



Universidade Federal do Maranhão  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto  
Mestrado Acadêmico



**ANÁLISE DE MARCADORES PRECOSES DE DOENÇA  
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO  
1 NO MARANHÃO**

**ROBERTA MARIA DUAILIBE FERREIRA REIS**

São Luís - MA  
2020

**ROBERTA MARIA DUAILIBE FERREIRA REIS**

**ANÁLISE DE MARCADORES PRECOSES DE DOENÇA  
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO  
1 NO MARANHÃO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto.

**Área de concentração:** Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

**Linha de Pesquisa:** Alterações endócrinas.

**Orientador:** Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria.

**Co-orientador:** Prof. Dr. Marcelo Magalhães Silva

**Coordenadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís - MA

2020

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

REIS, ROBERTA MARIA DUAILIBE FERREIRA.

ANÁLISE DE MARCADORES PRECOSES DE DOENÇA CARDIOVASCULAR  
EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 NO MARANHÃO / ROBERTA  
MARIA DUAILIBE FERREIRA REIS, ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA  
AZULAY. - 2020.

66 f.

Coorientador(a): MARCELO MAGALHÃES SILVA.

Orientador(a): MANUEL DOS SANTOS FARIA.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
UFMA, 2020.

1. DIABETES TIPO 1. 2. DOENÇA CARDIOVASCULAR. 3.  
DOPPLER DE CARÓTIDAS. 4. ESCORE DE CÁLCIO. 5. ÍNDICE  
TORNOZELO BRAQUIAL. I. AZULAY, ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA.  
II. FARIA, MANUEL DOS SANTOS. III. SILVA, MARCELO  
MAGALHÃES. IV. Título.

# **ANÁLISE DE MARCADORES PRECOCES DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 NO MARANHÃO.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou a candidata aprovada em: 31 / 01 / 2020.

---

**Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria** (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Marcelo Magalhães Silva** (Co-orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr<sup>a</sup>. Luciane Maria Oliveira Brito** (Examinadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Jacqueline Silva Ribeiro** (Examinadora)  
Universidade CEUMA

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Jacira do Nascimento Serra** (Examinadora)  
Universidade Federal do Maranhão

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por guiar a minha vida.

A minha família, em especial meu marido, minha filha e meus pais que souberam entender a minha ausência e me ajudaram em todas as dificuldades. Aos meus irmãos, por todo apoio e incentivo.

A Coordenadora do Serviço de Endocrinologia, Dra. Rossana Santiago de Sousa Azulay, que sempre me inspira e incentiva. Um grande exemplo. Ao Dr Manuel dos Santos Faria, meu professor e orientador pelo seu compromisso na minha formação técnica, ética e humanística. E, ao meu co-orientador, Prof, Dr. Marcelo Magalhães Silva, que esteve disponível para me ajudar durante todo o trabalho.

A equipe executora do projeto que muito me ajudou na realização dos exames, como o Dr. Carlos Alberto Lopes Azulay Junior, Dr. Paulo César Dias Ferraz, Dr. Joel Nicolau Nogueira Nunes Júnior, Dr. Fernando Cleydson Lima Paiva, Maria Jozélia Diniz Moraes e Maria de Fátima Costa Rocha.

Aos médicos assistentes, residentes, enfermeiras, técnicos de enfermagem e auxiliares administrativos do Serviço de Endocrinologia.

A toda equipe do CEPEC, aos profissionais do setor de radiologia, aos funcionários do laboratório INLAB, agradeço às contribuições e colaboração.

Aos colegas de Mestrado com quem compartilhei momentos de alegria, dúvidas, estresse e brincadeiras, juntos superamos as dificuldades no caminho, sempre na certeza de poder contar com a ajuda uns dos outros.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, representado pela Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pelos momentos partilhados e toda a assistência prestada, e a todos os professores e funcionários que fizeram parte deste caminhar.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) tem risco até quatro vezes maior de desenvolver doença cardiovascular (DCV), que é a principal causa de morte nessa população. O objetivo do estudo foi identificar e comparar os marcadores precoces de DCV em portadores de DM1 no estado do Maranhão no período de Agosto de 2018 a Outubro de 2019 e relacioná-los com os fatores de risco para DCV, complicações microvasculares e valores de peptídeo C. **METODOLOGIA:** Os pacientes foram submetidos a inquérito clínico-demográfico, exames laboratoriais e cardiovasculares - índice tornozelo Braquial (ITB), eletrocardiograma (ECG), escore de cálcio (EC) e doppler de carótidas. **RESULTADOS:** Avaliamos 83 pacientes com DM1 com média de 28 anos de idade e 14 anos de duração do DM1. A prevalência de alterações nos marcadores precoces de DCV foi: PCRus 54,89%, ITB 21,68%, ECG 12,05%, EC 6,02% e Doppler de carótidas 4,81%. Houve concordância significativa entre o EC e doppler de carótidas e estes se correlacionaram com fatores de riscos da DCV. **CONCLUSÃO:** O ITB foi útil na identificação precoce da DCV em pacientes jovens assintomáticos com DM1 e com pouco tempo de doença. Apesar do EC e doppler de carótidas serem exames não invasivos, o doppler de carótidas tem melhor custo benefício, e ambos tem limitações no rastreamento de DCV em pacientes jovens com pouco tempo de duração do DM1. A PCRus foi o exame com maior prevalência de alterações, porém com evidência limitada na identificação da doença subclínica no DM1. O ECG não foi útil na detecção precoce de DCV nessa população.

**Palavras-chave:** Diabetes tipo 1; Doença cardiovascular; Escore de cálcio; Doppler carótidas; Índice tornozelo braquial.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Patients with type 1 diabetes (DM1) have a risk of up to four times higher risk of developing cardiovascular disease (CVD), which is the leading cause of death in this population. The aim of this study was to identify and compare early CVD markers in patients with DM1 in the state of Maranhão from August 2018 to October 2019 and relate them to risk factors for CVD, microvascular complications and c peptide values. **METHODOLOGY:** Patients underwent a clinical-demographic survey, laboratory and cardiovascular tests - Brachial ankle index (ITB), electrocardiogram (ECG), calcium score (EC) and carotid doppler. **RESULTS:** We evaluated 83 patients with DM1 with a mean of 28 years of age and 14 years of duration of DM1. The prevalence of changes in early CVD markers was: PCRus 54.89%, ITB 21.68%, ECG 12.05%, EC 6.02% and Carotid Doppler 4.81%. There was significant agreement between EC and carotid doppler and these correlated with risk factors of CVD. **CONCLUSION:** ITB was useful in early identification of CVD in asymptomatic young patients with DM1 and with little disease time. Although EC and carotid doppler are noninvasive tests, carotid doppler has a better cost benefit, and both have limitations in cvD screening in young patients with little duration of DM1. PCRus was the test with the highest prevalence of alterations, but with limited evidence in the identification of subclinical disease in DM1. ECG was not useful in early detection of CVD in this population.

