de fibrinógeno plasmático. Función renal reducida puede llevar a la acumulación de productos avanzados de glicosilación en la circulación y en tejidos, lo que puede acelerar la aterosclerosis<sup>16</sup>.

Teniendo en cuenta los parámetros angiográficos, el alta prevalencia de lesiones significantes rechazó los hallazgos previamente relatados por nosotros en pacientes con diabetes tipo 1 sometidos a angiografía para evaluación de EAC antes de trasplante doble de páncreas y riñón<sup>8</sup>.

La cantidad y la extensión de la aterosclerosis encontrada por IVUS en nuestra investigación están de acuerdo con los resultados relatados en un estudio de necropsia de 9 individuos con edad promedio de 29 años a la época de la muerte<sup>17</sup>.

En este estudio, 90,5 cm (47%) del total de 191 cm de segmento de arterias coronarias evaluadas presentaban más de 50% de estenosis del área transversal, comparados con solamente 2 cm del total de 155 cm del grupo control de mismo sexo y edad semejante. Otro estudio coronario con IVUS en diabetes tipo 1 también relató que todos los pacientes tenían EAC<sup>11</sup>. Es interesante notar que esos resultados se obtuvieron en una población menos enferma, cuando comparada con la nuestra, porque a los individuos con creatinina > 150 μmol/l y nefropatía manifiesta (excreción de albúmina urinaria > 300 mg/24 h) se les excluyeron.

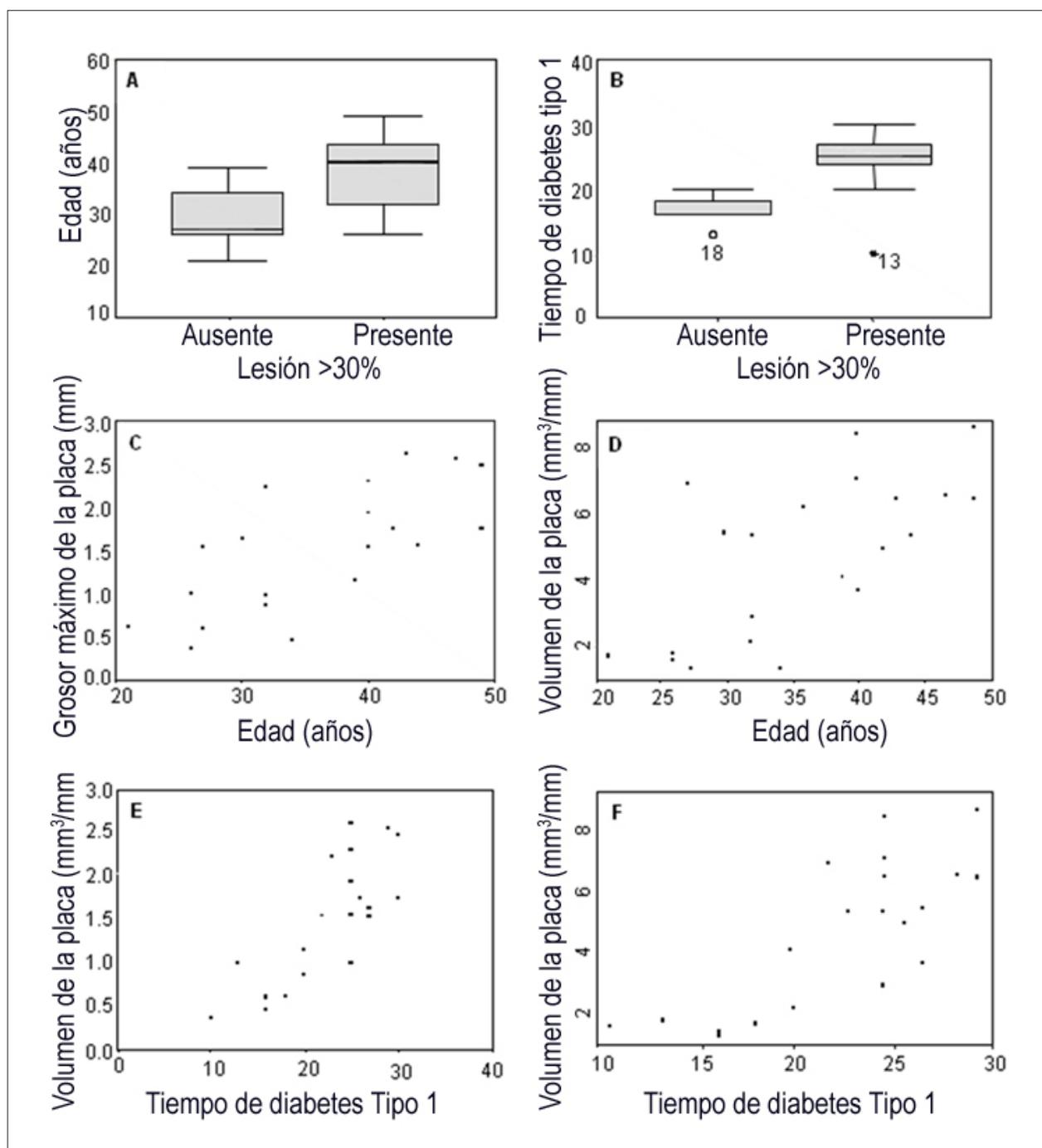
Larsen et al.<sup>18</sup> revelaron que el grado de aterosclerosis coronaria subclínica era significativamente más severa en pacientes con diabetes tipo 1 que en los controles. El área promedio de la placa (por IVUS) era ≥ 40% en el 71% de las arterias de los pacientes diabéticos cuando comparada con el 33% de las arterias de los controles (p < 0,001).

