

Formas Graves de Retinopatia Predizem Aterosclerose Subclínica em Indivíduos com Diabetes Tipo 1

Severe Forms of Retinopathy Predict the Presence of Subclinical Atherosclerosis in Type 1 Diabetes Subjects

Fernando K. Almeida¹, Jorge F. Esteves², Jorge L. Gross¹, Karina Biavatti¹, Ticiana C. Rodrigues¹

Divisão de Endocrinologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul¹; Divisão de Oftalmologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul², Porto Alegre, Brasil

Resumo

Fundamento: Em pacientes com diabetes tipo 2, a presença de retinopatia está associada a doença cardiovascular aumentada, independentemente dos fatores de risco conhecidos para a doença vascular.

Objetivo: Investigar a associação da retinopatia diabética (RD) e seus graus com a presença de aterosclerose coronariana subclínica em pacientes com diabetes tipo 1.

Métodos: Um estudo transversal foi conduzido com 150 pacientes com diabetes tipo 1, assintomáticos para doença arterial coronariana. Foram submetidos à avaliação clínica para verificar complicações microvasculares e avaliação para a presença de calcificação arterial coronariana (CAC).

Resultados: Formas graves de RD (RD grave não proliferativa – RDNP – e RD proliferativa – RDP) foram associadas à CAC (RC: 3,98; IC de 95%; 1,13-13,9, $p = 0,03$), de maneira independente dos fatores de risco conhecidos para a doença cardiovascular (idade, A1C, hipertensão, dislipidemia e sexo masculino).

Conclusão: Os pacientes com formas graves de RD estão em risco de presença de doença arterial coronariana, de maneira independente dos tradicionais fatores de risco cardiovascular. (Arq Bras Cardiol 2011;97(4):346-349)

Palavras-chave: Diabetes tipo 1, retinopatia diabética, calcificação arterial coronariana.

Abstract

Background: In patients with type 2 diabetes, the presence of retinopathy is associated with increased cardiovascular disease, regardless of known risk factors for vascular disease.

Objective: To investigate the association of diabetic retinopathy (DR) and its grades with the presence of subclinical coronary atherosclerosis in patients with type 1 diabetes.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 150 type 1 diabetes individuals asymptomatic for coronary artery disease. They underwent clinical evaluation for microvascular complications and for the presence of coronary artery calcification (CAC).

Results: Severe forms of DR (severe non-proliferative DR and proliferative DR) were associated with CAC (OR: 3.98 95% CI 1.13-13.9, $p = 0.03$), regardless of known risk factors for cardiovascular disease (age, A1C, hypertension, dyslipidemia and male gender).

Conclusion: Patients with severe forms of DR are at risk for the presence of coronary artery disease regardless of traditional cardiovascular risk factors. (Arq Bras Cardiol 2011;97(4):346-349)

Keywords: Type 1 diabetes, diabetic retinopathy, coronary artery calcification.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Ticiana C. Rodrigues •

Rua Ramiro Barcelos, 2350 / Prédio 12, 4º andar, 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Artigo recebido em 05/10/10; revisado recebido em 11/10/10; aceito em 22/03/11.

Introdução

Alterações vasculares na retina estão associadas à hipertensão e a diabetes e podem prever eventos cardiovasculares clínicos e mortes tanto na população de meia idade quanto na população idosa¹⁻⁴. Recentemente, tem havido um reconhecimento cada vez maior de que a doença microvascular desempenha um importante papel na patogênese da doença coronariana⁵⁻⁸. Em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2), a presença de retinopatia está associada a risco de doença coronariana (DAC) e de insuficiência cardíaca aumentados, de forma independente dos fatores de risco conhecidos para a doença cardiovascular^{9,10}.

No *Multi-Ethnic Study* de aterosclerose, a presença de alterações na retina foi associada à maior chance de desenvolver calcificação arterial coronariana moderada a grave. Essa associação foi significativa para ambos os sexos e ocorreu de maneira independente da presença de hipertensão e diabetes¹¹.