**Keywords:** Type 1 diabetes; Cardiovascular disease; Calcium score; Carotid Doppler; Brachial ankle index.

## LISTA DE FIGURAS

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínico laboratoriais de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	27
Tabela 2. Características sociodemográficas e clínico laboratoriais de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	27
Tabela 3. Marcadores precoces de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	28
Tabela 4. Avaliação da concordância entre os Marcadores precoces de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	29
Tabela 5. Associação das características sociodemográficas, clínicas e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	30
Tabela 6. Associação das características sociodemográficas, clínicas e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	31
Tabela 7. Associação das variáveis laboratoriais e marcadores precoces de doença cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	32
Tabela 8. Associação das variáveis laboratoriais e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83) .....	33



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>Anti-GAD</b>	Anticorpo contra descarboxilase do ácido glutâmico
<b>Anti-IA2</b>	Anticorpo contra tirosina fosfatase
<b>Anti-Znt8</b>	Anticorpo contra transportador de zinco
<b>CMIT</b>	Camada médio intimal
<b>DAC</b>	Doença aterosclerótica coronariana
<b>DAOP</b>	Doença arterial obstrutiva periférica
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DM1</b>	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
<b>DM1A</b>	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1 auto-imune
<b>DM1B</b>	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2 idiopático
<b>DM2</b>	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
<b>DRD</b>	Doença Renal Diabética
<b>EUA</b>	Excreção urinária de albumina
<b>EC</b>	Escore de cálcio
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>Hb1ac</b>	Hemoglobina glicada
<b>HU-UFMA</b>	Hospital Universitário Presidente Dutra
<b>IAM</b>	Infarto agudo do miocárdio
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>ITB</b>	Índice tornozelo braquial
<b>ND</b>	Neuropatia diabética
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PCRus</b>	Proteína C reativa ultrasensível
<b>RCV</b>	Risco cardiovascular
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	12
<b>2.1 Epidemiologia do diabetes tipo 1</b> .....	12
<b>2.2 Fatores de risco</b> .....	12
<b>2.3 Fisiopatologia DM1</b> .....	12
<b>2.4 Aspectos Genéticos</b> .....	13
<b>2.5 Aspectos Imunes (Imunopatogênese)</b> .....	13
<b>2.6 Diabetes e Complicações crônicas</b> .....	14
2.6.1 Complicações microvasculares .....	14
2.6.1.1 <i>Doença renal diabética (DRD)</i> .....	14
2.6.1.2 <i>Retinopatia diabética</i> .....	15
2.6.1.3 <i>Neuropatia diabética (ND)</i> .....	16
2.6.2. Complicações macrovasculares .....	16
<b>2.7 Fatores de risco para DCV e DM1</b> .....	16
2.7.1 Fisiopatologia .....	17
2.7.2 Diagnóstico da doença aterosclerótica subclínica .....	17
2.7.2.1 <i>Doppler de carótidas</i> .....	17
2.7.2.2 <i>Escore de Cálcio Coronariano</i> .....	18
2.7.2.3 <i>Índice Tornozelo Braquial</i> .....	19
2.7.2.4 <i>Proteína C reativa ultrasensível</i> .....	20
2.7.2.4 <i>Eletrocardiograma (ECG)</i> .....	20
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	22
<b>3.1 Geral</b> .....	22
<b>3.2 Específicos</b> .....	22
<b>5 RESULTADO</b> .....	23

<b>5.1 Artigo:</b> Avaliação dos marcadores precoces de doença cardiovascular em Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 no maranhão .....	23
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42
<b>APÊNDICES</b> .....	43
<b>ANEXO</b> .....	49

# 1 INTRODUÇÃO

*Diabetes mellitus* é um grupo complexo e heterogêneo de doenças metabólicas que são caracterizadas por hiperglicemia (BLUESTONE; HEROLD; EISENBARTH, 2010). O diabetes tipo 1 (DM1) ocorre predominantemente em pessoas jovens e geralmente é precipitado por uma destruição imuno-associada das células beta pancreáticas produtoras de insulina, levando a deficiência de insulina e uma necessidade absoluta de substituição de insulina exógena, estando associado a um aumento do risco de complicações crônicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovasculares (BLUESTONE; HEROLD; EISENBARTH, 2010; DAHL-JORGENSEN; LARSEN; HANSSSEN, 2005).

Para estimar a reserva de secreção endógena de insulina utiliza-se o peptídeo C – um exame laboratorial – que consiste em uma cadeia de aminoácidos secretada pelo pâncreas de maneira equimolar a insulina e com maior meia vida e a sua medida sérica é um exame útil na avaliação da reserva das células beta pancreáticas (JONES; HATTERSLEY, 2013). Ele é importante na prática clínica para diferenciar DM1 e Diabetes tipo 2 (DM2), e estudo mostra que valores de peptídeo C em jejum  $> 0,75$  ng/ml torna improvável o diagnóstico de DM1 (JONES; HATTERSLEY, 2013). Dados recentes demonstram que pacientes com DM1 podem ser microsecretores de insulina, consistente com a presença de células beta ainda funcionantes, escapando do ataque imunológico ou passando por regeneração (ORAM et al., 2014). A presença de peptídeo C detectável pode estar associada a menor risco de complicações microvasculares (LANCHIN; MCGEE; PALMER, 2014).

