

DIABETES E LESÃO CARDIOVASCULAR - UMA CONSEQUÊNCIA INEXORÁVEL

DIABETES AND CARDIOVASCULAR INJURY – AN INEXORABLE CONSEQUENCE

RESUMO

A doença cardiovascular do paciente com diabetes possui múltiplos mecanismos. As manifestações clínicas são variadas, sendo particularmente prevalentes a doença macro e microvascular, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal crônica. Os mecanismos manifestam-se de maneira gradual e diversificada, dependendo do grau de controle glicêmico e de outros fatores de risco associados. A disfunção autonômica, alterações metabólicas glicêmicas e lipídicas, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, disfunção endotelial, comprometimento energético, hipertensão arterial, obesidade e aumento da atividade inflamatória e pró-trombótica têm sido descritos e parecem relacionados ao fenótipo clínico da doença. Uma vez que complicações como doença coronariana, insuficiência cardíaca e renal sejam diagnosticadas, o prognóstico da doença torna-se mais crítico, apesar do notável avanço terapêutico.

Descritores: Dislipidemia; Hipertensão arterial; Disfunção autonômica; Doença macro e microvascular; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

The cardiovascular disease in diabetics has multiple mechanisms. The clinical manifestations are diverse, with macro and microvascular disease, heart failure and chronic kidney failure being particularly prevalent. The mechanisms appear gradually and are diverse in form, depending on the degree of glycemic control and other associated risk factors. Autonomic dysfunction, glucose and lipid metabolic abnormalities, renin angiotensin system activation, endothelial dysfunction, energetic impairment, arterial hypertension, obesity and increased inflammatory and prothrombotic activity have been described and appear to be related to the clinical phenotype of the disease. When complications such as coronary heart disease, heart failure or kidney failure are diagnosed, the prognosis of the disease becomes more critical, in spite of notable therapeutic advances.

Keywords: Dyslipidemia; Arterial hypertension; Autonomic dysfunction; Macro- and microvascular disease; Heart failure.

Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca¹
Rui Manuel dos Santos
Póvoa¹

1. Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
Universidade Federal de São Paulo.
Rua Loeffgren 1350, Vila Clementino,
São Paulo, SP, 04040-00.
fah.fonseca@unifesp.br

Recebido em 09/02/2018,
Aceito em 04/04/2018

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1 em cada 10 indivíduos em todo o mundo é portador de diabetes, responsável por altas taxas de complicações prematuras da doença cardiovascular.¹

Em países ricos como os EUA, estima-se que 20% do total de gastos com a saúde decorram do tratamento de pacientes com complicações relacionadas ao diabetes.² Para os países emergentes, pelo menos 5% do total de gastos com a saúde estão associados ao tratamento de pacientes com diabetes.³ Estes gastos decorrem principalmente de complicações macrovasculares, como doença coronariana, vascular periférica e cerebrovascular.^{4,5} Associado ou não a estas complicações macrovasculares, a insuficiência cardíaca constitui outra manifestação da doença cardiovascular altamente prevalente nestes pacientes.^{6,7}

Os mecanismos da doença cardiovascular são múltiplos e não decorrem apenas da elevação da glicemia, tornando o controle da doença cardiovascular um grande desafio face a variabilidade das alterações metabólicas e estágio da doença.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Tem sido reconhecido que os defeitos atrelados à elevação glicêmica estão presentes mesmo antes de critérios diagnósticos de diabetes, envolvendo a menor sensibilidade à insulina e progressiva falência de células beta pancreáticas.⁸ Mais recentemente, múltiplos defeitos também têm sido descritos, como a redução do *glucagon like peptide 1* (GLP-1), aumento da produção hepática de glicose, aumento da secreção de glucagon pela células alfa-pancreáticas,

aumento da lipólise, comprometimento de neurotransmissores, aumento de reabsorção renal de glicose e redução dos níveis de adiponectina.⁹⁻¹¹

