

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Seguimento de pacientes com diabetes melito tipo 1 através do controle glicêmico evolutivo
e da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas**

Gustavo Fonseca Cipriani

Porto Alegre, julho de 2020.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Seguimento de pacientes com diabetes melito tipo 1 através do controle glicêmico evolutivo
e da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Porto Alegre, julho de 2020.

CIP - Catalogação na Publicação

da Fonseca Cipriani, Gustavo
Seguimento de pacientes com diabetes melito tipo 1
através do controle glicêmico evolutivo e da
monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24
horas. / Gustavo da Fonseca Cipriani. -- 2020.
45 f.
Orientadora: Ticiania Da Costa Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Diabetes melito tipo 1. 2. Hipertensão. 3. MAPA.
4. Doença cardiovascular. 5. Complicações
microvasculares. I. Da Costa Rodrigues, Ticiania,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família e amigos por todo apoio incondicional durante toda a minha formação.

Agradeço também a minha orientadora e colegas da pós graduação por todos ensinamentos e ajuda neste período.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Será constituída de um referencial teórico e um artigo original.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	3
SUMÁRIO	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO DA DISSERTAÇÃO	7
REFERENCIAL TEÓRICO.....	8
Diabetes mellitus tipo 1 e suas complicações vasculares	8
Hipertensão arterial e desfechos microvasculares	10
Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h.....	13
Justificativa.....	15
Objetivos.....	15
REFERÊNCIAS	16
ARTIGO ORIGINAL.....	21

Lista de Abreviaturas

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
DCV- Doença cardiovascular
MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial
RD - Retinopatia diabética
IAM - Infarto agudo do miocárdio
AVE - Acidente vascular encefálico
DAOP - Doença arterial oclusiva periférica
DRD - Doença renal crônica do diabetes
DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
DCV- Doença cardiovascular
MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial
RD - Retinopatia diabética
ADA - *American diabetes association*
UKPDS – *United Kingdom prospective diabetes study*
PA – Pressão arterial
PAS – Pressão arterial sistólica
PAD – Pressão arterial diastólica
PAM – Pressão arterial média
TFG – Taxa de filtração glomerular
TSH – Hormônio tireoestimulante

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

Trata-se de um estudo de coorte que seguiu os pacientes com DM1 do ambulatório de endocrinologia do HCPA e que realizaram exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24h (MAPA). Dos 210 pacientes com exame foram excluídos 66, sendo analisados 144 pacientes durante um seguimento médio de 10 anos coletando dados demográficos, de exames laboratoriais, de exame físico e de MAPA. Foram avaliadas as complicações micro e macrovasculares durante o seguimento e relacionado com os fatores de risco para estas complicações. Selecionado 144 pacientes que fizeram um exame de MAPA e mantiveram seguimento ambulatorial por mais de 2 anos, sendo coletados dados no seguimento para avaliação do controle glicêmico, pressão arterial, dislipidemia e relação com os desfechos. O desfecho principal foi um evento cardiovascular combinado (IAM fatal e não-fatal, AVC fatal e não-fatal e cardiopatia isquêmica) ou doença arterial periférica com necessidade de revascularização.

Resultados:

Os pacientes do estudo apresentaram ao longo do seguimento uma HbA1c média de 8,98% ($\pm 1,37$) e com tempo de diabetes de 27,0 anos ($\pm 9,5$) ao final do acompanhamento.

Em relação ao desfecho primário, pacientes com eventos cardiovasculares apresentaram piora do controle glicêmico razão de risco 2,60 (IC 95% 1,42-4,78, $p=0,002$) e diagnóstico de dislipidemia razão de risco 11,74 (IC 95% 1,55-88,58, $p=0,017$). Os 11 pacientes que apresentaram o desfecho principal apresentaram níveis mais elevados de PA média na vigília 98,3 mmHg $\pm 9,4$ vs. 93,0 mmHg $\pm 8,0$, $p=0,048$, assim como os 7 pacientes que foram a óbito durante o seguimento apresentaram níveis mais altos de PA média em 24 horas (97,1 mmHg $\pm 9,3$ vs. 90,6 mmHg $\pm 8,0$, $p=0,037$), no sono (91,3 mmHg $\pm 13,4$ vs. 83,7 mmHg $\pm 9,7$, $p=0,049$) e na vigília (99,9 mmHg $\pm 9,1$ vs. 93,0 mmHg $\pm 8,0$, $p=0,031$), além de níveis mais elevados de PA diastólica em 24 horas (80,1 mmHg $\pm 5,1$ vs. 74,1 mmHg $\pm 7,6$, $p=0,042$) em comparação aqueles que sobreviveram ao longo de 10 anos. Níveis mais elevados de pressão arterial noturna se relacionaram especialmente com os desfechos oftalmológicos.

