

# Prevalência da Doença Arterial Coronariana em Diabéticos Tipo 1 Candidatos a Transplante Duplo (Rim e Pâncreas)

*Prevalence of Coronary Artery Disease in Type I Diabetic Candidates for Double Transplantation (Kidney and Pancreas)*

Dinaldo C. Oliveira, Glauco Gusmão Filho, Alysson Nakamoto, Francival L. Souza, João Roberto de Sá, José O. Medina Pestana, Valter C. Lima  
São Paulo, SP

## Objetivo

Avaliar a prevalência da doença arterial coronariana (DAC) em população de pacientes diabéticos tipo 1, nefropatas, em programa de diálise e candidatos a transplante duplo (rim e pâncreas).

## Métodos

De janeiro/2000 a julho/2002, foram submetidos a cinecoronariografia, como protocolo de avaliação para transplante duplo, 58 pacientes diabéticos tipo 1. Doença arterial coronariana foi definida como qualquer irregularidade nas artérias coronárias, e classificada, de acordo com a grau de estenose luminal, em leve (<30%), moderada (≥30 a 70%) e grave (>70%).

## Resultados

A idade dos pacientes foi  $34 \pm 12$  anos, sendo que 32 (55%) eram homens. Nenhum paciente tinha história de angina ou infarto agudo do miocárdio. Os principais fatores de risco para a doença foram hipertensão arterial sistêmica em 93%, dislipidemia em 38%, história familiar em 25% e tabagismo 20%. O tempo médio de duração do diabetes foi  $20,8 \pm 9$  anos, o tempo de diálise de  $26 \pm 9$  meses. A coronariografia revelou doença arterial coronariana em 42 (72%) pacientes, sendo 20 (34%) discreta, 9 (16%) moderada e 13 (22%) grave.

## Conclusão

Pacientes diabéticos tipo 1 em programa de diálise e candidatos a transplante duplo têm elevada prevalência de doença arterial coronariana, tornando-se marcante a observação de que esses pacientes não apresentavam sintomas da doença.

## Palavras-chave

aterosclerose, diabetes mellitus tipo 1, transplante duplo

## Objective

To assess the prevalence of coronary artery disease (CAD) in a population of type I diabetic, nephropathic patients in a dialysis program and candidates for double transplantation (kidney and pancreas).

## Methods

From January 2000 to July 2002, 58 type I diabetic patients underwent coronary cineangiography as part of an assessment protocol for double transplantation. Coronary artery disease was defined as any irregularity in the coronary arteries and was classified according to the degree of luminal stenosis as mild (< 30%), moderate (≥ 30 to 70%), and severe (> 70%).

## Results

The mean age of the patients was  $34 \pm 12$  years, and 32 (55%) were men. No patient had a history of angina or acute myocardial infarction. The major risk factors for the disease were systemic arterial hypertension in 93% of the patients, dyslipidemia in 38%, familial history in 25%, and smoking in 20%. The mean duration of diabetes was  $20.8 \pm 9$  years, and the duration of dialysis was  $26 \pm 9$  months. Coronary angiography revealed coronary artery disease in 42 (72%) patients, which was mild in 20 (34%) patients, moderate in 9 (16%), and severe in 13 (22%).

## Conclusion

Patients with type I diabetes in a dialysis program and candidates for double transplantation had an elevated prevalence of coronary artery disease. It is worth noting that those patients had no symptoms of the disease.

## Key words

atherosclerosis, type I diabetes mellitus, double transplantation



Acredita-se que nos Estados Unidos da América haja cerca de 17 milhões de pessoas diabéticas, sendo que 90 a 95% são do tipo 2, e 5 a 10% do tipo 1 (DMT1)<sup>1</sup>.

Tanto a prevalência, quanto a incidência, e a morbi-mortalidade de todas as formas de doença cardiovascular são mais elevadas em pacientes diabéticos (tipo 1 ou 2) quando comparadas às de não diabéticos<sup>2-6</sup>.

