

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.

Controle glicêmico e monitorização ambulatorial da pressão arterial: 10 anos de seguimento em uma coorte de pacientes com diabetes melito tipo 1.

Autores: Gustavo F. Cipriani, MD ¹

Débora Kempf da Silva²

Ticiania C Rodrigues, MD, PhD ^{1,3,4}

1- Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia , Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

2- Acadêmica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

3- Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

4- Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

* Correnponding author: Gustavo Cipriani. Rua Ramiro Barcelos 2350; prédio 12; 4º

andar. Zip Code 90035-003. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail:

gustavo.cipriani@gmail.com

Resumo:

Objetivos: Avaliação da relação dos fatores de risco com os desfechos micro e macrovasculares em pacientes com DM1 do ambulatório de endocrinologia do HCPA

Metodologia: 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: 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 MAPA pode acrescentar a prática clínica no estudo da pressão noturna.

Descritores: diabetes tipo 1, monitorização ambulatorial da pressão arterial, complicações crônicas.

Keywords: Type 1 Diabetes, ambulatory blood pressure monitoring, chronic complications.

Introdução

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) está relacionado a aumento de complicações micro e macrovasculares, principalmente devido ao tempo de doença e ao controle glicêmico (1).

A retinopatia é a principal causa de perda visual nesta população, e os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são controle glicêmico, tempo de doença, presença de albuminúria e o aumento da pressão arterial (2-5).

A doença renal do diabetes é a principal causa de necessidade de terapia de substituição renal (6). Controle glicêmico, sexo masculino, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, aumento da frequência de pulso, pressão arterial sistólica aumentada e tempo de doença são todos fatores associados ao seu desenvolvimento (7).

A doença cardiovascular responde como principal causa de morbimortalidade em pacientes com DM (8) com relatos de aumento do risco de 3-7 vezes nos pacientes com DM1 quando comparados com pessoas não-diabéticas (9-11). Além disso os pacientes com DM1 têm risco aumentado de mortalidade por todas as causas (10). Mas há alguns estudos demonstrando que este risco estaria aumentado apenas naqueles pacientes com controle glicêmico inadequado (11).

O controle glicêmico intensivo, conforme já bem demonstrado pelo DCCT/EDIC (1), reduz a incidência de novos casos e a progressão das complicações relacionadas ao DM1, inclusive apresenta efeito protetor a longo prazo (memória metabólica) (12). Entretanto, apesar da reconhecida importância do bom controle glicêmico, o percentual de pacientes que alcançam e mantêm o controle satisfatório é baixo na maioria dos estudos, em torno de apenas 13-26% deles apresentam HbA1c <7%. (13, 14).

A hipertensão arterial sistêmica(HAS), a dislipidemia, o tabagismo e história familiar de DCV também são tradicionais fatores de risco associados a complicações vasculares no diabetes (12).

A HAS afeta em torno de 30-43% dos pacientes com DM1 e geralmente ocorre após o aparecimento de doença renal (15). Neste grupo de pacientes com DM1 e doença renal são comuns as alterações da pressão arterial (PA) (16), incluindo as alterações não identificadas em medidas ambulatoriais tradicionais (16) como a hipertensão mascarada, presente em torno de 13% dos casos de DM1 (17) e alterações no padrão de descenso noturno e pressão de pulso, melhor avaliadas pelo exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). A elevação da pressão arterial noturna ocorre mesmo naqueles pacientes normoalbuminúricos (18). Apesar disso, não existem estudos com alta qualidade para guiar o controle da PA nesta população específica de pacientes.

O objetivo deste estudo foi reavaliar em longo prazo os desfechos micro e macro-vasculares de pacientes com DM1 em acompanhamento clínico em uma coorte de pacientes do HCPA, Porto Alegre, sul do Brasil e sua relação com o controle glicêmico avaliado através da HbA1c média e as medidas de pressão arterial avaliadas através da MAPA.

Materiais e Métodos

Estudo de coorte com seguimento de pacientes com DM1 que acompanham regularmente no ambulatório de endocrinologia do HCPA e que realizaram um exame de MAPA entre os anos de 1997 e 2008, os quais têm os resultados transversais descritos em estudo anterior (17).

O exame de MAPA foi realizado por método oscilométrico (Spacelabs 90207, série/número 207/024751 e 207/038016), em intervalos de 15 minutos durante o dia e 20 minutos durante a noite, o intervalo da noite foi considerado pelo horário informado individualmente por

cada paciente como horário de deitar na cama. O exame foi considerado satisfatório se pelo menos 80% das medidas fossem apropriadas. A partir deste exame foram coletados dados em relação às medidas de pressão arterial, da frequência de pulso, avaliação do padrão de descenso noturno e da pressão de pico, e realizado o cálculo da variabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica nos períodos de sono, vigília e 24 horas.

Foi considerado hipertenso o paciente que apresentou PA >130/80 em vigília, >110/65 no período do sono ou >125/75 em 24 horas, conforme o guideline da *American College of Cardiology/American Heart Association* (19).

DM1 foi definido idade menor que 40 anos ao diagnóstico, episódio prévio de cetoacidose ou cetonúria e uso mandatório de insulina para sobrevivência.

Durante o período de seguimento os pacientes mantiveram consultas médicas regulares no serviço de endocrinologia a cada 3-6 meses. Foram coletados dados de pressão arterial sistêmica, peso, IMC (razão peso/altura ao quadrado), dose total de insulina e medicamentos em uso na última consulta no ambulatório de diabetes. Além disso foram coletados o valor trimestral de hemoglobina glicada (HbA1c) e anual de albuminúria em amostra, dados de creatinina sérica durante o intervalo de acompanhamento dos pacientes, bem como os dados de avaliação da retina por oftalmologista utilizando a escala ETDRS (20).

A HbA1c média do seguimento foi calculada considerando apenas os valores disponíveis, considerando 1 medida por trimestre ao longo de todo o período de seguimento individual de cada paciente. A HbA1c foi realizada através de cromatografia catiônica de alta resolução (HPLC).

A creatinina foi analisada pelo método colorimétrico de Jaffé e utilizada para cálculo da TFG através da fórmula de CKP-EPI.

As medidas de pressão arterial foram aferidas por médicos endocrinologistas treinados, utilizando método auscultatório, com duas medidas em posição sentada, sendo considerado o valor médio das duas medidas, após um repouso de 10 minutos, com esfigmomanômetro de mercúrio padrão.