Conclusões: Controle glicêmico, avaliado pela HbA1c média no seguimento foi o principal fator relacionado com o desenvolvimento dos desfechos. A pressão arterial aferida pela MAPA também pode acrescentar na prática clínica através da avaliação da pressão noturna.

REFERENCIAL TEÓRICO

Diabete Melito tipo 1 e suas complicações vasculares

O Diabete Melito tipo 1 (DM1) caracteriza-se por destruição autoimune das células beta pancreáticas com evolução para deficiência absoluta da produção de insulina (1). Tipicamente se apresenta com sinais e sintomas característicos: poliúria, polidipsia, polifagia, prostração e perda de peso. Aproximadamente um terço dos pacientes abrem o quadro com cetoacidose diabética (1). Comumente, o DM1 inicia na infância e adolescência, entretanto não é exclusivo dessa faixa etária (1).

A incidência de DM1 apresenta variação geográfica acentuada, alternando entre 6% na África Subsaariana a 77% em regiões da Europa (2). Esta incidência vem aumentando a uma taxa média anual de 3%, com grandes variações geográficas, principalmente em menores de 15 anos (3).

Conforme dados da International Diabetes Federation, o Brasil concentra cerca de 95 mil pacientes com DM1, sendo o terceiro país em número absoluto de pessoas com diabetes tipo 1 no mundo, atrás apenas dos Estados Unidos da América e da Índia. Os custos brasileiros com pacientes adultos diabéticos atingem 24,2% do investimento total em saúde, retratando a importância socioeconômica da doença (3).

O tratamento cursa com administração de insulina, já que há deficiência absoluta da produção endógena desse hormônio. Os portadores de DM1 devem utilizar terapia insulínica permanentemente, objetivando mimetizar as respostas pancreáticas fisiológicas.

O principal objetivo do controle glicêmico adequado é diminuir ou eliminar os riscos de complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose diabética) e crônicas (retinopatia, complicações cardiovasculares, nefropatia e neuropatia). A *American Diabetes Association* (ADA) orienta

avaliação semestral do controle glicêmico através da dosagem hemoglobina glicada, sendo recomendada a dosagem trimestral quando houver alteração no esquema terapêutico ou quando a doença não estiver dentro dos alvos preconizados (1).

A Retinopatia diabética (RD) tem prevalência diretamente relacionada com a duração e o controle glicêmico do diabetes, sendo a causa mais comum de cegueira em adultos com idade entre 20-74 anos em países desenvolvidos (4). Inicia-se o rastreio após a puberdade ou após os primeiros 5 anos de doença e mantém-se, anualmente, ao longo do seguimento, podendo ser mais frequente conforme o grau de retinopatia.

A doença renal do diabetes é uma complicação bastante frequente, acometendo 20-40% dos pacientes com diabetes. Tipicamente, se desenvolve após 10 anos de duração do DM1 (5). Portanto, a avaliação deve ser iniciada 5 anos após o diagnóstico do DM1, nos pacientes na puberdade ou com DM persistentemente descompensado. O rastreamento deve ser anual através da albuminúria em amostra isolada de urina e da dosagem de creatinina sérica para cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG).

Quando abordamos neuropatia diabética (sensitivo-motora ou autonômica), a estimativa de incidência e prevalência varia amplamente. Entretanto, grandes estudos observacionais sugerem que a neuropatia diabética sensitivo-motora (a forma de apresentação mais comum) ocorra em, pelo menos, 20% dos portadores de DM1 (6). A avaliação deve ser iniciada após 5 anos de doença, com periodicidade anual (4).