Dahl-Jorgensen, Larsen e Hanssen, demonstraram que as taxas de morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV) apresentam um aumento de duas a quatro vezes em pacientes com DM1, valores comparáveis ao da hipercolesterolemia familiar. O desenvolvimento de DM1 antes dos 10 anos de idade está associado a um risco 30 vezes maior de DCV no início da vida adulta e mulheres com DM1 antes de 10 anos de idade têm um risco 90 vezes maior de infarto agudo do miocárdio (IAM) no mesmo período (WISSLER; STRONG, 1998). Embora essas complicações ocorram geralmente na vida adulta, estudos de autópsia tem demonstrado que o processo aterosclerótico começa na infância e se torna mais acelerado na presença de outros fatores de risco (MALCOM; OALMANN; STRONG, 1997; WISSLER; STRONG, 1998). A fisiopatologia da DCV em indivíduos com DM1 é complexa e incompletamente compreendida com envolvimento de

vários fatores tais como inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo (LOVSHIN et al., 2018; KUPFER et al., 2017).

Portadores de DM1 e que já apresentam complicações microvasculares parecem estar em alto risco de desenvolver DCV. No diabetes, os sintomas de DCV podem ser atípicos ou silenciosos, e a primeira manifestação da aterosclerose pode ser morte súbita. Torna-se então de fundamental importância a identificação precoce da aterosclerose subclínica, embora esta seja atualmente desafiadora, e ainda carente de evidências no DM1 (TRUONG; MAAHS; DANIELS, 2012).

Identificar precocemente os marcadores de doença cardiovascular nos pacientes com DM1 e correlacionar com fatores de risco pode permitir a identificação de subgrupos com maior risco de evolução destas complicações, visando um tratamento precoce e redução da morbimortalidade desta população. Além disso, comparar métodos de avaliação diagnóstica diferentes pode ser útil na identificação de qual o melhor método de avaliação da DCV nessa população com DM1.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Epidemiologia do diabetes tipo 1**

O DM1 é responsável por 5 a 10% dos casos de diabetes no mundo. Essa incidência varia de acordo com a região geográfica, gênero, história familiar e etnia (DAHLQUIST; NYSTROM; PATTERSON, 2001). Observa-se alta incidência do DM1 em países como a Finlândia (57,2/1000mil habitantes) e em população não europeia essa incidência tende a ser mais baixa (DAHLQUIST; NYSTROM; PATTERSON, 2001).

No Brasil, há poucos estudos que avaliam a prevalência e incidência do DM1. Na maioria deles, realizados na região Sudeste a incidência por ano foi de 7,6 a 12,8/100.000mil/habitantes (GOMES; NEGRATO; PEDROSA, 2019).

### **2.2 Fatores de risco**

A etiologia do DM1 é multifatorial, com a contribuição de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição a um ou mais agentes ambientais parece desencadear uma resposta imune que, em última análise, provoca a destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina (OLIVEIRA; MONTENEGRO JUNIOR; VENCIO, 2017). A grande maioria dos casos de DM1 é devido a destruição auto-imune das células beta pancreáticas – DM1A. - Uma pequena parte dos casos de DM1 tem sua etiologia não conhecida sendo definida como idiopática – DM1B (BANDEIRA, 2019).

### **2.3 Fisiopatologia DM1**

O DM1 é resultante da sinergia de fatores genéticos, ambientais e imunológicos culminando na destruição das células  $\beta$ . Há um modelo para a história natural da evolução

DM1, sugerindo estágios diferentes, onde indivíduos geneticamente suscetíveis são expostos a um gatilho ambiental, que induz a autoimunidade levando inicialmente a perda da secreção de insulina estimulada pela glicose e evoluindo posteriormente para poucas células beta remanescentes, e finalizando com perda completa das células beta (BANDEIRA, 2019).

## 2.4 Aspectos Genéticos

O DM1A é uma doença poligênica e vários genes (aproximadamente 50) podem estar relacionados a susceptibilidade a doença (GOMES; NEGRATO; PEDROSA, 2019). O sistema HLA, que faz parte do sistema de maior histocompatibilidade (MHC), tem participação direta ou indireta na resposta imune adaptativa e na predisposição genética a várias doenças autoimunes como o DM1 (GOMES; NEGRATO; PEDROSA, 2019). O DM1A está claramente associado a alguns haplótipos predisponentes (HLA de Classe II *DRB1 \* 0301-DQB1 \* 0201 (DR3-DQ2)* e *DRB1 \* 0401 -DQB1 \* 0302 (DR4-DQ8)*), somente em torno de 5% das pessoas com esses haplótipos desenvolvem a doença. A maioria dos casos de DM1A acontecem em indivíduos que não tem história familiar. No entanto, os indivíduos que possuem parentes com DM1A tem de 10 a 100 vezes mais chance de desenvolver a doença do que a população geral, onde esse risco é de 0,4%. Em filhos de mães com DM1A o risco é por volta de 2%, em filhos de pais com DM1A 7% e de 50 a 70% em gêmeos monozigóticos (BANDEIRA, 2019).

## 2.5 Aspectos Imunes (Imunopatogênese)

As alterações fisiopatológicas iniciais se dão com a produção de autoanticorpos contra a insulina, a descarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD), a tirosina fosfatase (anticorpos anti-IA2) ou contra o transportador de Zinco (anticorpos anti-Znt8) (GOMES; NEGRATO; PEDROSA, 2019).

Quanto ao gênero, há divergência em relação ao seu predomínio de acordo com faixa etária e região geográfica. Em crianças, não parece haver diferença entre os sexos, mas na

idade adulta e em regiões como a Europa, há maior predomínio do sexo masculino (GALE; GILLESPIE, 2001).

## **2.6 Diabetes e Complicações crônicas**

As complicações do DM1 podem ser divididas em microvasculares e macrovasculares.

Muitos avanços foram alcançados no manejo de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) em pacientes com DM1. Entretanto pouco progresso foi obtido na redução da doença cardiovascular, o que faz com que essa população esteja associada a uma elevada incidência de doença aterosclerótica e mortalidade precoce (KUPFER et al., 2017; BJORNSTAD; DONAGHUE; MAAHS, 2018).

### 2.6.1 Complicações microvasculares

As complicações microvasculares incluem a doença renal diabética (DRD), retinopatia e neuropatia.