Hipertensão de consultório foi definida como medidas de pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e/ou diastólica maior que 90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva.

Dislipidemia foi definida como LDLc maior que 160 sem fatores de risco, ou >130 com pelo menos 1 fator de risco cardiovascular (1) ou uso de medicamento hipolipemiante.

Para avaliação de albuminúria foi usado um ponto de corte de 14mg/l em urina de amostra, utilizando o método de imunoturbidimetria (1).

A avaliação de retinopatia foi através de exames oftalmológicos (oftalmoscopia indireta) e procedimentos ou intervenções realizadas no ambulatório de Oftalmologia do HCPA, conforme registro em prontuário, sendo utilizado o escore ETRS. Para avaliação de pacientes com acompanhamento em outros serviços, os resultados do exame de fundo de olho não foram considerados, apenas as intervenções realizadas.

Em relação aos desfechos, foram coletados dados referentes a exames de avaliação de doença cardiovascular, procedimentos de revascularização, eventos cardiovasculares com diagnóstico estabelecido e óbito.

Foram definidos como eventos cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não-fatal, acidente vascular encefálico (AVE) fatal e não-fatal, doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e necessidade de revascularização.

Dados sobre o óbito foram coletados e definido causa da morte conforme descrito em prontuário e através do código internacional de doenças (CID).

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.

Os desfechos secundários avaliados foram:

- Progressão de albuminúria em amostra: definido como nova alteração em 2 exames consecutivos de albuminúria em amostra com valores $>14\text{mg/ml}$ em pacientes com alterações prévias ou uso de IECA/BRA
- Queda rápida da taxa de filtração glomerular (calculada pelo método CKD-EPI): definida como redução $>3\text{ ml/min/1,73 m}^2$ por ano de seguimento em média
- Doença renal em estágio final: definida como redução da TFG para $<15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou necessidade de terapia de substituição renal
- Necessidade de terapia renal de substituição (diálise)
- Transplante renal
- Progressão de retinopatia: aumento em pelo menos 1 no escore de retinopatia
- Necessidade de fotocoagulação: em pacientes que não realizaram intervenção na retina previamente.
- Amputação não traumática de membros inferiores
- DAOP: definido como sintomas de doença arterial periférica (claudicação intermitente) associado a exame de imagem compatível ou necessidade de revascularização arterial em membros inferiores.
- Infarto agudo do miocárdio: diagnóstico através do quadro clínico de dor torácica, alteração de enzimas miocárdicas e de eletrocardiograma

- Acidente vascular encefálico: diagnóstico através do surgimento de novo déficit neurológico associado a imagem do sistema nervoso central com alteração característica.
- Óbito por qualquer causa

Análise estatística

Avaliado a relação entre os fatores de risco (fatores em estudo) e os desfechos utilizando teste Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t student para amostras independentes para variáveis contínuas.

Os fatores de risco que apresentaram relação estatisticamente significativa na análise univariada ou com elevada importância biológica foram avaliados através de análise multivariada..

Realizado regressão de Cox para avaliação dos desfechos ao longo do tempo.

Utilizado SPSS 23.0 (Chicago,IL).

Resultados

Dos 210 pacientes da coorte inicial, 56 foram excluídos devido a tempo de seguimento menor que 2 anos após a realização da MAPA, 10 foram excluídos devido evidências ao longo de seguimento de outros tipos de DM (MODY ou LADA). Portanto, 144 pacientes foram avaliados no presente estudo (A Figura 1 mostra este fluxograma).

A Tabela 1 descreve a característica da população na avaliação inicial (n=144). A maioria dos pacientes foi masculina, com idade média de 35,3 anos (± 11), a média de duração de doença 16,6 anos ($\pm 8,4$). IMC médio de 24,5 kg/m² e faziam uso em média de 0,75UI de insulina por Kg. A prevalência de HAS foi quase de 32% e de dislipidemia era ao redor de 11,8%. Em relação às

complicações do DM, 27,8% apresentavam albuminúria, 29,9% faziam uso de IECA, 3 necessitaram diálise e foram transplantados, 18,1% apresentava retinopatia diabética proliferativa, 16% já haviam realizado fototerapia e 5 pacientes já haviam tido um evento cardiovascular.

A Tabela 2 descreve as características no momento da reavaliação após $10 \pm 2,75$ anos de seguimento. Neste período os pacientes se tornaram mais hipertensos (47%), mais dislipidêmicos (43%), tiveram seu IMC elevado (média 30 kg/cm^2), maior frequência de albuminúria (41%) e uso de IECA/BRA (45%), com um grande incremento de ingresso em diálise (quatro vezes maior) e o triplo de eventos CV.

Vinte e seis dos 98 pacientes inicialmente normotensos se tornaram hipertensos ao longo do seguimento, enquanto que em 14 houve progressão de retinopatia de pelo menos 3 pontos na escala ETRS, enquanto 22 de 121 (18%) necessitaram de fotocoagulação devido retinopatia diabética.

Desfechos

Em relação ao desfecho principal, houveram 11 eventos cardiovasculares durante o seguimento, sendo 5 AVC, um deles fatal, 4 pacientes com necessidade de revascularização miocárdica e 2 com necessidade de revascularização por DAOP.

Houveram 7 óbitos no seguimento, sendo 3 por sepse, 2 por complicações da doença renal em estágio final, 1 por complicações de AVC e 1 por neoplasia (melanoma metastático).

Entre os pacientes com o desfecho principal, a maioria eram homens (72,7%), de etnia branca (90,9%), com idade média de 53,8 anos e 29,2 anos de doença, ambos maiores em relação aos que não apresentaram o desfecho. A idade do diagnóstico foi mais tardia em relação aos que

apresentaram o desfecho, porém sem poder para demonstrar diferença estatística ($p=0,052$). Além disso apresentavam pior controle glicêmico (HbA1c média 10,4% x 8,9%), maior prevalência de HAS e dislipidemia e utilizavam mais medicamentos (IECA\BRA, estatina e AAS).

A Figura 2 mostra os desfechos ocorridos durante este período de 10 anos.

Em relação ao desfecho primário, observamos que a HbA1c média dos 10 anos de seguimento, presença de HAS, dislipidemia, idade e tabagismo foram associados com a ocorrência do desfecho na análise univariada. Após análise de ajustamento, o controle glicêmico, hipertensão, dislipidemia e idade permaneceram associados ao desfecho principal e com a inclusão de idade como variável de ajustamento, apenas o controle glicêmico e dislipidemia permaneceram associados ao desfecho principal (Tabela 3).