A doença aterosclerótica cardiovascular (doença coronária, cerebrovascular e/ou arterial periférica) figura como a principal causa de morbimortalidade em indivíduos com diabetes e deve, portanto, ter avaliação anual e controle rotineiro dos fatores de risco associados: hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, obesidade, dentre outros (7).

Conforme a ADA, deve-se realizar rastreio de patologia tireoidiana imediatamente após atingido o equilíbrio glicêmico do DM1, com solicitação de TSH e anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase. Caso o rastreio seja negativo, o paciente deve ser reavaliado anualmente com TSH ou antes se houver sintomas/sinais sugestivos. Para investigação de doença celíaca, orienta-se avaliação de todos os pacientes com DM1 pelo menos em uma ocasião, através da dosagem sérica de anticorpo anti-transglutaminase IgA. A ADA recomenda repetir a avaliação em 2 a 5 anos ou na presença de sinais/sintomas sugestivos (1).

A Hipertensão arterial e desfechos microvasculares

Doença renal do diabetes

Há uma estreita relação entre a presença de doença renal do diabetes (DRD) e HAS. Tradicionalmente, considera-se que a HAS seja secundária à presença de dano renal avançado. No entanto, a proporção de pacientes com HAS já é maior na fase de albuminúria, na qual ainda pode não ocorrer redução da função renal. Essa observação sugere que alterações da homeostase pressórica favorecem o desenvolvimento de albuminúria e que, posteriormente, ocorra um aumento progressivo dos níveis pressóricos em paralelo ao agravamento da lesão renal. A prevalência de HAS essencial nos pacientes com DM 1 normoalbuminúricos é similar à da população em geral (8). A albuminúria usualmente precede as elevações da PA. Quando há a presença de albuminúria franca, a prevalência de HAS pode chegar até 85% (8).

Em relação aos pacientes com DM1, nos pacientes com DM 2 a prevalência de HAS essencial é maior e frequentemente presente já ao diagnóstico do DM (9). Aos 45 anos de idade, 40% dos pacientes com DM 2 são hipertensos. Essa prevalência aumenta para 60% nos pacientes diabéticos com 75 anos de idade (10). Os resultados do UKPDS (United Kingdom Prospective

Diabetes Study) apoiam a constatação de que o tratamento intensivo da HAS em pacientes com DM 2 e normoalbuminúria reduz o risco de desfechos microvasculares. Também nesse estudo, observou-se que para cada redução de 10mmHg na PA sistólica havia uma redução de 29% no risco de desenvolvimento de microalbuminúria (10). Nos pacientes diabéticos albuminúricos, numerosos estudos têm demonstrado que o tratamento da HAS, independente do agente anti-hipertensivo usado, produz um efeito benéfico na albuminúria e na progressão para estágios mais avançados da ND (11). Já em pacientes proteinúricos, vários estudos têm demonstrado que o tratamento rigoroso da HAS reduz a albuminúria e a taxa de queda da filtração glomerular (12-15).

Reuniões de consenso (16) definiram os valores 1g/dia e insuficiência renal (níveis de creatinina sérica maiores do que 1,2mg/dl em mulheres e maiores do que 1,4mg/dl em homens), níveis de PA < 125/75mmHg devem ser os objetivos terapêuticos (17). Os valores < 130mmHg de PA sistólica foram definidos a partir do estudo ABCD The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial) (18). Esse estudo avaliou 470 pacientes diabéticos hipertensos e evidenciou que níveis de PA sistólica de aproximadamente 130mmHg promoveram a estabilização da função renal e a redução de mortalidade. Os valores de PA diastólica < 80mmHg foram definidos a partir de estudos como o HOT (Hypertension Optimal Treatment) (19), que avaliou 18.790 pacientes, dos quais 1.501 eram pacientes diabéticos, e demonstrou que valores de PA diastólica próximos a 80mmHg reduziram o risco de evento cardiovascular.