A aterosclerose subclínica tem sido associada com a presença de retinopatia diabética (RD) em uma pequena amostra de indivíduos com diabetes tipo 1 (DT1)¹². No entanto, não há evidência de que a classe de RD esteja associada à aterosclerose. Esse estudo teve como objetivo a investigação da relação entre as formas graves de RD e a presença de aterosclerose subclínica coronariana em pacientes com DT1, avaliados pela calcificação arterial coronariana (CAC).

Métodos

Um estudo transversal foi realizado com 150 indivíduos portadores de DT1, assintomáticos para doença arterial coronariana e sem histórico de DAC, sendo atendidos no ambulatório da Divisão de Endocrinologia, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Comitê de Ética do hospital aprovou o projeto, e o consentimento livre e esclarecido escrito foi obtido de todos os pacientes.

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista e a um exame clínico para registrar os dados demográficos e antropométricos, conforme descrito anteriormente¹³. A retinopatia foi avaliada por oftalmoscopia direta e indireta após midríase pelo mesmo oftalmologista (JFE). Os pacientes foram classificados de acordo com o Grupo de Retinopatia Diabética Global¹⁴. Para os propósitos deste estudo, os pacientes classificados sem RD e com RDNP leve a moderada foram agrupados, e aqueles com RDNP grave ou RDP foram incluídos no grupo de RD grave. A presença de nefropatia diabética (ND) foi definida de acordo com a taxa de excreção urinária de albumina (EUA), medida em duas coletas de urina estéril de 24 h, com um intervalo de três meses. Os pacientes com microalbuminúria ($EUA \geq 20$ e $\leq 200 \mu\text{g}/\text{min}$) e macroalbuminúria ($EUA > 200 \mu\text{g}/\text{min}$) foram analisados como um grupo com ND.

A EUA foi medida por imunoturbidimetria (Microal; Ames-Bayer, Tarrytown, NY) (variação de coeficiente intra e interensaio de 4,5 e 11%, respectivamente); já o teste de A1c foi medido por um sistema de cromatografia líquida de alta performance (intervalo de referência de 4-6%; Merck-Hitachi 9100) e o perfil lipídico, por um método colorimétrico. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi avaliada com fórmula do MDRD¹⁵: $186 \times [\text{creatinina séria}]^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times (0,742, \text{ para mulheres}) \times (1.210, \text{ se for de etnia africana})$.

O CAC foi medido por um sistema de tomografia computadorizada, com multidetectores que adquiriram 64 lâminas simultâneas de 2,5 mm para cada ciclo cardíaco, havendo potencial de aquisição com varredura por ECG a 60% do intervalo de RR em um modo de varredura sequencial (Somatom Sensation 64 Cardiac, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Alemanha).

Análise estatística

O teste t de Student ou o teste χ^2 foram utilizados para comparar dados clínicos e laboratoriais. Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP), exceto para EUA, triglicerídeos e eGDR, que foram transformados em registro e expressos como média geométrica e faixa. Análises de regressão logística múltiplas foram realizadas com a presença de CAC como variável dependente e como variáveis independentes: teste de A_{1c}, idade, presença de hipertensão, colesterol HDL e LDL e RD. As variáveis foram incluídas no modelo por importância biológica a partir da análise univariada. O SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) foi utilizado para essas análises.

Resultados

As características clínicas e laboratoriais estão apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com presença de CAC (n = 59) eram mais idosos, possuíam diabetes de maior duração e maiores níveis de pressão arterial sistólica, apresentavam hipertensão e RD mais frequentemente que os pacientes sem CAC. O controle glicêmico não foi diferente, mas apresentava uma tendência limítrofe para ser pior em indivíduos com CAC. Não houve diferenças em relação ao perfil lipídico, à dosagem de insulina e ao tabagismo atual ou ao nível de TFG ou EUA. A medicação anti-hipertensiva foi tomada com maior frequência por pacientes com CAC do que por indivíduos sem CAC (61% vs. 27% para inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina, $p < 0,0001$; 20% vs. 7% para betabloqueadores, $p = 0,03$; 46% vs. 14%, $p < 0,0001$ para diuréticos tiazídicos; e não houve diferença de 4,4 % vs. 3,5% para bloqueadores do canal de cálcio, $p = 0,78$). Um total de 26% dos indivíduos com CAC foi submetido à terapia com estatina em comparação a 15% dos indivíduos sem CAC, $p = 0,05$.