Em paralelo, elevação da pressão arterial, obesidade, aumento de marcadores inflamatórios e da trombose, disfunção endotelial, dislipidemia, neuropatia autonômica, comprometimento energético do coração, alterações da complacência vascular e miocárdica estão presentes em muitos pacientes, associando-se à doença aterosclerótica coronariana e extra coronariana, insuficiência renal e insuficiência cardíaca.^{5,6,12,13} (Figura 1)

Hipertensão arterial

Existem múltiplos mecanismos relacionados ao aumento da pressão arterial em pacientes com diabetes, muitas vezes relacionado a progressivo comprometimento da função renal. Neste contexto, estão incluídos a inapropriada ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, aumento do tono simpático, aumento da expansão de volume com base na maior reabsorção renal de sódio, vasoconstrição periférica relacionada com aumento nos níveis circulantes de endotelina-1 e de espécies reativas de oxigênio, aumento de marcadores inflamatórios e de produtos finais da glicação, todos estes relacionados com disfunção endotelial e diminuição da complacência vascular.¹⁴⁻¹⁷

Obesidade e dislipidemia

Anormalidades lipídicas estão presentes em 85% dos pacientes com diabetes e parecem muito relacionadas com obesidade, hiperinsulinemia e menor sensibilidade periférica à insulina.^{18,19} Níveis de LDL-C em pacientes com diabetes são similares aos da população não diabética. Entretanto, este colesterol está habitualmente distribuído em maior número de partículas de LDL, as chamadas LDL pequenas e de maior densidade, relacionadas com maior risco cardiovascular.²⁰

Aumento de triglicérides constitui outra característica marcante do paciente com diabetes. De forma interessante, estudos de base genética mostraram que polimorfismos associados à elevação de triglicérides estão associados de maneira independente ao risco cardiovascular, muito possivelmente com base no excesso de partículas remanescentes ricas em triglicérides.²¹⁻²³

Níveis baixos de HDL-C constituem outra alteração lipídica marcante destes pacientes. Embora relacionados do ponto de vista epidemiológico com maior risco cardiovascular, estudos de polimorfismos genéticos relacionados com valores mais elevados de HDL-C e intervenções destinadas ao aumento nos níveis de HDL-C não trouxeram os benefícios esperados, sugerindo que a redução do HDL-C esteja associada a outros mecanismos de risco cardiovascular não eliminada apenas com o aumento *per se* de conteúdo de colesterol nesta lipoproteína.²⁴

Insuficiência cardíaca e doença renal crônica

A insuficiência cardíaca é causa mais frequente de internação hospitalar em pacientes com diabetes, particularmente entre aqueles em uso de insulina e portadores de nefropatia crônica, do que a decorrente de acidente vascular cerebral ou doença coronariana.^{6,25} Uma vez presente, a insuficiência cardíaca se associa a mortalidade 10 vezes maior do que a observada em pacientes com diabetes sem esta condição, com reduzida sobrevida em cinco anos.²⁶⁻²⁸

A presença de doença renal crônica adiciona outros mecanismos para agravamento da insuficiência cardíaca, como anemia, proteinúria, sobrecarga volumétrica, anormalidades do metabolismo mineral, aumento do estresse oxidativo e da inflamação.^{29,30} A disfunção ventricular está fortemente associada com a doença renal crônica. Aproximadamente 3/4 dos pacientes em doença renal avançada iniciando tratamento dialítico possuem hipertrofia ventricular esquerda, 1/3 possui cardiomegalia e 1/6 disfunção ventricular.³¹