Retinopatia diabética

Os maiores determinantes do início e progressão da RD são o tempo de duração do DM e o controle glicêmico mantido durante os anos de evolução da doença (20-22). Outros fatores de

risco para o desenvolvimento de RD também têm sido identificados em estudos transversais e prospectivos: PA, albuminúria, fumo, dislipidemia, obesidade e níveis de peptídeo C (23-25).

A hipóxia tecidual, acompanhada da perda da auto-regulação dos vasos retinianos, é o fator desencadeante da RD.

A hiperglicemia está associada a outros possíveis fatores causais como dano celular mediado por alterações no metabolismo da aldose redutase, fatores vaso-proliferativos produzidos pela retina (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), hormônio de crescimento, anormalidades eritrocitárias, anormalidades plaquetárias e alterações da viscosidade sanguínea. Em pacientes portadores de DM existe hiperperusão do leito capilar em vários tecidos. O aumento da PA aumenta a pressão intraluminal, aumentando o extravasamento da rede vascular e favorecendo a filtração de proteínas plasmáticas através do endotélio. Essas proteínas depositar-se-ão na membrana basal do capilar. Dessa forma, desenvolve-se um estado de dano vascular, de isquemia retiniana e, conseqüentemente, de aumento de risco para o aparecimento e progressão da RD (26). Evidências de estudos epidemiológicos transversais e prospectivos demonstram que a elevação da PA tem um efeito agravante no desenvolvimento e na progressão da RD. A variabilidade dos resultados é grande: há estudos que mostram associação da PA sistólica no desenvolvimento da RD (27) e outros apenas associação com a PA diastólica (28). Esses vários desfechos podem estar relacionados às limitações e às imprecisões inerentes aos estudos transversais, incluindo vieses de seleção e a pressuposição de que a exposição do paciente à elevação da PA é constante (29). O Wisconsin Epidemiology Study of Diabetes Retinopathy (WESDR) demonstrou que pacientes com DM iniciado após os 30 anos de idade tinham prevalência de RD de 17% na avaliação inicial e uma incidência de 25% após 10 anos (30). HAS foi relacionada com a duração do DM, nível de HbA1c, presença de proteinúria e com o sexo masculino. Nesse mesmo estudo, após 14 anos de

acompanhamento, foi estimado que a hipertensão arterial sistólica e que a hipertensão arterial diastólica estavam relacionadas com a progressão e a gravidade da RD e também com o desenvolvimento de RDP e edema macular. O uso de lisinopril em pacientes com DM 1 normotensos (normoalbuminúricos ou microalbuminúricos) reduziu em 50% o risco de progressão de RD e em 80% o risco de desenvolvimento de RDP (31). Esses resultados foram atribuídos ao efeito inibitório sobre o SRA dos vasos retinianos, mas como houve uma redução de 3mmHg na PA sistólica, o efeito protetor do lisinopril poderia ser devido também a um efeito anti-hipertensivo em pacientes com HAS não diagnosticada.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial

Habitualmente, há uma variação da PA durante as 24h, caracterizada por valores mais baixos pela manhã, que se elevam progressivamente durante o dia, seguidos por uma queda durante a noite que persiste até as horas iniciais da manhã (32).

Durante o sono, há bradicardia, redução do débito cardíaco e redução da resistência vascular periférica decorrentes da diminuição da atividade simpática, havendo conseqüente queda de 12 a 20% na PA. Essa redução da PA noturna, denominada descenso noturno, ocorre em pessoas dos 25 aos 64 anos de idade, independentemente do sexo (32).

O'Brien e cols. (33) introduziram a definição de ausência de descenso noturno da PA naqueles pacientes que não apresentavam uma redução na PA de, no mínimo, 10% entre os períodos de vigília e sono. Vários outros critérios têm sido empregados para definir a ausência do descenso noturno da PA. Os mais utilizados são a redução de pelo menos 10mmHg na PA sistólica e 5mmHg na PA diastólica (34,35), assim como uma redução de 10% na pressão arterial média (34). Outro critério proposto é o índice noite/dia para PA sistólica ou diastólica maior do que 0,9

(36). Em pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, alterações da homeostase pressórica são mais frequentes do que em controles sem DM (37,38). Entre os pacientes com DM 1 normotensos e normoalbuminúricos, a prevalência da ausência do descenso noturno é de 39% (8).