O controle glicêmico, avaliado pela HbA1c média foi um importante fator relacionado ao desenvolvimento de complicações neste grupo de pacientes (Figura 3).

Em relação aos desfechos renais, 18 (17,4%) desenvolveram albuminúria, 25 (17,4%) apresentaram queda da TFG maior do que 3ml/min/ano, 9 (6,4%) necessitaram de terapia de substituição renal e 2 (1,4%) de transplante. Além do controle glicêmico, o uso de doses mais altas de insulina, foram preditores de progressão da albuminúria. A queda mais rápida da TFG ocorreu com menor frequência em pacientes de etnia branca. Além disso a idade mais avançada e o IMC mais baixo foram fatores preditores. A evolução para doença renal em estágio final ocorreu em pacientes com diagnóstico mais jovem do DM e com IMC menor. (Tabela 4)

A tabela 5 mostra os desfechos de retinopatia de surgimento e progressão ao longo do período. Nestes desfechos o controle glicêmico se mostrou o preditor mais importante, HbA1c $8,6 \pm 1,24$ vs. $9,6 \pm 1,55$ $p=0,004$ e $8,6 \pm 1,13$ vs. $10,2 \pm 0,95$ para pacientes sem evento e com eventos, respectivamente desenvolvimento e progressão de retinopatia.

Monitorização ambulatória da pressão arterial

A figura 4 mostra os desfechos ao longo do seguimento e as médias de pressão arterial avaliadas pelo MAPA.

Nos que desenvolveram albuminúria foi observado uma menor pressão arterial sistólica em vigília, sono e nas 24 horas. Os que apresentaram uma queda rápida da TFG (n=25) apresentavam uma maior pressão diastólica $77,4 \text{ mm Hg} \pm 8,2$ vs. $73,8 \text{ mm Hg} \pm 7,4$, $p=0,033$, bem como maiores níveis de frequência cardíaca em vigília, sono e 24 horas.

Pelos dados da MAPA, pacientes que necessitaram de procedimentos (n=22) para tratamento apresentam maior pressão arterial média noturna $88,4 \pm 11,1$ vs. $83,4 \pm 9,6$ $p=0,026$, e pressão arterial diastólica $72,1 \pm 10,7$ vs. $66,5 \pm 8,5$, $p=0,007$ e maior frequência cardíaca noturna $79,0 \pm 9,4$ vs. $72,6 \pm 12,5$, $p=0,037$ além de perda do padrão de descenso noturno fisiológico noturno que aqueles que não precisaram de procedimento (Tabela 6).

Os 11 pacientes que apresentaram o desfecho principal apresentaram níveis mais elevados de PA média na vigília $98,3 \text{ mmHg} \pm 9,4$ vs. $93,0 \text{ mmHg} \pm 8,0$, $p=0,048$, assim como os 7 pacientes que foram a óbito durante o seguimento apresentaram níveis mais altos de PA média em 24 horas $97,1 \text{ mmHg} \pm 9,3$ vs. $90,6 \text{ mmHg} \pm 8,0$, $p=0,037$, no sono ($91,3 \text{ mmHg} \pm 13,4$ vs. $83,7 \text{ mmHg} \pm 9,7$, $p=0,049$ e na vigília ($99,9 \text{ mmHg} \pm 9,1$ vs. $93,0 \text{ mmHg} \pm 8,0$, $p=0,031$, além de níveis mais elevados de PA diastólica em 24 horas ($80,1 \text{ mmHg} \pm 5,1$ vs. $74,1 \text{ mmHg} \pm 7,6$, $p=0,042$) em comparação aqueles que sobreviveram ao longo de 10 anos (Tabela 7).

A tabela 8 mostra os desfechos em relação a ausência do descenso noturno sistólico e diastólico, observou que a ausência do descenso diastólico foi associada a desfechos de retinopatia e albuminúria. E em relação ao descenso reverso, ou seja, a elevação dos níveis de pressão,

observou-se que os pacientes que morreram apresentaram descenso reverso sistólico significativo de 16,7%, $p=0,014$ em comparação aos que sobreviveram.

Discussão

Este estudo observou os desfechos micro e macrovasculares em uma coorte de pacientes com DM 1 durante o seguimento médio de 10 anos. Em relação ao desfecho primário, evento cardiovascular combinado (IAM fatal e não-fatal, AVC fatal e não-fatal e cardiopatia isquêmica) ou doença arterial periférica com necessidade de revascularização), observou-se que o controle glicêmico, hipertensão, dislipidemia e idade foram os preditores do desfecho principal. O ajustamento final selecionou o controle glicêmico e dislipidemia como fatores independentes associados ao desfecho principal.

Em relação aos desfechos retinopatia e renais o controle glicêmico foi o preditor fundamental ao longo do tempo em nosso estudo, também é conhecido que ela é fator mediador para desenvolvimento de outros fatores de risco como a HAS, dislipidemia e DRD(10).

O seguimento de 30 anos do DCCT/EDIC evidenciou 149 eventos cardiovasculares em 82 pacientes do grupo de tratamento intensivo e 217 eventos em 102 pacientes do grupo de tratamento convencional (12). O tratamento intensivo da glicose reduziu ao redor de 30% a incidência de qualquer evento cardiovascular e mostrou uma memória glicêmica protetora de longo prazo. E apesar de nossa baixa incidência de eventos cardiovasculares (9,6%) também observamos associação com níveis glicêmicos médios e dislipidemia (traduzida por uso de estatina e/ou alteração laboratorial). Apesar de que nossos pacientes não eram estritamente controlados ao longo do tempo (apenas 7 pacientes =4,9% apresentaram HbA1c média abaixo de 7% durante o seguimento, observamos que não ocorreu nenhum evento cardiovascular em pacientes com uma

média de HbA1c ao longo de 10 anos abaixo de 8,5%. Entre os 11 pacientes que apresentaram um evento cardiovascular combinado a HbA1c média foi de 10,2%.

Neste estudo foram seguidos pacientes com DM1 com diversas características diferentes no basal. Ao contrário do que ocorre na maior parte dos estudos de coorte de DM1, os pacientes avaliados neste apresentam uma maior prevalência de comorbidades e de complicações do DM já na avaliação inicial, o que pode ser explicado devido idade e tempo de diabetes maior.