A relação entre doença arterial coronariana e diabetes mellitus no diabético tipo 2 tem sido bem estudada e já é possível identificar uma série de fatores que participa na gênese e na progressão da doença nessa população. Entretanto, com relação ao diabético tipo 1 não há a mesma exuberância de informações<sup>7</sup>.

Estudos não invasivos revelaram que pacientes diabéticos tipo 1 têm aumento precoce da calcificação coronariana e possuem vários fatores de risco para doença arterial coronariana<sup>8</sup>.

O melhor tratamento do DMT1 nos últimos 20 anos tem propiciado sobrevivência até a idade adulta a muitos pacientes, expondo assim o sistema cardiovascular aos fatores aterogênicos exacerbados por muito mais tempo, permitindo o diagnóstico de doença arterial coronariana cada vez mais freqüente na prática clínica. De fato, o estudo *Stent or Surgery*, que comparou cirurgia de revascularização miocárdica com angioplastia coronariana em paciente com doença arterial coronariana multi-arterial recrutou 6% de pacientes DMT1<sup>9</sup>.

A detecção precoce ou sub-clínica da doença cardiovascular tem sido um grande desafio na prevenção e no tratamento de pacientes com DMT1<sup>10</sup>.

O protocolo de avaliação pré-operatória de candidatos a transplante duplo (rim e pâncreas) da UNIFESP-EPM inclui cinecoronariografia e ventriculografia esquerda. Com a finalidade de avaliarmos alguns aspectos da doença arterial coronariana nesses pacientes, propuzemo-nos a descrever a série inicial desta avaliação.

O objetivo primário foi avaliar a prevalência de doença arterial coronariana numa população de pacientes DMT1 candidatos a transplante duplo e o secundário, avaliar o grau de estenose luminal provocado pela lesão obstrutiva coronariana na população estudada.

## Métodos

Realizamos análise retrospectiva, de janeiro/2000 a julho/2002, no Hospital do Rim e da Hipertensão e no Hospital São Paulo (UNIFESP-EPM), com os seguintes critérios de inclusão: pacientes com DMT1 e insuficiência renal crônica em programa de diálise e candidatos a transplante duplo, submetidos a avaliação clínica cardiológica seguida de cinecoronariografia e ventriculografia esquerda. Nenhum paciente avaliado foi excluído da análise.

Definiram-se pacientes DMT1 como aqueles que iniciaram uso de insulina no tempo do diagnóstico, ou até 6 meses após o diagnóstico da doença, e que tivessem nível sérico de peptídeo C compatível com os critérios de diagnóstico da doença.

A avaliação cardiológica invasiva foi realizada através da cinecoronariografia, sendo esta realizada pela técnica Judkins. Os exames foram armazenados em filmes de 35 mm ou em disco compacto e depois analisados por angiografia coronariana quantitativa (QCA-CMS; versão 3; *Medis, Nuinen, The Netherlands*).

A doença arterial coronariana é considerada obstrutiva quando produz estenose da luz arterial  $\geq 50\%$ , enquanto não obstrutiva quando produz estenose  $<$  que  $50\%$ <sup>11</sup>. Consideramos doença arte-

rial coronariana qualquer estreitamento ou irregularidade da luz arterial. Lesão discreta foi definida como aquela que determinasse uma estenose luminal  $< 30\%$ , moderada de  $\geq 30$  a  $70\%$  e grave  $> 70\%$ . Avaliou-se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo através do método de Dodge.

## Resultados

Conforme protocolo de avaliação pré transplante duplo, na nossa Instituição, foram estudados 58 pacientes. A idade foi  $34 \pm 12$  anos (mediana de 33,5). O tempo médio de diálise foi  $26 \pm 9$  meses (mediana de 23), enquanto o de *diabetes mellitus* foi de  $20,8 \pm 9$  anos (mediana de 21). O método dialítico mais comum foi hemodiálise (86%).