A Monitorização ambulatorial de 24h (MAPA) é um método para avaliação da pressão arterial que registra medidas a cada 15-30 minutos durante 24 horas. Os pontos de corte para hipertensão são PA>130/80 em 24 horas, >135/85 na vigília e >120/70 durante sono. (39)

A pressão arterial varia em virtude da interação de fatores neuro-humorais, comportamentais e ambientais. A medida da pressão arterial de consultório pode ser subestimada (hipertensão mascarada) ou superestimada (hipertensão do avental branco) em relação às medidas ambulatoriais. (40)

Fisiologicamente, é esperado que haja queda das pressões sistólica e diastólica durante o sono quando esse período é comparado com o de vigília. Foi observado em hipertensos que descenso inferior a 10% está relacionado a pior prognóstico cardiovascular (40)

A MAPA permitiu uma melhor compreensão dos padrões de variação da pressão arterial em pacientes diabéticos. Vêm-se acumulando evidências de que pacientes com DM podem apresentar padrões alterados da homeostase pressórica durante as 24h. Mesmo pequenas alterações da homeostase pressórica, frequentemente vistas em pacientes normotensos na avaliação da pressão arterial por aferição em consultório, podem estar implicadas em aumento de risco de complicações microvasculares. Essas alterações pressóricas, associadas à hiperglicemia, podem produzir perda da auto-regulação dos vasos retinianos, acelerando ou agravando a retinopatia diabética (40).

Em estudo anterior do nosso grupo (41), observamos que ao longo de 6 anos de acompanhamento naqueles pacientes com diabetes melito tipo 1 normotensos e normoalbuminúricos que realizaram MAPA, os níveis de pressão arterial ainda dentro da normalidade, mas um "normal mais elevado" evoluíram com mais RD, especialmente associada com níveis mais elevados da pressão arterial noturna. Neste estudo, não observamos relação com surgimento ou piora da DRD.

JUSTIFICATIVA

O objetivo deste atual estudo foi relacionar os fatores de risco e os dados da MAPA com os desfechos microvasculares e macrovasculares em uma coorte de pacientes com DM1.

A realização deste estudo se justifica devido a necessidade de entender a evolução das complicações crônicas, que é a principal causa de morbidade nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2020 (suppl 1):s1-2.
2. PATTERSON CC et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Nov; 157:107842.
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes, 9 ed., 2019, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, <http://www.diabetesatlas.org> .Acesso em 21/12/2019.
4. SOLOMON SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:412–418
5. AFKARIAN M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US Adults with diabetes, 1988-2014. JAMA 2016;316:602–610
6. MARTIN CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2014;37:31–38.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl.1):S111–S134
8. Norgaard K. Hypertension in insulin-dependent diabetes. Dan Med Bull 1996;43(1):21-38.
9. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993;11(3):309-17.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317(7160):703-13.

11. Olivarius NF, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Crosssectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia* 1993;36(10):1007-16. 20.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254(1):45-66. 21.
13. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36(4):383-8.
14. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1(8335):1175-9.
15. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994;37(5): 511-6.
16. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
17. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(suppl. 2):54-64. 27.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998;353:1755-62. 28.

19. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672-8. 29.
20. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- 21 UK Prospective Diabetes Study Group Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
22. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1984;119(1):54-61.
23. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-63.
24. Dowse GK, Humphrey AR, Collins VR, Plehwe W, Gareeboo H, Fareed D, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of Mauritius. *Am J Epidemiol* 1998;147(5):448-57.
25. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114(9):1079-84.
- 26 Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in longstanding IDDM. *Diabetes* 1989;38(4):460-4. 38. Roy MS. Diabetic retinopathy

in African Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725: II. Risk factors. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):105-15.

27. West KM, Erdreich LS, Stober JA. Absence of a relationship between smoking and diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1980;3(2):250-2.

28. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31(6):947-53.

29. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):760-76.

30. Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, Krolewski A, Nathan DM, Peterson MJ, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1999;107(1):45-51.

31. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351(9095):28-31.

32. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13(12):1377-90.

33. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 1988;2(8607):397.

34. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7(1):23-9.

35. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press Monit* 1997;2(6):339-45.

36. Hansen KW, Poulsen PL, Ebbelohj E, Mogensen CE. What is hypertension in diabetes? Ambulatory blood pressure in 137 normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetic Med* 2001;18:370-3.
37. Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type I diabetic subjects. Dippers and non-dippers. *Diabetes Care* 1994;17(8):824-7.
38. Cohen CN, Filho FM, Gonçalves MF, Gomes MB. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(2):85-90.
39. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104
40. Rodrigues TC, Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Homeostase Pressórica e Complicações Microvasculares em Pacientes Diabéticos *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49/6:882-890
41. Rodrigues TC, Pecis M, Azevedo MJ, Esteves JF, Gross JL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Progression of Retinopathy in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients: A 6-year Follow-Up Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74(2):135-40.

Tabelas:

Tabela 1- Características iniciais dos pacientes (n=144)

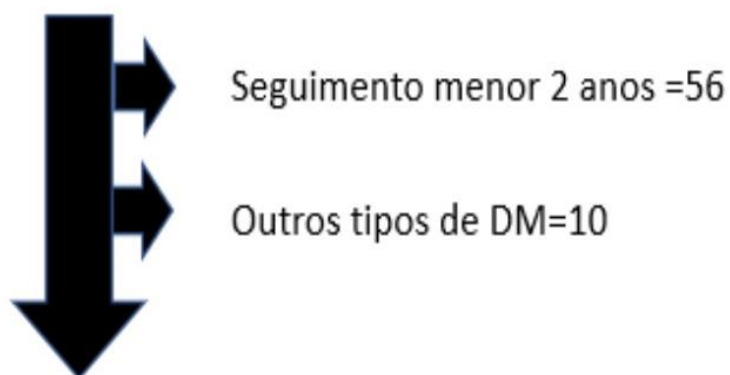
Sexo Masculino n (%)	78 (54,2%)
Etnia Branco n (%)	129 (91,5%)
HAS n (%)	46 (31,9%)
Dislipidemia n (%)	17 (11,8%)
Tabagismo (atual ou pregresso) n (%)	33 (24,1%)
Idade no diagnóstico (anos ± DP)	18,7(±10,6)
Tempo de DM (anos ± DP)	16,6 (±8,4)
IMC (kg/m ²)	24,5 (±3,3)
Insulina/kg (UI/kg)	0,75(±0,27)
TFG ml/min/ano	98 (±37)
Retinopatia n (%)	26 (18,1%)
Fototerapia n (%)	23 (16%)
Albuminúria presente n (%)	40 (27,8%)
IECA/BRA n (%)	43 (29,9%)
Diálise n (%)	3 (2,1%)
Transplante n (%)	3 (2,1%)
Evento cardiovascular * anterior n (%)	5 (3,5%)
*Combinado de IAM e AVC fatal e não fatal e DAOP com necessidade de intervenção.	

Tabela 2 – Dados da reavaliação (n=144)

HbA1c (%)	8,98 (±1,37)
Tempo de diabetes (anos e DP)	27,0 (±9,5)
HAS n (%)	68 (47,2%)
PA sistólica (mmHg)	127 (±18,9)
PA diastólica (mmHg)	76,2 (±9,5)
Dislipidemia n (%)	62 (43,1%)
IMC (kg/m ²)	30,0 (±5,0)
Dose de Insulina (UI/kg)	0,69 (±0,24)
TFG ml/min/ano	95,5 (±32)
Retinopatia n (%)	40 (27,8%)
Fototerapia n (%)	43 (29,9%)
Presença de albuminúria n (%)	59 (41%)
Uso de IECA/BRA n (%)	66 (45,8%)
Diálise n (%)	12 (8,3%)
Transplante n (%)	4 (2,8%)
Evento cardiovascular* n (%)	14 (9,7%)
*Combinado de IAM e AVC fatal e não fatal e DAOP com necessidade de intervenção.	

Figuras:

Coorte inicial: 210 pacientes



Pacientes analisados: 144

Figura 1: Fluxograma de inclusão dos pacientes.