Além da relação com os eventos cardiovasculares, a HbA1c média foi fator relacionado com todas as outras complicações do DM e mortalidade por todas as causas, exceto para evolução para doença renal em estágio final (diálise ou transplante), o que pode ser explicado pela falta de poder do estudo em demonstrar essa diferença e pela melhora do controle glicêmico que ocorreu com a piora da função renal.

O IMC mais baixo no basal foi fator de risco para a queda da TFG, para evolução para DREF e para a ocorrência de eventos cardiovasculares, achado que foi observado na coorte de Pittsburgh, em que a faixa de IMC com menor mortalidade foi entre 25-30. (21) Além disso, durante o estudo houve uma mudança no perfil dos pacientes, com o índice de obesidade aumentando de 5,6% para 47,2%, compatível com o encontrado em outros estudos como o EDIC.

Recentemente, os dados do EDIC mostraram que os fatores de risco para retinopatia proliferativa foram em ordem decrescente média de HbA1c, duração do diabetes, idade, níveis de excreção urinária de albumina e maiores níveis de pressão arterial diastólica (22). Em relação a doença renal do diabetes, vários fatores modificáveis tem sido associados a sua deterioração entre eles: pior controle glicêmico (razão de risco de 1,96 para cada aumento de 1% na HbA1c), também níveis de triglicerídeos e maior pressão sistólica (12,23).

As pressões aferidas pela MAPA foram relevantes principalmente para os desfechos oculares com diferenças significativas para a PA noturna e ausência do descenso noturna diastólico.

Previamente estudamos pacientes normotensos que mostraram que a retinopatia diabética estava associada com níveis elevados de pressão arterial noturna, a cada variação de 5 mm Hg aumentava em 40% a razão de prevalência para retinopatia (17). Relação semelhante foi observada em um pequeno grupo de pacientes normotensos e normoalbuminúricos em relação aos níveis de pressão arterial diastólica diurna e de 24h e progressão de retinopatia (18). Estudo realizado em adolescentes com DM1 observou maior espessamento da carótida em pacientes com hipertensão noturna (24). Mostrando que as alterações de homeostase pressóricas iniciam precocemente em pacientes com diabetes.

Em relação aos dados de MAPA e desfechos renais, observou-se que os pacientes que desenvolveram albuminúria tiveram níveis mais baixos de PA sistólica em todos os momentos avaliados, este dado foi diferente da literatura e pode ter sido ao acaso. Em relação a redução da TFG observou-se associação com valores mais elevados de PA diastólica de 24h.

Já em relação aos eventos cardiovasculares, relatamos maiores níveis de PAM 24h, diurna e noturna, bem como maior PAM noturna.

Maiores valores de frequência cardíaca se devem provavelmente a presença de neuropatia autonômica cardíaca. Apesar de que esta não foi ativamente estudada.

Entre as limitações deste estudo estão a falta de dados um número de pacientes por perda de seguimento e também a falta de desfechos possivelmente ocorridos fora do hospital de estudo.

Em conclusão, o controle glicêmico, avaliado pela HbA1c média ponderada ao longo de 10 anos de seguimento foi um importante fator relacionado ao desenvolvimento de complicações

neste grupo de pacientes. Os dados de MAPA também se mostraram relevantes especialmente para os desfechos oculares.

Referências

- 1- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
- 2- Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258–268
3. 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: 947–953
4. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799–805
5. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–2451.
6. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes 2020 *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S135–S151
- 7- Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, Herman W, White NH, Pop-Busui R, Paterson AD, Orchard T, Cowie C, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(5):883-890.
- 8- Wajchenberg BL, Rassi N, Feitosa AC, Lerário AC, Betti RT. Doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1 [Cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Mar;52(2):387-97.

- 9- Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006;29(4):798-804
- 10- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ, Zinman B, Eckel RH. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014 Sep 23;130(13):1110-30.
- 11- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1378-83.
- 12- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up *Diabetes Care* 2016;39(5):686-93.
- 13- Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321.
- 14- Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderón D, Herranz S, Roa C, Lopez J; Grupo de estudio DIACAM 1. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIAbetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr*. 2012 Nov;59(9):539-46.
- 15- Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, Berdeli A, Köse T, Cura A. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006 May;21(5):672-6.
- 16- Cohen CN, Filho FM, de Fátima Gonçalves M, Gomes MB. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001 Aug;53(2):85-90.
- 17- Rodrigues TC, Canani LH, Viatroski RS, Hoffmann LH, Esteves JF, Gross JL. Masked hypertension, nocturnal blood pressure and retinopathy in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87(2):240-5.

- 18- da Costa Rodrigues T, 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
- 19- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):e13-e115
- 20- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):823-33.
- 21- Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, Orchard TJ. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2009 Jul;33(7):796-805.
- 22- Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, White NH, Danis R, Wallia A, Gao (01)X, Barkmeier AJ, Das A, Patel S, Gardner TW, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):875-882.
23. Bruce A. Perkins, Ionut Bebu, Ian H. de Boer, Mark Molitch, William Tamborlane, Gayle Lorenzi, William Herman, Neil H. White, Rodica Pop-Busui, Andrew D. Paterson, Trevor Orchard, Catherine Cowie, John M. Lachin. on behalf of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group* Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 May; 42(5): 883–890
24. Sun Hee Lee, Jae Hyun Kim, Min Jae Kang, Young Ah Lee, Sei Won Yang, Choong Ho Shin. Implications of Nocturnal Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(10): 2180–2185.

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.	

Tabela 3 – Análise multivariada do desfecho principal

	Univariada		Modelo 1		Modelo 2	
	HH	P	HH	p	HH	p
HbA1c média	1,85 (1,20 - 2,4)	0,005	2,23 (1,30-3,81)	0,003	2,60 (1,42-4,78)	0,002
HAS	8,18 (2,08-32,07)	0,003	7,94 (1,64-38,4)	0,010	2,83 (0,47-17,25)	0,253
Dislipidemia	7,81 (1,64-37,20)	0,010	10,02 (1,63-61,60)	0,013	11,74 (1,55-88,58)	0,017
Idade basal	1,11 (1,04-1,17)	<0,001	1,1 (1,01-1,19)	0,024	-	-
Tabagismo	2,54 (0,74-8,64)	0,136	1,66 (0,39-7,11)	0,496	0,642 (0,12-3,44)	0,642
IMC final	0,87 (0,77-0,98)	0,024	0,82 (0,69-0,97)	0,022	0,78 (0,63-0,96)	0,021
Modelo 1: HbA1c, HAS e Dislipidemia. Modelo 2: Modelo 1 + idade						

Tabela 4 - Evolução para doença renal terminal, albuminúria isolada e queda rápida da TFG isolada.