#### *2.6.1.1 Doença renal diabética (DRD)*

A DRD é diagnosticada através de alteração na taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou excreção urinária de albumina (EUA), que pode ser medida pela amostra de albumina isolada na urina, através da relação albumina/creatinina ou da excreção de albumina na urina de 24hrs, sendo considerados os pontos de corte, respectivamente, até 14mg/dl, 30mg/g ou 30mg/24hrs (OLIVERA, 2017). Em estudos realizados no Sul do Brasil, verificou-se que 34% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) apresentam aumento da EUA (RODRIGUES, 2010). O rastreamento deve ocorrer após cinco do diagnóstico do DM1, ou, nos pacientes que se encontram na puberdade ou cronicamente descompensados, independente do tempo de diagnóstico (OLIVEIRA, 2017).



Recentes estudos reforçaram a importância de alterações da EUA e TFG no desenvolvimento da DCV, sendo considerados fatores de risco independentes de DCV e mortalidade em pacientes com DM2. (DRURY, 2012).

### 2.6.1.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é uma das principais causas de perda visual irreversível no mundo, considerada a maior causa de cegueira na população entre 14 a 64anos. Quanto maior o tempo de duração do DM, maior o risco de retinopatia, sendo encontrada em até 90% dos casos de DM1 após 20 anos do diagnóstico. Nos pacientes com DM1, recomenda-se começar as avaliações após 3 a 5 anos do início do diabetes ou depois do início da puberdade. Gestantes com diabetes devem realizar exame oftalmológico desde o início da gravidez (OLIVEIRA, 2017).

A retinopatia diabética é classificada de acordo com o quadro a seguir:

<b>Ausência de retinopatia</b>
<b>Retinopatia diabética não proliferativa</b> – Retinopatia diabética não proliferativa leve: somente microaneurismas; – Retinopatia diabética não proliferativa moderada: microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia severa; – Retinopatia diabética não proliferativa severa: qualquer uma das três alterações: • Hemorragias nos quatro quadrantes da retina; • Dilatações venosas em um quadrante; • Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante. – Retinopatia diabética não proliferativa muito severa: presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa.
<b>Retinopatia diabética proliferativa</b> Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea.

**Quadro 1:** Retinopatia diabética. (OLIVERA, 2017)

### 2.6.1.3 Neuropatia diabética (ND)

A ND constitui a complicação crônica mais prevalente em pacientes com DM. Caracterizam-se pela presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e/ou do autonômico em indivíduos com DM. O diagnóstico de ND é um diagnóstico de exclusão, devendo ser afastadas outras causas de neuropatias como doenças metabólicas, sistêmicas, infecciosas, inflamatórias e nutricionais, a intoxicação por agentes industriais, drogas e metais, além das neuropatias hereditárias. O exame clínico é suficiente para definir a presença de ND (OLIVEIRA, 2017).

### 2.6.2. Complicações macrovasculares:

A doença cardiovascular inclui: doenças coronarianas, cerebrovascular e arterial periférica. Estudos mostram que pacientes com DM1 e doença microvascular tem maior risco de desenvolver DCV (JENKINS; JANUSZEWSKI; O'NEAL, 2019).

Na população geral, a inflamação tem a gênese central no processo da aterosclerose. Dados sugerem que a inflamação é mais proeminente em pacientes com DM1 (FERRANTI et al., 2014).

## 2.7 Fatores de risco para DCV e DM1

Os fatores de risco mais conhecidos para DCV são hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e doença renal diabética. Outros fatores não tradicionais incluem obesidade, resistência insulínica, fatores de estilo de vida e duração do diabetes (TRUONG; MAAHS; DANIELS, 2012, BJORNSTAD; DONAGHUE; MAAHS, 2018). Em relação ao sexo, a DCV afeta desproporcionalmente mais mulheres com DM1, o que é contrastado com a maior predominância observada em homens na população geral (JENKINS; JANUSZEWSKI; O'NEAL, 2019).

### 2.7.1 Fisiopatologia

A aterosclerose consiste em um complexo processo sistêmico crônico-inflamatório que acomete a íntima de artérias de grande e médio calibre, como a aorta, as carótidas, as artérias periféricas de membros e as artérias coronarianas. A presença de DM é um fator de risco bem estabelecido para desenvolvimento da aterosclerose. A hiperglicemia provoca alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico (AZEVEDO; GUIMARÃES; OLIVEIRA, 2010).

Um insulto químico, mecânico ou imunológico inicial induz a disfunção endotelial. Isso desencadeia uma cascata de reações inflamatórias, na qual participam monócitos, macrófagos, linfócitos T e células do músculo liso. Moléculas de adesão de leucócitos, citocinas, fatores de crescimento e metaloproteinases participam de todas as etapas da aterogênese. Quase todos os fatores de risco tradicionais para aterosclerose estão associados e participam do processo inflamatório.

### 2.7.2 Diagnóstico da doença aterosclerótica subclínica

Alguns exames podem ser úteis na identificação da doença aterosclerótica subclínica como: doppler de carótidas, Escore de Cálcio (EC), índice tornozelo braquial (ITB), proteína c reativa ultrasensível (PCRus) e eletrocardiograma (ECG).

#### 2.7.2.1 *Doppler de carótidas*

O Doppler de carótidas é um exame não invasivo de ultrassom das artérias carótidas que avalia espessamento médio intimal (EMI) das artérias e/ou a presença de placas, e estes são considerados marcadores de doença aterosclerótica e se correlacionam com o risco cardiovascular (KUPFER et al., 2017; TRUONG; MAAHS; DANIELS, 2012).

Vários estudos em pacientes com DM1 vem demonstrando aumento da EMI desde idades jovens quando comparados a grupo controles e prevalência similar de alterações entre

homens e mulheres com DM1, sugerindo uma perda na proteção relacionada ao gênero visto na população geral, em que as mulheres tem um menor risco cardiovascular (KUPFER et al., 2017; TRUONG; MAAHS; DANIELS, 2012).

Em meta-análise avaliando a doença subclínica e o doppler de carótidas observou-se que crianças e adolescentes com DM1 apresentam níveis significativamente mais altos de EMI em comparação com controles saudáveis, com uma diferença média de 0,03 mm. Um aumento significativo da EMI foi associado ao pior controle glicêmico, indicando a importância deste na prevenção de DCV precoce (GIANNOPOULOU et al., 2019). Outra Meta-análise, incluindo 90 artigos em pacientes adultos também observou diferença no EMI entre pacientes com DM1 e controles, confirmando que esses pacientes apresentam EMI mais elevado (WANG et al., 2019).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Diabetes de 2017 considera a presença de placa na carótida maior que 1,5mm como estratificador de risco para DCV, reclassificando o paciente para alto risco de DCV (BERTOLUCI et al., 2017).