Houve predomínio do sexo masculino sobre o feminino [32 homens (55%) e 26 mulheres (45%)]. Os principais fatores de risco para doença arterial coronariana foram: hipertensão arterial sistêmica em 93%, dislipidemia em 38%, história familiar em 25% e tabagismo em 20%.

Sete (12%) pacientes apresentavam algum sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca (classe funcional II e III), enquanto os demais (88%) eram assintomáticos. De fato, nenhum paciente apresentava angina, equivalente isquêmico ou antecedente de infarto do miocárdio.

Não houve nenhuma complicação grave relacionada à cinecoronariografia. Como complicações leves ocorreram três hematomas no sítio vascular de acesso e uma reação alérgica urticariforme.

A análise da cinecoronariografia revelou que 42 (72%) pacientes eram portadores de doença arterial coronariana. Em 13 (22%) pacientes a estenose do lúmen arterial foi  $> 70\%$ , em 9 (16%) entre 30 e 70% e em 20 (34%)  $< 30\%$ .

Quanto à extensão da doença arterial coronariana dos pacientes com estenose  $> 30\%$ , sete eram bi-arteriais e dois tri-arteriais. Havia lesão obstrutiva  $> 30\%$  em 12 artérias coronárias descendentes anteriores, três artérias circunflexas e sete artérias coronárias direitas, as demais lesões eram localizadas em ramos secundários (diagonais ou marginais).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi  $54 \pm 19\%$ . A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção  $< 50\%$ ) ocorreu em 12 pacientes (20%), sendo que em nove (75%), a disfunção foi segmentar, e a mais comum a de parede anterior ocorrida em seis (66%) pacientes.

## Discussão

São escassas as informações angiográficas da doença arterial coronariana nos pacientes com DMT1, ao contrário da sua riqueza em pacientes com DMT2.

Pajune e cols.<sup>12</sup> realizaram um estudo caso controle, no qual pacientes diabéticos tipo 1, com indicação clínica de cinecoronariografia, foram pareados com pacientes não diabéticos pelo sexo, idade, data do cateterismo e nível sérico de creatinina e analisados o grau de estenose do lúmen, o comprimento da lesão e a carga de placa aterosclerótica. Diabéticos tipo 1 exibiram maior grau de estenose luminal (49% vs 34%,  $p < 0,01$ ), lesões mais longas (35 mm vs 18 mm,  $p < 0,001$ ) e maior carga de placa ( $21 \text{ mm}^2$  vs  $13 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>.

Larsen e cols.<sup>13</sup> avaliaram a relação entre doença arterial coronariana (diagnosticada por cinecoronariografia e ultra-som intracoronariano) e o controle glicêmico numa população de diabéticos tipo 1 (29 pacientes) que haviam sido incluídos na década de 80 no estudo de Oslo. Na época do estudo invasivo, os pacientes não apresentavam sintomas da doença. A análise da cinecoronariografia revelou estenose > 50% em 34% dos pacientes, enquanto de acordo com o ultra-som intracoronariano o percentual de estenose foi > 40% em 34,5% dos pacientes, entre 20 e 40% em 31% e < 20% em 34,5%.

Diabéticos tipo 1 candidatos a transplante duplo foram estudados por Jukema e cols.<sup>14</sup>, que realizaram cinecoronariografia antes e após quatro anos do transplante duplo para avaliar o impacto da normalização glicêmica sobre as características angiográficas da doença arterial coronariana. Os pacientes dessa série não apresentavam estenoses graves. Entretanto, a contribuição mais relevante da publicação foi a constatação de que os pacientes, cujos enxerto renais e pancreáticos estavam funcionando depois de quatro anos, apresentavam marcada redução da aterosclerose. Ao contrário, os seis pacientes cujos enxertos pancreáticos eram não funcionando apresentaram progressão da doença<sup>14</sup>.