Dos pacientes com presença de CAC e qualquer grau de RD, 46% tinham RDP ou RDNP grave (n = 27) em comparação a 18,6% (n = 17) dos indivíduos com qualquer grau de RD e ausência de CAC ($p = 0,003$).

Para avaliar a associação entre RD e a presença de CAC, analisamos as formas graves de RD e sua relação com a aterosclerose subclínica por meio de um modelo de regressão logística, incluindo RD grave (RDNP grave e RDP) como variável explicativa principal. Nesse modelo, a RD grave foi associada à presença de CAC, de maneira independente dos fatores de risco conhecidos para a presença de CAC (idade, A1c, hipertensão, colesterol HDL, colesterol LDL e sexo masculino). Apenas o controle glicêmico e as formas graves de RD foram associados à presença de aterosclerose subclínica [razão de chances (RC) de 1,44, IC de 95%, 1,02 - 2,02, $p = 0,04$ e RC: 3,98, IC de 95%, 1,13 - 13,9, $p = 0,03$, respectivamente]. Houve uma correlação entre a idade e os duração do diabetes, ($r = 0,5$, $p < 0,0001$). Portanto, a idade foi incluída no modelo porque possui uma

associação bastante conhecida com a presença de CAC.

É importante ressaltar que os pacientes com RD grave eram mais frequentemente hipertensos (66% vs. 26%, $p < 0,0001$), apresentaram maior EUA [$8,35 \mu\text{g}/\text{min}$ (0,9 - 435) vs. $21,3 \mu\text{g}/\text{min}$ (4 - 1251), $p = 0,002$], maior duração dos diabetes (26 ± 9 anos vs. 15 ± 8 anos, $p < 0,0001$) e escore de cálcio maior [0,0 HU (0 - 637) vs. $2,90$ (0 - 1490), $p < 0,0001$] em comparação aos pacientes com outras formas de RD. Quando avaliamos os grupos de acordo com os fatores de risco cardiovascular individuais, observou-se que os pacientes com CAC apresentaram maior predominância de hipertensão (67% vs. 26%, $p < 0,0001$) do que os indivíduos sem CAC e que não houve diferença em relação à predominância de dislipidemia (28% vs. 16%, $p = 0,05$ e tabagismo (30% vs. 16%, $p = 0,08$).

Discussão

Os resultados deste estudo revelam que há uma significativa associação entre a aterosclerose coronariana subclínica e a presença de formas mais graves da RD em pacientes com DT1. Essa associação contribui para uma melhor compreensão do risco aumentado de morte e dos eventos cardiovasculares em pacientes com complicações microvasculares diabéticas¹⁻⁴.

A RD e as doenças cardiovasculares possuem os mesmos fatores de risco, incluindo hipertensão e hiperglicemia¹⁶. Assim, a associação de RD e aterosclerose coronariana é bastante razoável. Dessa maneira, as formas graves de RD podem representar longos períodos de doença metabólica descontrolada, o que também pode favorecer a aterosclerose cardiovascular. Podemos supor que a RD grave pode preceder eventos cardiovasculares, mas somente estudos prospectivos em longo prazo esclarecerão esse aspecto. Na verdade, a retinopatia e as arteríolas da retina com pequeno calibre têm sido associadas à maior incidência de doença arterial coronariana em pacientes com DT1¹⁷.

Essa informação reforça o caminho entre as complicações microvasculares e macrovasculares na DT1, e nossas descobertas sustentam a hipótese de que as mudanças microvasculares precedem eventos macrovasculares. Antes do evento vascular, a RD relaciona-se com a aterosclerose subclínica.

Entretanto, este foi um estudo transversal, com um número limitado de pacientes. Portanto, não podemos estabelecer uma relação precisa de causa e efeito com base nesses dados, o que é uma limitação de nosso estudo a ser considerada quando os dados forem utilizados como referências.