#### *2.7.2.2 Escore de Cálcio Coronariano*

O EC é um exame não invasivo realizado por tomografia computadorizada (TC) que permite a avaliação das placas de cálcio nas artérias coronárias. Estudos já demonstraram a forte correlação entre os valores do EC e a presença e extensão de aterosclerose coronária, predizendo eventos cardiovasculares futuros independente de fatores convencionais na população geral e reclassificando o risco de desenvolver DCV (ARGAWAL et al., 2013; FERNANDES; BITTENCOURT, 2017). Entretanto, esse exame tem limitações pois não detecta placas não calcificadas (FERNANDES; BITTENCOURT, 2017).

Este método vem ganhando evidência nas últimas décadas porque tem se mostrado mais sensível do que a angiografia coronariana para prever risco de eventos cardíacos futuros em pacientes assintomáticos (BURGE; EATON; SCHADE, 2016). Já foi demonstrado que pacientes assintomáticos com EC igual a zero apresentam baixo risco de evento cardiovascular ou mortalidade por todas as causas, em médio e longo prazo (BURGE; EATON; SCHADE, 2016).

O EC pode ser classificado de acordo com o ponto de corte fixo ou pontos de corte ajustados para a idade, o sexo e, mais recentemente, a etnia do paciente. Os valores limites mais aceitos nos dois tipos de classificação estão descritos na tabela abaixo:

**Tabela 1: Classificação dos valores de escore de cálcio de acordo com o grau de acometimento aterosclerótico.**

<b>Grau de classificação Coronariana</b>			
<b>Valores Absolutos</b>		<b>Valores Ajustados (Sexo e Idade)</b>	
Valores	Grau de calcificação	Percentil	Grau de calcificação
0	Ausência de calcificação	0	Ausência de calcificação
0-10	Mínimo	0-25	Mínimo
11-100	Leve	26-50	Leve
101-400	Moderado	51-75	Moderado
401-1000	Severo	76-90	Severo
>1000	Muito severo	>90	Muito severo

Em pacientes com DM2, é recomendado que o EC seja realizado nos pacientes com risco intermediário, e considera a presença de EC acima 10 como um estratificador de risco, considerando o paciente como de alto risco para DCV (BERTOLUCI et al., 2017). Já em pacientes com DM1, não há um consenso sobre a utilidade deste exame. Estudo de revisão, considera o EC como o melhor método não invasivo para detectar DAC em pacientes com DM1 (BURGE; EATON; SCHADE, 2016). Entretanto, Eva Aguilera et al, não recomendam o EC como um exame de rastreio universal nessa população.

### 2.7.2.3. Índice Tornozelo Braquial

O ITB é um exame útil para identificar a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e também está relacionada a mortalidade em pacientes diabéticos, mesmo naqueles com doença arterial coronariana em estágio inicial. Trata-se de um exame não invasivo e de fácil execução que mede a diferença da pressão arterial sistólica entre os membros superiores e inferiores (CHEVTCHOUK; SILVA; NASCIMENTO, 2017).

Estudo realizado em pacientes com DM2, mostrou que o ITB é um exame útil tanto para pacientes recém diagnosticados com DM2 como para aqueles diabéticos assintomáticos, devido à alta prevalência de alterações no exame em pacientes sem queixas (FELÍCIO et al., 2019).

Outro estudo, que incluiu pacientes com DM1 e DM2, também considerou o ITB um exame útil em pacientes assintomáticos e as alterações no ITB estiveram associadas ao maior tempo de DM (> 10anos) (CHEVTCHOUK; SILVA; NASCIMENTO, 2017).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Diabetes de 2017 considera a presença de ITB < 0,9 como estratificador, reclassificando o paciente para alto risco de DCV (BERTOLUCI et al., 2017).

#### *2.7.2.4 Proteína C reativa ultrasensível*

A PCRus é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado e marcador de resposta inflamatória. Em alguns estudos populacionais foi considerada um marcador inflamatório associada com DCV (MACKNESS et al., 2006).

Metanálise de 15 estudos populacionais de associação genômica demonstrou 18 loci implicados na variabilidade da PCRus, porém a elevação nos níveis de PCRus em função de fatores genéticos não se associou com doença coronária, não sendo considerado um fator de risco causal (PEARSON et al., 2003).

É necessário ressaltar que na interpretação dos resultados é importante a exclusão de causas inflamatórias, reumatológicas, e imunes que podem causar elevação da PCRus (FALUDI et al., 2017).

A diretriz Americana de dislipidemia recomenda o uso da PCRus na estratificação de risco apenas naqueles pacientes de risco intermediário ou alto com LDL colesterol <130mg/dl (JELLINGER et al., 2017). Já a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Diabetes, sugere que este marcador pode ser útil no valor prognóstico, mas não na estratificação do RCV (BERTOLUCI et al., 2017).

#### *2.7.2.4 Eletrocardiograma (ECG)*

O ECG também pode ser um exame útil para detecção da DCV. O primeiro estudo de seguimento de ECG em pacientes com DM1 que durou 16 anos, demonstrou que alterações no ECG são comuns no curso do DM1 (BLUESTONE; HEROLD;

EISENBARTH, 2010). Essas alterações foram classificadas em maiores ou menores de acordo com classificação de Minnessota para ECG. As alterações maiores incluíram defeitos de condução ventricular - bloqueio de ramo direito e esquerdo, QRS alargado >120ms-; alteração compatível com infarto agudo do miocárdio (IAM) - onda Q patológica; alteração compatível com provável IAM – onda Q menor, alterações da onda T-; anormalidades maiores isoladas do segmento ST-T; hipertrofia ventricular esquerda com padrão strain; anormalidades avançadas na condução atrioventricular; marca-passo; fibrilação atrial; flutter; dentre outras. As alterações menores incluíram anormalidades menores isoladas do QS, anormalidades menores isoladas do ST/T, onda R altas, aumento na voltagem no QRS denotando hipertrofia ventricular direita ou esquerda sem padrão strain, elevação não isquêmica do segmento ST, bloqueio de ramo incompleto do ramo direito e esquerdo, intervalo PR curto, desvio de eixo direito e esquerdo, batimentos prematuros atriais e ventriculares, dentre outras (SOLIMAN et al., 2016).