	Albuminúria			Queda rápida da TFG			DREF		
	Com evento	Sem evento	P	Com evento	Sem evento	P	Com evento	Sem evento	P
Sexo masculino	11 (50,0%)	38 (58,5%)	p=0,489	11 (44%)	66 (56,4%)	p=0,258	2 (22,2%)	74 (56,5%)	p=0,046
Etnia branca	20 (95,2%)	63 (98,4%)	p=0,401	17 (70,8%)	110 (95,7%)	p<0,001	8 (100%)	117 (90,7%)	p=0,366
Idade diagnóstico	17,0 ±9,0	17,5 ±9,4	p=0,201	16,4 ±13,5	19,1 ±9,9	p=0,351	8,8 ±8,8	19,6 ±8,8	p=0,003
Tempo de DM	24,1 ±7,5	25,5 ±7,5	p=0,469	24,3 (±9,4)	27,5 ±9,4	p=0,129	31,0 ±12,8	26,4 ±9,2	p=0,161
HbA1c média	9,5 ±1,6	8,5 ±1,0	p=0,010	10,4 ±1,6	8,7 ±1,1	p<0,001	9,6 ±1,8	8,9 ±1,3	p=0,186
IMC	29,4 ±4,2	30,2 ±3,7	p=0,557	27,8 ±7,4	30,4 ±4,3	p=0,019	26,6 ±3,1	30,2 ±5,0	p=0,935
HAS	0 (0%)	6 (9,2%)	p=0,140	10 (40%)	34 (29,1%)	p=0,283	5 (55,6%)	38 (29,0%)	p=0,034
Dislipidemia	3 (27,3%)	20 (26,3%)	p=0,946	5 (22,7%)	27 (24,5%)	p=0,856	2 (22,2%)	28 (21,2%)	p=0,095
Tabagismo	5 (23,8%)	12 (18,8%)	p=0,615	5 (21,7%)	28 (24,8%)	p=0,757	1 (14,3%)	32 (25,4%)	p=0,534

Dados do desfecho de evolução para DREF, definida como TFG <15ml/min/1,73m² ou necessidade de diálise e/ou transplante (em percentual, DP ou IIQ). TFG rápida = perda > 3ml/min/1,73m²/ano.

Tabela 5: Características dos pacientes em relação a desfechos de retinopatia.

	Retinopatia			Fototerapia		
	Com evento	Sem evento	P	Com evento	Sem evento	P
Sexo masculino	24 (53,3%)	43 (58,1%)	p=0,611	10 (45,5%)	56 (56%)	p=0,369
Etnia branca	40 (90,9%)	68 (93,2%)	p=0,659	20 (95,2%)	91 (91,9%)	p=0,600
Idade	45,2 (±11,1)	43,4 (±11,6)	p=0,773	46,1 (±13,3)	43,7 (±11,0)	p=0,372
Tempo de DM	25,6 (±7,4)	24,9 (±9,0)	p=0,633	27,2 (±7,8)	25,2 (±8,8)	p=0,309
HbA1c média	9,8 (±1,4)	8,6 (±1,2)	p<0,001	10,2 (±1,5)	8,8 (±1,2)	p<0,001
Dose insulina	55,8 (+-21,1)	49,6 (±18,1)	p=0,100	56 (±18,6)	50,6 (±19,0)	p=0,236
IMC	30,0 (±4,0)	30,2 (±5,5)	p=0,811	29,0 (±4,3)	30,2 (±5,0)	p=0,242
HAS	15 (33,3%)	15 (20,3%)	p=0,112	9 (40,9%)	23 (23,0%)	p=0,084
Dislipidemia	10 (23,3%)	15 (21,7%)	p=0,851	5 (22,7%)	19 (20,2%)	p=0,793
Tabagismo	11 (26,8%)	15 (20,5%)	p=0,443	3 (15,0%)	23 (23,7%)	p=0,394

Tabela 6: MAPA e eventos renais.

	Albuminúria (n=19)			Queda TFG (n=25)		
	Sem evento	Com evento	P	Sem evento	Com evento	P
PAM 24h	91,1±7,9	88,3 ±7,8	p=0,150	90,4 ±8,0	93,2 ±8,6	p=0,117
PAS 24h	123,3±10,3	116,9 ±12,4	p=0,017	122,5 ±11,3	123,3 ±12,3	p=0,754
PAD 24h	74,5±7,8	73,3 ±6,6	p=0,503	73,8 ±7,4	77,4 ±8,2	p=0,033
PAM vigília	93,7±7,9	90,6 ±8,8	p=0,121	92,9 ±8,0	95,6 ±9,0	p=0,148
PAS vigília	125,9±10,5	119,2 ±13,7	p=0,015	125,1 ±11,3	125,2 ±13,0	p=0,971
PAD vigília	77,5±7,8	75,7 ±7,7	p=0,348	76,8 ±7,6	79,8 ±8,3	p=0,084
PAM sono	84,1±9,9	82,1 ±7,5	p=0,416	83,5 ±10,2	86,7 ±8,7	p=0,146
PAS sono	116,9±12,4	109,6 ±14,5	p=0,021	115,9 ±14,4	117,6 ±12,1	p=0,591
PAD sono	67,2±9,4	67,4 ±6,1	p=0,925	66,6 ±9,1	70,3 ±8,8	p=0,067
FC vigília	82,9 ±11,1	92,5 ±8,9	p=0,004	83,1 ±12,1	90,4 ±8,6	p=0,007
FC sono	72,0 ±11,9	81,3 ±8,2	p=0,008	72,8 ±11,9	80,4 ±10,4	p=0,006
FC 24h	79,8 ±11,3	88,8 ±8,3	p=0,007	80,0 ±11,8	87,0±8,6	p=0,009