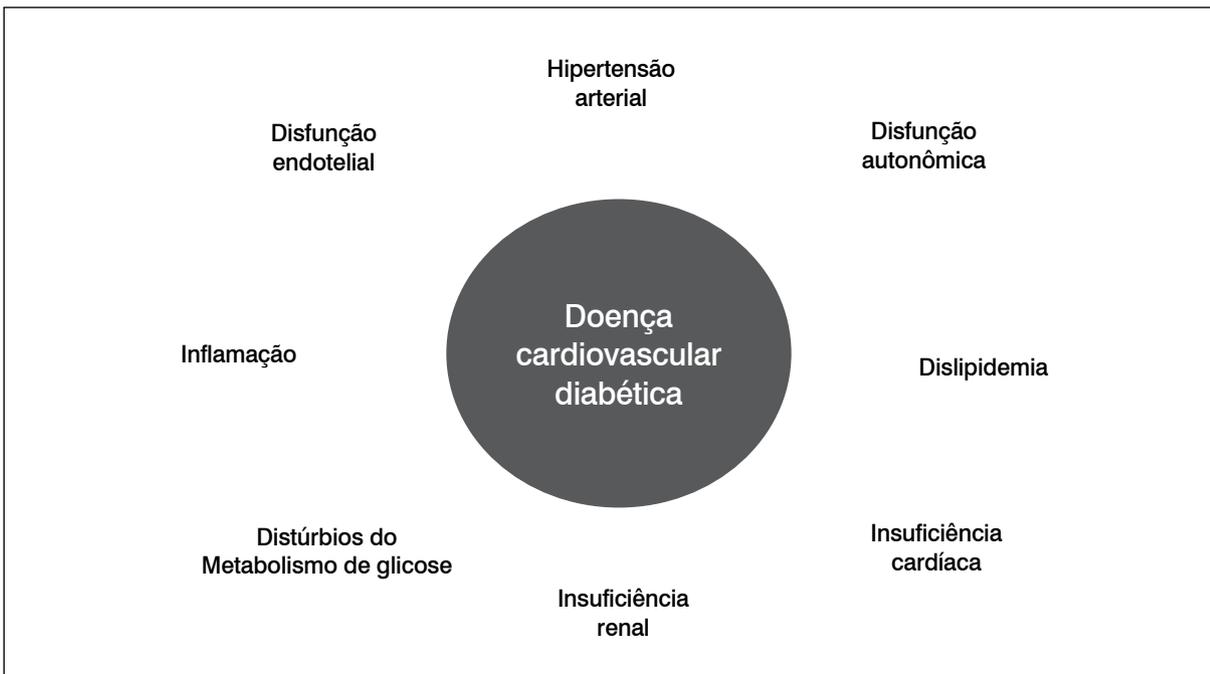


Figura 1. Principais manifestações clínicas da doença cardiovascular do paciente com diabetes e mecanismos relacionados.

Na doença renal crônica, a calcificação vascular e valvar é altamente prevalente, sendo preditores de mortalidade cardiovascular. Esta calcificação vascular se estabelece tanto na íntima como na camada média dos vasos e está relacionada com aumento no produto Ca x P (causado pela hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia).³²⁻³⁴

Microangiopatia e miocardiopatia

Classicamente a microangiopatia se refere à doença microvascular da retina, nefropatia e neuropatia. Entretanto, mais recentemente a doença microvascular tem sido ampliada também para a microangiopatia coronariana. A microangiopatia diabética é caracterizada por crescimento anormal, quebra da barreira endotelial, determinando alterações funcionais e edema de pequenos vasos, determinando comprometimento perfusional de forma independente à doença macrovascular aterosclerótica. A presença de produtos finais da glicação (AGES) que ocorrem devido a hiperglicemia sobre lípidos, lipoproteínas e aminoácidos, aumento no estresse oxidativo, maior expressão de receptores *Toll like* e de marcadores inflamatórios locais contribuem para o comprometimento funcional da microcirculação no coração.^{35,36}

O comprometimento da sinalização celular mediado pela insulina (tanto por sua deficiência como pela menor sensibilidade celular), determina comprometimento na produção de óxido nítrico, reduzindo o recrutamento capilar e determinando menor captação de glicose. Além disso, a ativação tecidual do sistema renina angiotensina, contribui para o espessamento cardíaco e progressiva disfunção ventricular.³⁷

Neuropatia autonômica cardíaca

Além de afetar o sistema gênito-urinário, gastrointestinal e ocular, a neuropatia autonômica também se manifesta na doença cardiovascular. Assim, além de gastroparesia, constipação ou diarreia, disfunção erétil, retenção ou incontinência urinária, a disfunção simpática e parassimpática também determina taquicardia, hipotensão postural e intolerância ao exercício.³⁸ A disfunção cardíaca autonômica atinge aproximadamente