Idade avançada, hipertensão arterial, tabagismo e Hb1ac alta foram fatores de risco independentes para anormalidades no ECG em pacientes com DM1 (SOLIMAN et al., 2016).

É recomendado que anualmente os pacientes com diabetes realizem o ECG (BERTOLUCI et al., 2017).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Identificar marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com DM1.

#### **3.2 Específicos**

- Identificar a frequência de doença cardiovascular em pacientes com DM1;
- Avaliar a concordância de doença cardiovascular através de diferentes métodos (Tomografia com escore de cálcio, índice tornozelo braquial, doppler de carótidas, eletrocardiograma e PCR ultrasensível) em pacientes com DM1;
- Relacionar complicações crônicas microvasculares (retinopatia e nefropatia) e aterosclerose subclínica nos pacientes com DM1.
- Correlacionar os níveis de peptídeo C com as complicações crônicas microvasculares (retinopatia e nefropatia) e a aterosclerose subclínica.



## 5 RESULTADO

### 5.1 Artigo

#### **Avaliação dos marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 1 no maranhão**

(Revista Diabetes & vascular disease research – **Qualis A2**)

Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis<sup>1</sup>, Marcelo Magalhães Silva<sup>2</sup>, Manuel dos Santos Faria<sup>3</sup>,  
Rossana Santiago de Sousa Azulay<sup>4</sup>

#### **Introdução**

A incidência da doença cardiovascular (DCV) é três a quatro vezes maior em portadores de *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) do que na população geral (1,2). Estudos demonstram que o processo aterosclerótico se inicia precocemente e que suas manifestações clínicas tardias podem ser atípicas ou silenciosas, podendo ser a morte súbita a primeira manifestação da aterosclerose (3,4).

Muitos avanços foram alcançados no manejo de complicações microvasculares em pacientes com DM1 comparado a pouco progresso na redução da DCV (4). Identificar precocemente a DCV pode reduzir a morbimortalidade dos pacientes com DM1.

Na rotina clínica, DCV subclínica tem sido usualmente avaliada através de métodos não invasivos tais como tomografia computadorizada com escore de cálcio coronariano (EC), ultrassom doppler de carótidas, índice tornozelo braquial (ITB), proteína c reativa ultrasensível (PCRus) e eletrocardiograma (ECG) (5,6). Alterações nesses exames têm sido

---

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Centro de Pesquisa Clínica – CEPEC.

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Centro de Pesquisa Clínica – CEPEC.

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD), Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Centro de Pesquisa Clínica – CEPEC.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Centro de Pesquisa Clínica – CEPEC.

associadas com aumento da DCV e podem ser úteis na identificação precoce dessa patologia (5,6). Na avaliação da doença aterosclerótica subclínica em DM1, ainda não há relato disponível na literatura da utilização em conjunto desses métodos.

O objetivo desse estudo foi identificar e comparar em conjunto os marcadores precoces de DCV em portadores de DM1 e relacioná-los com os fatores de risco para DCV e com as complicações microvasculares, visando o diagnóstico precoce e redução da morbimortalidade.

## **Materiais e Métodos**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, realizado com pacientes portadores DM1 acompanhados no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Presidente Dutra (HU-UFMA).

### **Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo comitê de Ética do HU-UFMA, com parecer nº 2.668.396 e os pacientes convocados assinaram o termo de consentimento livre esclarecido em anexo.

### **Pacientes**

Foram incluídos pacientes com DM1 acima de 18 anos de idade e provenientes dos ambulatórios de DM do HU-UFMA, que fizeram parte do trabalho “Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 e suas complicações crônicas no estado do Maranhão”. O diagnóstico de DM1 foi definido pela história clínica e peptídeo C  $\leq 0,75$ ng/ml em jejum. Foram critérios de exclusão: Gestação, lactação, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico prévio, história de revascularização do miocárdio, angioplastia, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) conhecida.

A amostra inicial foi constituída por 96 pacientes, porém 13 foram excluídos por apresentarem o peptídeo C em jejum  $>0,75$ ng/ml.

## **Dados antropométricos e laboratoriais**

Os pacientes com DM1 foram submetidos a um inquérito clínico-demográfico por meio de um questionário padronizado no qual foram coletados dados relativos a sexo, idade (anos), idade ao diagnóstico do DM (anos), tempo de duração do DM (anos). As seguintes variáveis foram analisadas: peso (kg), altura (cm), índice massa corporal (IMC), pressão arterial sistêmica (PA), frequência cardíaca (FC), circunferência abdominal (determinada na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca). Determinaram-se as variáveis laboratoriais a seguir: glicemia em jejum (enzimático), hemoglobina glicada (HPLC), PCRus (imunoturbidimetria), Peptídeo C (eletroquimioluminescência), ureia, creatinina (colorimétrico), colesterol total (enzimático), HDL (enzimático), LDL calculado pela equação de Friedewald, e a concentração urinária de albumina (imunoturbidimetria), através de coleta de amostra aleatória de urina, em até três ocasiões, considerando o valor de corte 30mg/dl. Casos as duas primeiras amostras foram superior ou inferior a este valor, foi dispensado a realização da terceira amostra. A urinálise, Multistix (Bayer, Diagnostics) foi efetuada para exclusão de doenças renais e infecção urinária.

## **Análise oftalmológica e de marcadores precoces de DCV**

A avaliação retiniana foi feita através de exame de fundo de olho por 2 examinadores diferentes e classificada em normal, retinopatia não proliferativa (leve, moderada e severa), retinopatia proliferativa e maculopatia diabética.

Foi realizado o ITB, com esfigmomanômetro e estetoscópio pelo mesmo examinador. Foi determinada a PA do membro superior direito e esquerdo através da palpação da artéria braquial e no membro inferior direito e esquerdo pela palpação da tibial posterior, com a técnica recomendada pela Sociedade Brasileira de diabetes. Posteriormente, realizado a razão entre os membros inferior sobre o superior e considerado o valor normal entre 0,9 e 1,3 (7).