Es interesante notar que nuestro estudio evidenció la predominancia de las lesiones ateroscleróticas con características de estabilidad, representadas por su composición fibrótica con remodelamiento negativo o intermedio. Sin embargo, aun teniendo en cuenta el porcentaje más bajo de placas potencialmente vulnerables (composición lipídica con remodelamiento positivo), el gran volumen de la enfermedad hace con que se halle frecuente en el árbol coronario de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y DRT, lo que podría explicar las altas tasas de eventos adversos en esa población.

Al relacionarse las variables clínicas con la aterosclerosis coronaria, descubrimos que la edad y la duración de la diabetes estaban relacionadas con el mayor grosor de la placa, volumen de la placa y la presencia de lesiones ≥ 30%. No encontramos ninguna correlación entre aterosclerosis coronaria y niveles séricos de colesterol, fumo, índice de masa corporal y el procedimiento de hemodiálisis. Para pocas de esas variables, la falta de correlación puede ser debido a error beta. En otro estudio<sup>19</sup>, un aumento de 1% en la HbA<sub>1c</sub> promedio durante 18 años supuso un aumento de un 6,4% en el grado de compromiso de las coronarias, 15 mg de aumento en el colesterol total supuso el 10% de aumento en el grado de compromiso y un aumento de 10 años en la edad supuso un aumento de un 16,2% en el grado de compromiso.

Se sabe que la angiografía subestima el diámetro del vaso y la extensión de la aterosclerosis, cuando comparada al IVUS y hay tres predictores para esa discrepancia: diámetro del vaso por la angiografía < 3 mm, segmentos proximales y diabetes, presumidamente tipo 2. Nuestro estudio es el primer a abordar ese asunto en pacientes con diabetes tipo 1<sup>20</sup>.

El estudio de imagen por resonancia magnética y tomografía computarizada (a través de la evaluación del contenido de calcio en la arteria coronaria) puede identificar EAC subclínica<sup>16,21</sup>. El score de calcio ha sido utilizado para evaluar la prevalencia y el pronóstico de la EAC en pacientes con diabetes tipo 1<sup>22,23</sup>. Sin embargo, en pacientes con DRT,



**Figura 2** - A - Edad de acuerdo con la presencia o ausencia de lesión  $\geq 30\%$  ( $p=0,003$ ). B - Duración de la diabetes tipo 1 de acuerdo con la presencia o ausencia de lesión  $30\%$  ( $p=0,03$ ). C - Correlación entre edad y grosor máximo de la placa. Coeficiente lineal de Pearson = 0,71 (IC = 0,39–0,87). D - Correlación entre edad y volumen de la placa. Coeficiente lineal de Pearson = 0,68 (IC = 0,34–0,86). E - Correlación entre la duración de la diabetes tipo 1 y grosor máximo de la placa. Coeficiente lineal de Pearson = 0,79 (IC = 0,53–0,91). F - Correlación entre la duración de la diabetes tipo 1 y volumen de la placa. Coeficiente lineal de Pearson = 0,77 (IC = 0,51–0,90).

la relación del calcio coronario con la aterosclerosis coronaria todavía no está bien aclarada<sup>24</sup>.

Actualmente, una mejor caracterización de la EAC en pacientes con diabetes tipo 1 con DRT sometidos a diálisis ha se convertido más importante, teniendo en cuenta la creciente disponibilidad de transplantes dobles de

páncreas y riñón. Ese moderno tratamiento puede mejorar el resultado cardiovascular en esos pacientes. De hecho, ha sido relatado que la progresión de la EAC es reducida, con base en los resultados de la angiografía realizada antes del transplante y cuatro años después<sup>25</sup>.

El presente estudio tiene dos principales limitaciones: el

número limitado de pacientes y la falta de informaciones sobre el control glucémico de largo plazo.

## Conclusión

En resumen, la EAC subclínica está presente en todos los vasos de todos los pacientes con *diabetes mellitus* tipo 1 sometidos a diálisis. Eso indica la necesidad de estudios adicionales epidemiológicos y de imagen, para una mejor comprensión y tratamiento de una condición clínica compleja y severa que afecta a jóvenes individuos.

## Referencias

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, Amesen 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, Lighthart 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, Amesen 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.

## Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

## Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de doctorado de Dinaldo Cavalcanti de Oliveira, por la Universidad Federal de São Paulo.