1/3 dos indivíduos com diabetes tipo 2 e parece relacionada com alterações imune-inflamatórias, além de metabólicas.^{39,40} A primeira alteração decorre de comprometimento parassimpático (nervo vago), determinando maior tônus simpático, aumento das concentrações de norepinefrina, promovendo elevação da frequência cardíaca, maior gasto energético, comprometimento barorreflexo e menor variabilidade da frequência cardíaca. Com o tempo também ocorre comprometimento simpático. Todas estas alterações parecem associadas com o tempo de diabetes, controle glicêmico inadequado, incluindo hipoglicemia, e fatores de risco associados. Além de taquicardia e hipotensão postural, a disfunção autonômica se associa com maior taxa de complicações operatórias e de mortalidade, além de infarto do miocárdio silencioso.⁴¹⁻⁴⁴ A toxicidade do aumento do tônus simpático e maior exposição à catecolaminas, afeta o remodelamento ventricular, promove hipertrofia e contribui para a cardiomiopatia diabética.

CONCLUSÕES

Diabetes é uma condição associada à doença cardiovascular por múltiplos mecanismos, trazendo um grande desafio para a escolha terapêutica. A doença cardiovascular é progressiva, mas seus mecanismos se modificam com o tempo e o tratamento deve ser individualizado de acordo com a presença de complicações como a insuficiência cardíaca, insuficiência renal e a doença macro e microvascular. Associado a este processo, inflamação e disfunção autonômica, associadas com as alterações metabólicas glicêmicas, lipídicas ou decorrentes de hipertensão arterial, trazem grande complexidade e muitas vezes necessidade de ajustes por equipe multiprofissional.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2016. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2016.
2. Dall TM, Yang W, Halder P, Pang B, Massoudi M, Wintfeld N, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3172-9.
3. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(3):293-301.
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
5. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):33-50.
6. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
7. Jorsal A, Wiggers H, McMurray JJV. Heart Failure Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Heart Failure in Diabetes *Mellitus*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):117-35.
8. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes *mellitus*. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94.
9. Dagogo-Jack S, Askari H, Tykodi G. Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2031-6.
10. Kanat M, DeFronzo R, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(12):1207-22.
11. Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE, et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes*. 2008;57(4):980-6.
12. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, McEvoy JW, et al. Diabetes *mellitus*, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374-82.
13. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, et al. Diabetes *mellitus* is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(4):330-6.
14. Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-84.

15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
16. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28-41.
17. Dojki FK, Bakris GL. Blood Pressure Control and Cardiovascular/Renal Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):175-84.
18. Doucet J, Le Floch JP, Bauduceau B, Verry C; SFD/SFGG Inter-group. GERODIAB: glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab*. 2012;38(6):523-30.
19. Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47(1):153-73.
20. Malave H, Castro M, Burkle J, Voros S, Dayspring T, Honigberg R, et al. Evaluation of low-density lipoprotein particle number distribution in patients with type 2 diabetes *mellitus* with low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl and non-high-density lipoprotein cholesterol <80 mg/dl. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):662-5.
21. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345-52.
22. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.
23. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*. 2008;322(5908):1702-5.
24. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-42.
25. Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):497-503.
26. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
27. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al. Association between diabetes *mellitus* and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):194-202.
28. Jorsal A, Wiggers H, McMurray JJV. Heart Failure Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Heart Failure in Diabetes *Mellitus*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):117-35.
29. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398.
30. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
31. Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing Diabetes and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):237-57.
32. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208-18.
33. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2131-8.
34. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):770-9.
35. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7.
36. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1387-93.
37. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61(1):21-8.
38. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes *mellitus*. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7):405-16.
39. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res ver*. 2011;27(7):639-53.
40. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
41. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1489-506.
42. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):463-78.
43. Hirabara SM, Silveira LR, Alberici LC, Leandro CV, Lambertucci RH, Polimeno GC, et al. Acute effect of fatty acids on metabolism and mitochondrial coupling in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1757(1):57-66.
44. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009;58(2):360-6.