A tomografia computadorizada para avaliação de EC foi executada através do aparelho Aquilion TSX-101A 64 canais (Toshiba, Japão) e a determinação foi obtida em aquisição não contrastada de uma série de cortes axiais com 3 mm de espessura cobrindo toda a extensão do coração. Ele foi classificado nos seguintes intervalos 0; 0-10; 10-100; 100-400; >400 de acordo com dados da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Diabetes (5).

O ultrassom com doppler de carótidas foi realizado por um mesmo examinador em aparelho de ultrassonografia Logic E (GE, Estados Unidos) com transdutor linear de 12 cm

(12L-RS) e com frequência de 5,0 -13,0 mHz, utilizando a frequência central de 7,5 mHz. Realizou-se a média de três medidas em cada lado das carótidas comuns. Os pacientes que apresentaram pelo menos um sítio maior de 1,5 mm foram classificados conforme a placa. Os pacientes que apresentaram média entre 0,9 mm e 1,5 mm foram classificados como espessamento (8).

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado através do aparelho Wincardio, da marca Micromed e classificado em normal ou alterado, de acordo com diretrizes da Sociedade Brasileira de Eletrocardiografia (9).

### **Metodologia Estatística**

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagem e as variáveis quantitativas com média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (Quartil 3 – Quartil 1), conforme a normalidade dos dados que foi verificada com o Shapiro Wilk.

Para avaliação da diferença de proporção entre variáveis categóricas foi utilizado os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Na comparação de médias foi utilizado o Teste-t de Student para amostras independentes ou a Análise de Variância (ANOVA) com post-hoc Bonferroni, na ausência de normalidade esses testes foram substituídos pelo Mann Whitney ou Kruskal-Wallis seguido de Dunnet. A avaliação da concordância na classificação do RCV foi realizada pelo cálculo do coeficiente de Kappa.

Todas as análises foram realizadas no programa Data Analysis and Statistical Software (STATA®) versão 14,0 e o nível de significância estabelecido foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **RESULTADOS:**

### **Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais**

As características sociodemográficas e clínico laboratoriais dos participantes do estudo são mostrados na Tabela 1. O estudo avaliou 83 pacientes com diagnóstico de DM1 com uma média de 28 anos de idade e com 14 anos de duração de diabetes. A média da Hb1ac foi de 8,3%, e a maioria dos pacientes encontrava-se no intervalo entre 7-10% (54,22%).

**Tabela 1. Características sociodemográficas e clínico laboratoriais de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

Variáveis	Média ± Desvio Padrão ou Mediana (Q3 – Q1)
Idade (anos)	28,00 (35,00 - 23,00)
Tempo do diagnóstico de Diabetes (anos)	14,00 (19,00 - 8,00)
Hemoglobina glicada (%)	8,30 (10,50 - 7,30)

Na tabela 2, observa-se que o sexo feminino foi predominante – 47 pacientes (56,63%) e a maioria dos pacientes apresentava até 29 anos correspondendo 54,88% da amostra. Em relação a complicações microvasculares, 18,07% apresentaram alterações na microalbuminúria e 31,33% foram classificados com retinopatia diabética na avaliação do fundo de olho. Quando avaliado o peptídeo C, observamos que 31,33% foram considerados como microssecretores.

**Tabela 2. Características sociodemográficas e clínico laboratoriais de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	47	56,63
Masculino	36	43,37
<b>Idade</b>		
Até 29 anos	45	54,88
≥ 30 anos	37	45,12
<b>Tempo do diagnóstico de Diabetes</b>		
Abaixo de 10 anos	31	37,35
≥ 10 anos	52	62,65
<b>Índice de Massa Corpórea (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
< 18,5	8	9,64
18,5 a 24,9	54	65,06
25 a 29,9	16	19,28
> 30	5	6,02
<b>Circunferência Abdominal (Cm)</b>		
Normal	68	81,93
Alterada	15	18,07
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>		
< 7 %	15	18,07
7 – 10 %	45	54,22
> 10 %	23	27,71
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>		
<200	67	80,72
>200	16	19,28
<b>HDL – colesterol (mg/dL)</b>		
>50	55	66,27
<50	28	33,73
<b>LDL – colesterol (mg/dL)</b>		
<100	48	57,83

VARIÁVEIS	n	%
100 a 129	24	28,92
130 a 159	10	12,05
160 a 189	1	1,20
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>		
<150	73	87,95
>150	10	12,05
<b>Microalbuminúria (mg/dL)</b>		
<30	68	81,93
≥ 30	15	18,07
<b>Retinopatia</b>		
Ausente	57	68,67
Presente	26	31,33
<b>Peptídeo C</b>		
< 0,09 mg/dL	57	68,67
0,09 a 0,59 mg/dL	20	24,10
≥ 0,6 a 0,75 mg/dL	6	7,23

### Marcadores precoces de DCV

Em relação aos resultados dos marcadores precoces de DCV, observou-se que 57 (68,67%) dos pacientes apresentaram pelo menos uma alteração nos cinco exames avaliados. Destes, 37 apresentaram alterações em um exame, 17 em dois exames e apenas 3 com anormalidades em três exames. A tabela 3 demonstra que o exame que apresentou maior prevalência de alterações foi a PCRus (54,89%) - considerando valores de risco alto e intermediário. E, o que apresentaram menor prevalência de alterações foi o doppler de carótidas com 4,81%. Alguns pacientes não realizaram todos os exames e nessa situação ficaram classificados como ausência de informação.

**Tabela 3. Marcadores precoces de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	n	%
<b>Tomografia com escore de cálcio</b>		
Muito Baixo risco 0	77	92,77
Baixo risco 0-10	2	2,40
Moderado risco 10-100	1	1,20
Moderado – Alto risco >100	2	2,40
Informação ausente	1	1,30
<b>Doppler de carótidas</b>		
<b>Carótida comum direita e esquerda</b>		
Normal	72	86,74
Alterada	4	4,81
Informação ausente	7	8,43

VARIÁVEIS	n	%
<b>PCR ultrasensível</b>		
Normal < 0,1	37	44,58
Intermediário 0,1 a 0,3	26	31,33
Alto >0,3	19	22,89
Informação ausente	1	1,20
<b>Eletrocardiograma</b>		
Normal	73	87,95
Alterado	10	12,05
<b>Índice tornozelo braquial</b>		
< 0,9	17	20,48
0,9 - 1,3	50	60,24
>1,3	1	1,20
Informação ausente	15	18,07

Quando analisado a relação entre os métodos de avaliação dos marcadores precoces de doença cardiovascular pelo teste de Kappa, observou-se concordância do EC e o Doppler de carótidas em 93,24% ( $p < 0,001$ ), como observado na tabela 4.