Tabela 7: Desfechos oculares e MAPA

	Retinopatia			Fotocoagulação		
	Sem evento	Com evento	P	Sem evento	Com evento	P
PAM 24h	90,2 ±7,3	92,4 ±9,6	p=0,138	90,5 ±7,7	93,1 ±10,4	p=0,168
PAS 24h	122,0 ±10,5	124,4 ±13,3	p=0,231	122,3 ±10,9	124,5 ±14,1	p=0,270
PAD 24h	73,7 ±7,0	76,0 ±8,7	p=0,094	74,0 ±7,2	76,8 ±9,6	p=0,120
PAM vigília	92,7 ±7,5	94,8 ±9,5	p=0,171	93,0 ±7,6	95,1 ±10,7	p=0,288

PAS vigília	124,5±10,7	127,0 ±13,5	p=0,231	125,0 ±11,1	126,0 ±14,2	p=0,704
PAD vigília	76,7 ±7,4	78,6 ±8,4	p=0,172	77,0 ±7,4	78,8 ±9,7	p=0,323
PAM sono	83,1 ±9,4	86,1±11,0	p=0,102	83,4 ±9,6	88,4 ±11,1	p=0,026
PAS sono	115,3 ±13,4	118,5 ±15,0	p=0,214	115,5 ±13,7	120,4 ±15,2	p=0,135
PAD sono	66,4 ±8,6	69,3 ±9,8	p=0,077	66,5 ±8,5	72,1 ±10,7	p=0,007
FC vigília	85,0 ±12,5	83,6 ±10,2	p=0,855	84,1 ±12,5	87,25 ±8,7	p=0,307
FC sono	74,2 ±12,5	74,8 ±11,1	p=0,312	72,6 ±12,5	79,0 ±9,4	p=0,037
FC 24h	81,6 (12,3)	81,0 ±10,0	p=0,763	80,5 ±12,4	84,5 ±8,1	p=0,098

Tabela 8: Desfechos cardiovasculares e de mortalidade com MAPA

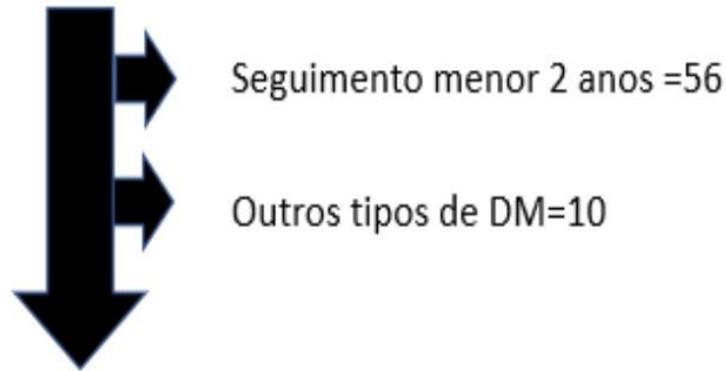
	Desfechos CV			Mortalidade geral		
	Sem evento	Com evento		Sem óbito	Com óbito	
PAM 24h	90,6 ±7,9	95,2 ±9,9	p=0,084	90,6 ±8,0	97,1 ±9,3	p=0,037
PAS 24h	122,2 ±11,1	129,1±14,5	p=0,056	122,4±10,9	130,0 ±19,3	p=0,086
PAD 24h	74,3 ±7,6	75,6 ±7,9	p=0,584	74,1±7,6	80,1 ±5,1	p=0,042
PAM vigília	93,0 (±8,0)	98,3 (±9,4)	p=0,048	93,0 ±8,0	99,9 ±9,1	p=0,031
PAS vigília	124,7 ±11,4	131,8 ±13,5	p=0,052	124,9 ±11,2	131,7 ±18,8	p=0,134
PAD vigília	77,2 ±7,8	78,2 ±7,5	p=0,693	77,0 ±7,8	82,7 ±5,8	p=0,058
PAM sono	83,7 ±9,8	88,1 ±11,8	p=0,186	83,7±9,7	91,3 ±13,4	p=0,049
PAS sono	115,8 ±13,5	122,5 ±17,9	p=0,129	115,8±13,9	126,3 ±25,9	p=0,052
PAD sono	67,1 ±9,0	69,6 ±8,9	p=0,393	67,0±9,1	72,7 ±6,5	p=0,105
FC vigília	84,4 ±11,9	85,3 ±11,5	p=0,77	82,3 ±11,8	89,1 ±11,5	p=0,291
FC sono	73,8 ±12,1	77,7 ±10,9	p=0,22	73,9 (±12,0)	81,7 (±10,6)	p=0,10
FC 24h	81,4 ±11,5	81,3 ±12,3	p=0,98	81,2 (±11,6)	85,0 (±11,1)	p=0,434

Tabela 9– Ausência de descenso noturno sistólico e diastólico e desfechos

	Descenso sistólico (n=88)	Descenso diastólico (n=53)
Retinopatia	28 (40,6%) p=0,435	20 (52,6%) p=0,020
Fototerapia	18 (25%) p=0,027	13 (32,5%) p=0,006
Albuminúria	12 (19,7%) p=0,586	11 (31,4%) p=0,010
Início IECA/BRA	14 (24,6%) p=0,575	12 (32,4%) p=0,325
Queda TFG	16 (18,6%) p=0,664	10 (19,2%) p=0,680
Diálise	6 (7%) p=0,803	5 (9,8%) p=0,239
DREF	6 (7%) p=0,825	5 (9,8%) p=0,247
Evento CV	6 (6,8%) p=0,530	5 (9,4%) p=0,602
Óbito	3 (2,2%) p=0,489	2 (3,8%) p=0,805

Figuras:

Coorte inicial: 210 pacientes



Pacientes analisados: 144

Figura 1: Fluxograma de inclusão dos pacientes.