Os pacientes do nosso estudo diferem daqueles dos estudos citados por serem candidatos a transplante duplo que não apresentavam sintomas de doença arterial coronariana e, principalmente, por apresentarem uma elevada taxa de doença arterial coronariana obstrutiva (42 (72%) pacientes com estenose > 30% e 13 (22%) > 70%).

Alguns estudos avaliaram a prevalência de doença arterial coronariana no DMT1 utilizando critérios clínicos, eletrocardiográficos ou de provas funcionais. Os resultados da análise de mais de 5.500 pacientes revelaram que a doença arterial coronariana esteve presente de forma marcante, chegando a 35% em determinadas faixas etárias. Os principais fatores de risco independentes foram: duração do DMT1, nefropatia diabética, nível sérico de creatinina e a presença de microalbuminúria<sup>15-17</sup>.

No nosso estudo, a prevalência de doença arterial coronariana não só foi elevada, como também revelou estenoses graves em 13 (22%) pacientes. Entretanto, a sintomatologia de doença arterial coronariana esteve ausente em todos os pacientes. Acredita-se que um dos possíveis mecanismos para explicar tal achado seja a presença de neuropatia autonômica avançada<sup>18</sup>.

Os resultados do nosso trabalho sugerem que a doença macrovascular coronariana no diabético tipo 1 candidato a transplante duplo esteja sendo subdiagnosticada pelos métodos não invasivos clássicos. Visto esta população ser de alto risco para doença arterial coronariana<sup>19</sup> acreditamos ser necessário rever as rotinas de rastreamento de doença arterial coronariana nestes pacientes, o que é reforçado pelo conhecimento de que a maior causa de morte nos pacientes diabéticos é a doença cardiovascular<sup>20</sup>.

A possibilidade de regressão da DAC com o transplante duplo pela normalização glicêmica do DMT1, tem gerado grande expectativa, que deverá ser investigada com estudos angiográficos e ultra-sonográficos seriados.

## Referências

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
- Harris MI. Chapter 1: Summary. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, et al, eds. *Diabetes in America*. 2<sup>nd</sup> ed. Bethesda, MD: National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995:1-13. NIH publication No. 95-1468.
- Butler WJ, Orstrander LD, Carman WJ, et al. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh Study: long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985; 121:541-7.
- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
- Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, et al. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1998;128:389-401.
- Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: sub-clinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:823-9.
- Stern MP. Do non-insulin dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? *Ann Intern Med* 1996;124:110-6.
- Olson JC, Edmondowicz D, Becker DJ, et al. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women. *Diabetes* 2000;49:1571-8.
- Stables RH and SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the stent or surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
- Howard B, Rodriguez B, Bennet P, et al. Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;105:132-7.
- Pepine C, Lambert C, Hill J. Coronary angiography. In Pepine C; Lambert C; Hill J. (eds): *Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization (Third edition)*. Baltimore, Williams & Wilkins 1998, 264-306.
- Pajune P, Taskinen M, Nieminen M, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;86:1080-5.
- Larsen J, Brekke M, Sandvik L, et al. Silent Coronary Atheromatosis in Type 1 Diabetic and Its Relation to Long-Term Glycemic Control. *Diabetes* 2002;51:2637-41.
- Jukema J, Smets Y, Pijl I, 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.
- Tuomilhto J, Boech K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in type 1 diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-90.
- Weis U, Turner B, Gibney J, et al. Long term predictors of coronary disease and mortality in type 1 diabetes. *Q J Med* 2001;94:623-30.
- Andrzej S, Edward J, Warram J, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-9.
- Marchant B, Umachardran U, Steleson R. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433-7.
- Smith S, Chair F, Wayne C, et al. Diabetes and cardiovascular disease. Writing group VI: Revascularization in diabetic patients. *Circulation*. 2002;105:165-9.
- Webster M, Russel S. What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet*. 1997;350(suppl 1):23-28.