Tabela 1 - Características de acordo com o status da calcificação arterial

| | Presença de CAC n=59 | Ausência de CAC n=91 | p |
|---|-------------------------|-------------------------|---------|
| Homens (%) | 60,4 | 56,7 | 0,67 |
| Idade (anos) | 48 ± 8 | 37 ± 9 | <0,0001 |
| Duração do diabetes (anos) | 24 ± 11 | 16 ± 8 | <0,0001 |
| Etnia (caucasiana) (%) | 92 | 87 | 0,46 |
| Tabagismo atual (%) | 30% | 16% | 0,08 |
| Circunferência da cintura (cm) | | | |
| Homens | 88 ± 10 | 88 ± 8 | 0,94 |
| Mulheres | 85 ± 10 | 80 ± 8 | 0,06 |
| IMC (kg/m^2) | 25 ± 3 | 25 ± 3 | 0,85 |
| PA sistólica (mmHg) | 127 ± 15 | 122 ± 15 | 0,03 |
| PA diastólica (mmHg) | 76 ± 9 | 77 ± 9 | 0,61 |
| Hipertensão (%) | 67 | 26 | <0,0001 |
| Dose de insulina/kg (U/kg) | $0,7 \pm 0,3$ | $0,7 \pm 0,2$ | 0,60 |
| A1c (%) | $8,8 \pm 2,0$ | $8,2 \pm 1,5$ | 0,07 |
| Colesterol total (mg/dl) | 175 ± 36 | 180 ± 44 | 0,58 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 59 ± 18 | 58 ± 15 | 0,92 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 99 ± 32 | 103 ± 40 | 0,58 |
| Triglicédeos (mg/dl) | 227 (37-475) | 204 (30-706) | 0,12 |
| EUA (mg / min) | 3,0 (0,92-1.145) | 3,56 (3,50-1.251) | 0,22 |
| TFG (ml/min por $1,73\text{m}^2$) | 89,00 | 99,26 | 0,09 |
| Qualquer grau de retinopatia diabética (%) | 74 | 45 | 0,002 |
| Presença de retinopatia diabética grave (%) | 46 | 18,6 | 0,003 |

CAC - calcificação arterial coronariana; IMC - índice de massa corporal; PA - pressão arterial; TFG - taxa de filtração glomerular; EUA - excreção urinária de albumina..

Os pacientes com formas graves de RD, além de ter o risco de perda visual¹⁴, estão em risco de presença de CAC, um poderoso preditor de doença arterial coronariana clínica¹⁷, e devem ser mais bem avaliados para verificar a presença de DAC, de maneira independente dos tradicionais fatores de risco cardiovascular. Outros estudos prospectivos e metanálises serão necessários para caracterizar essa relação e definir a RD como um marcador de risco cardiovascular.

Agradecimentos

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Projeto de Núcleos de Excelência do Ministério de Ciências e Tecnologia (PRONEX) e pelo Fundo de Amparo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE). Fernando Kude

Almeida e Karina Biavatti foram apoiadas por concessões da FAPERGS e PIBIC/CNPq, respectivamente.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela FAPERGS e pelo FIPE.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287:1153-1159
2. Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, et al. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart* 2006;92:1583-1587
3. Wong TY, Kamineni A, Klein R, Sharrett AR, et al. Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2006;166:2388-2394
4. Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007; 28:1984-1992
5. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol* 1988;128:402-409
6. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, et al. Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1328-1340
7. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356:830-840
8. Wang L, Wong TY, Sharrett AR, Klein R, et al. Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2008; 51:119-126
9. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30:1742-1746
10. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, et al; ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1573-1578
11. Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2008; 167:51-58
12. Thilo C, Standl E, Knez A, Reiser M, et al. Coronary calcification in long-term type 1 diabetic patients -- a study with multi slice spiral computed tomography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:561-565
13. Rodrigues TC, Canani LH, Viatroski RS, Hoffmann LH, et al. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87:240-245
14. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdager JT; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1677-1682.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47
16. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540-2553
17. Miller RG, Prince CT, Klein R, Orchard TJ. Retinal Vessel Diameter and the Incidence of Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 653-660
18. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, Zelinger A, Mahmarian JJ. Identification of patients at increased risk of unheralded acute myocardial infarction by Electron-Beam Computed Tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-855.