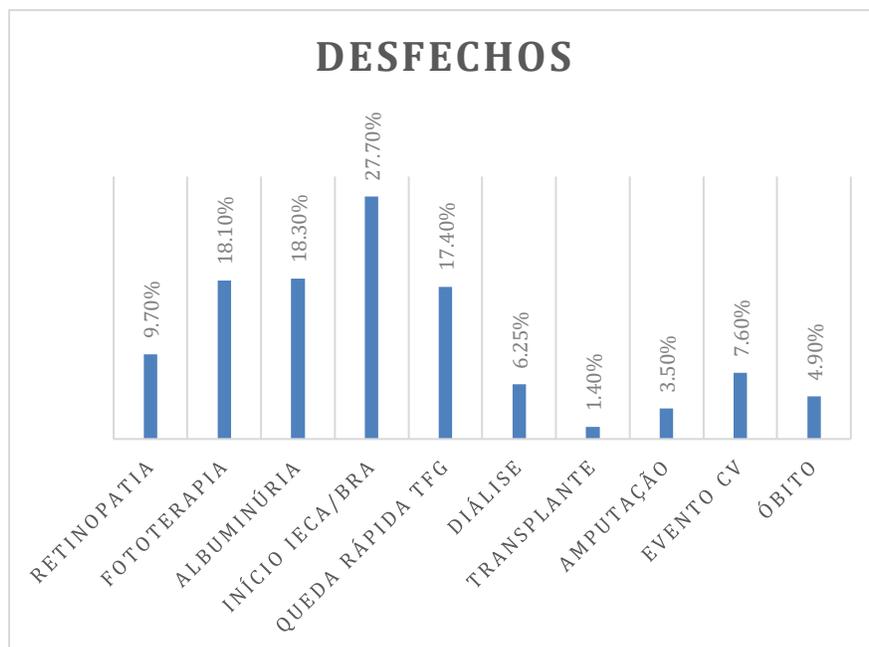


Figura 2: Desfechos durante período de seguimento

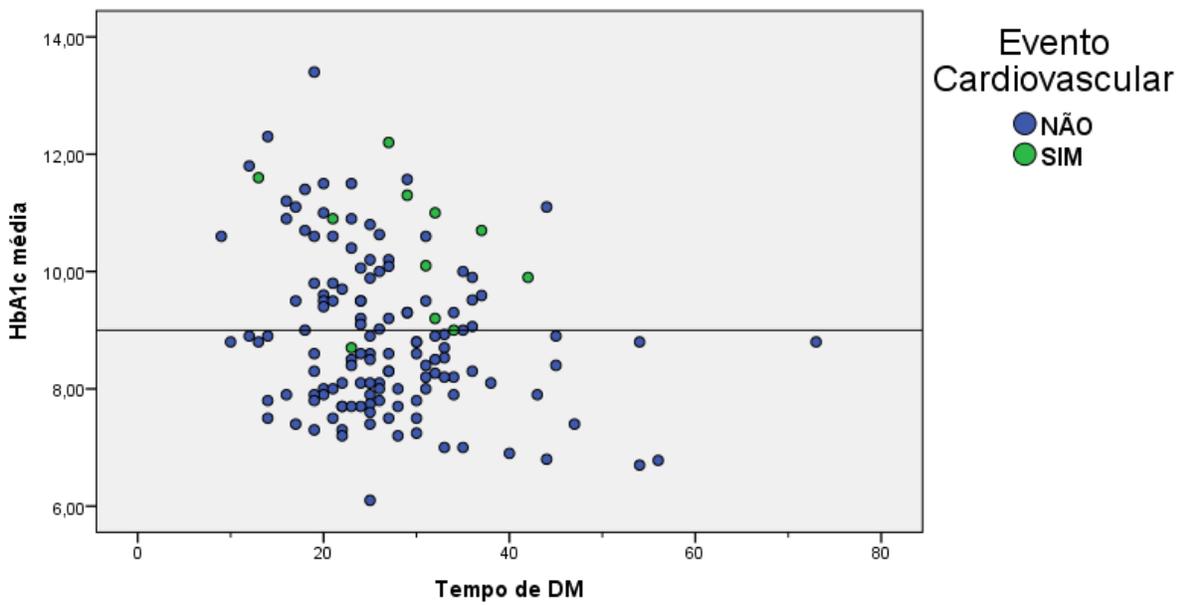


Figura 3: Níveis médios de HbA1c e eventos cardiovasculares ao longo do tempo de doença.

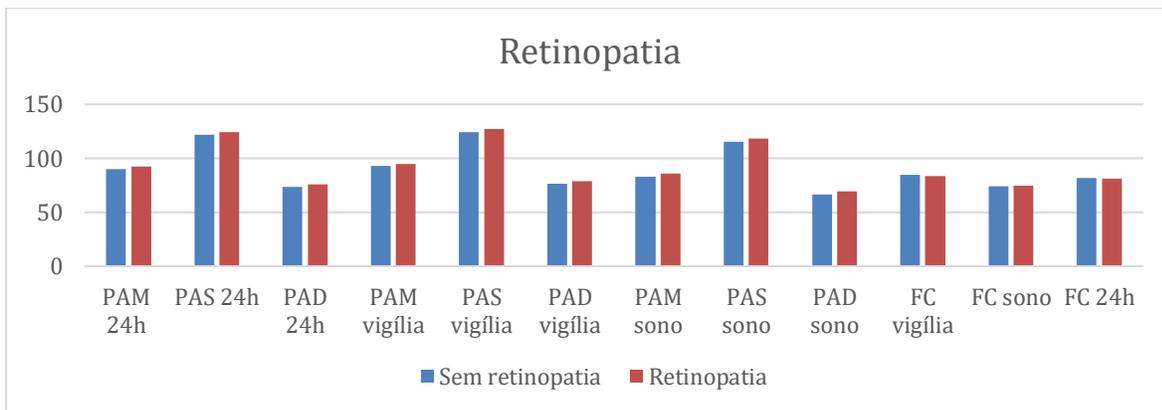


Figura 4: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e retinopatia.

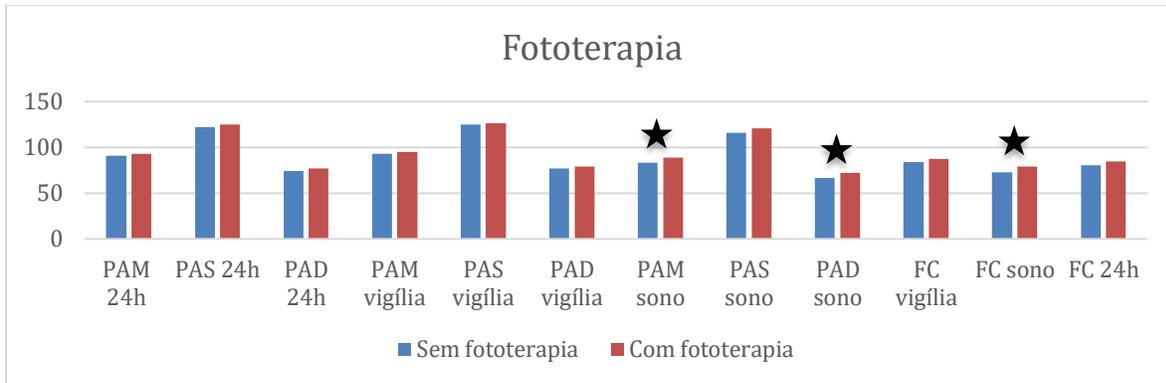


Figura 5: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e fototerapia.

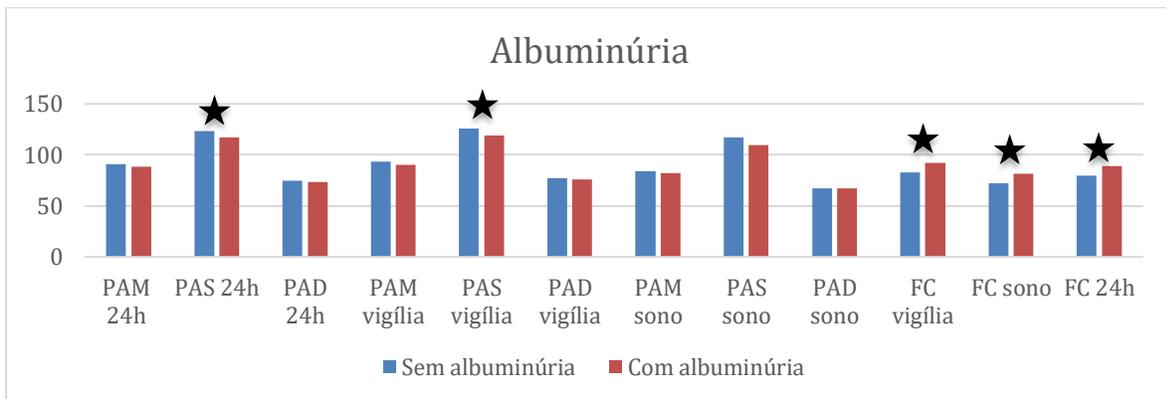


Figura 6: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e albuminúria.

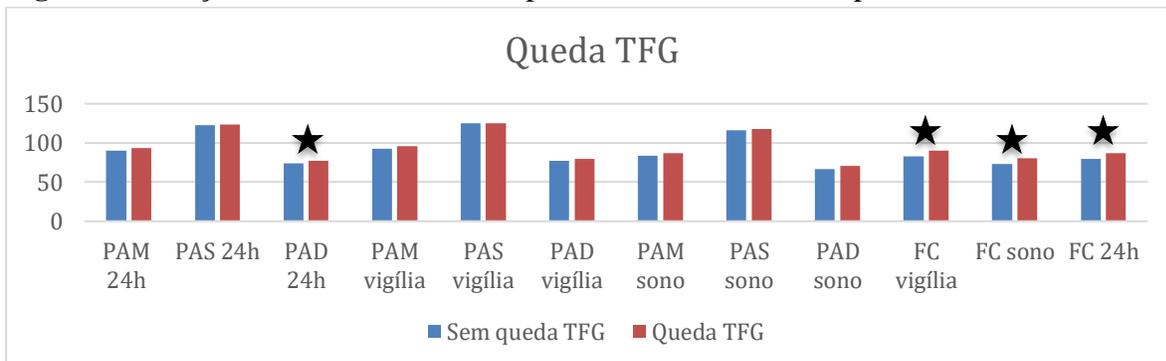


Figura 7: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e queda TFG.

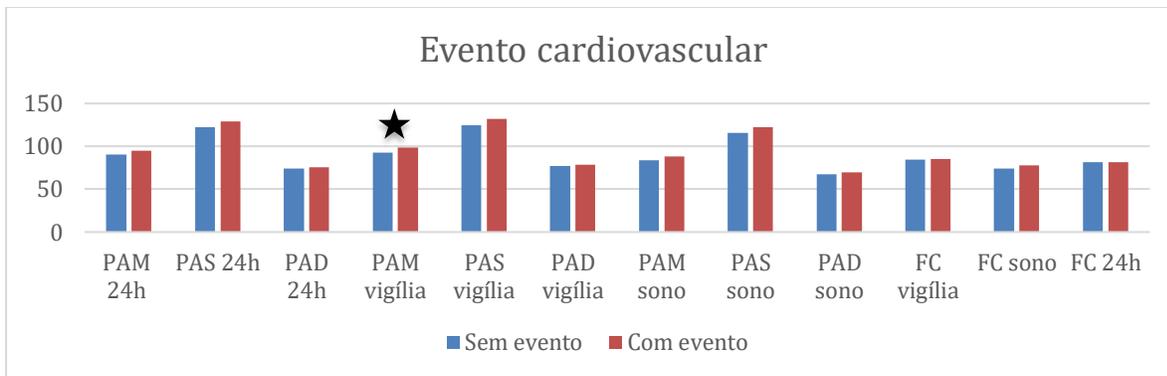


Figura 8: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e eventos CV.

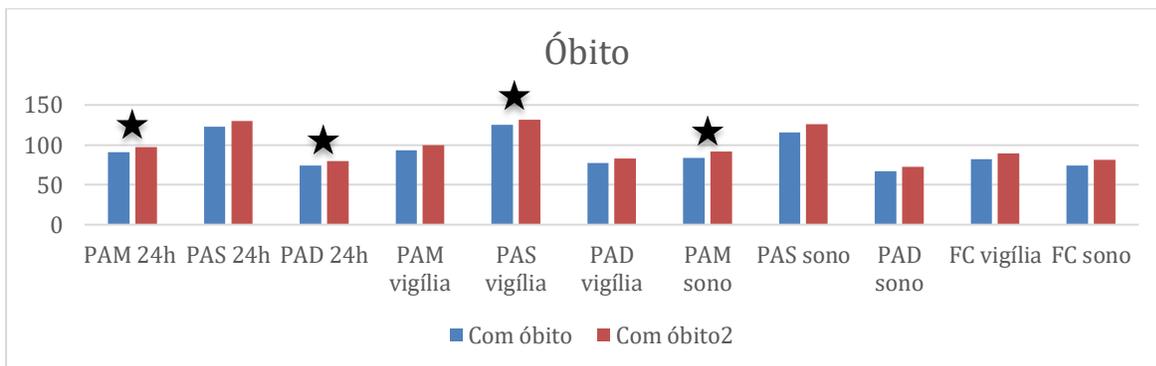


Figura 9: Relação de valores médios de pressão arterial avaliadas pelo MAPA e óbito.