Observou-se uma associação significativa entre alteração no EC com microalbuminúria ( $p 0,04$ ) e idade ( $p 0,016$ ), demonstrado nas tabelas 5 e 7. Todos os pacientes que tiveram alteração no EC tinham microalbuminúria  $>30\text{mg/dl}$ .

Na avaliação do doppler de carótidas observou-se uma associação entre a circunferência abdominal alterada e presença de alteração no exame ( $p 0,01$ ), além de associação significativa com a idade ( $p=0,038$ ), visualizado na tabela 6.

**Tabela 4. Avaliação da concordância entre os Marcadores precoces de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	Kappa		
	Concordância (%)	Erro padrão	p-valor
<b>Tomografia com escore de cálcio e Doppler de carótidas</b>			
Concordância geral	93,24	0,115	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tomografia com escore de cálcio e PCR ultrasensível</b>			
Concordância geral	43,21	0,048	0,765
<b>Tomografia com escore de cálcio e Eletrocardiograma – Ritmo</b>			
Concordância geral	81,71	0,102	0,805
<b>Tomografia com escore de cálcio e Índice tornozelo braquial</b>			
Concordância geral	68,66	0,045	0,613
<b>Doppler de carótidas e PCR ultrasensível</b>			
Concordância geral	43,24	0,046	0,610
<b>Doppler de carótidas e Eletrocardiograma – Ritmo</b>			

VARIÁVEIS	Kappa		
	Concordância (%)	Erro padrão	p-valor
Concordância geral	81,33	0,102	0,790
<b>Doppler de carótidas e Índice tornozelo braquial</b>			
Concordância geral	72,31	0,043	0,111
<b>PCR ultrasensível e Eletrocardiograma – Ritmo</b>			
Concordância geral	50,00	0,067	0,152
<b>PCR ultrasensível e Índice tornozelo braquial</b>			
Concordância geral	29,85	0,040	0,858
<b>Eletrocardiograma – Ritmo e Índice tornozelo braquial</b>			
Concordância geral	64,71	0,050	0,308

Alterações no eletrocardiograma foram encontradas em 10 pacientes, obtendo-se os seguintes achados: atraso de condução do ramo direito em 8 pacientes, sobrecarga do ventrículo esquerdo em 1 paciente e bloqueio divisional pósterior superior direito em 1 paciente.

**Tabela 5. Associação das características sociodemográficas, clínicas e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	Tomografia com escore de cálcio*				PCR ultrasensível*				
	Muito Baixo Risco		Baixo/Moderado/Alto risco		Normal (< 0,1)		Intermediário / Alto Risco		P-valor
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Sexo</b>									0,650 <sup>e</sup>
Feminino	44	57,14	2	40,00	19	51,35	28	62,22	0,322 <sup>q</sup>
Masculino	33	42,86	3	60,00	18	48,65	17	37,78	
<b>Idade</b>									0,016 <sup>e</sup>
Até 29 anos	45	58,44	0	-	22	59,46	23	51,11	0,450 <sup>q</sup>
≥ 30 anos	32	41,56	5	100,00	15	40,54	22	48,89	
<b>Tempo de Diabetes</b>									0,607 <sup>e</sup>
Abaixo de 10 anos	28	36,36	2	40,00	17	45,95	14	31,11	0,168 <sup>q</sup>
≥ 10 anos	49	63,64	3	60,00	20	54,05	31	68,89	
<b>Retinopatia</b>									1,000 <sup>e</sup>
Ausente	52	67,53	4	80,00	29	78,38	27	60,00	0,075 <sup>q</sup>
Presente	25	32,47	1	20,00	8	21,62	18	40,00	
<b>Pressão arterial sistólica</b>									0,478 <sup>m</sup>
Mediana (Q3 – Q1)	115,00 (126,0-110,0)		130,00 (132,0-110,0)		113,00 (128,0-100,0)		116,00 (125,0-110,0)		0,241 <sup>m</sup>
<b>Pressão arterial diastólica</b>									0,618 <sup>m</sup>
Mediana (Q3 – Q1)	72,00 (80,00-67,00)		80,00 (80,00-76,00)		70,00 (80,00-64,00)		77,00 (80,00-70,00)		0,087 <sup>m</sup>
<b>Índice de Massa Corpórea</b>									0,757 <sup>e</sup>
Desnutrido	7	9,09	0	-	6	16,22	2	4,44	0,029 <sup>e</sup>
Eutrófico	51	66,23	3	60,00	26	70,27	27	60,00	
Sobrepeso / obesidade	19	24,68	2	40,00	5	13,51	16	35,56	
<b>Circunferência Abdominal</b>									1,000 <sup>e</sup>
Normal	63	81,82	4	80,00	33	89,19	34	75,56	0,154 <sup>e</sup>
Alterada	14	18,18	1	20,00	4	10,81	11	24,44	

\*Dados ausentes foram excluídos da análise; qQuiquadrado; eExato de Fisher; tTeste-t para amostras independentes; mMann Whitney



**Tabela 6. Associação das características sociodemográficas, clínicas e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	Eletrocardiograma				Índice tornozelo braquial*				Doppler de carótidas*						
	Normal		Alterado		P-valor	Normal		Alterado		P-valor	Normal		Alterado		P-valor
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
<b>Sexo</b>					0,093 <sup>e</sup>					0,174 <sup>q</sup>					0,622 <sup>e</sup>
Feminino	44	60,27	3	30,00		24	48,00	12	66,67		38	53,52	3	75,00	
Masculino	29	39,73	7	70,00		26	52,00	6	33,33		33	46,48	1	25,00	
<b>Idade</b>					1,000 <sup>e</sup>					0,123 <sup>q</sup>					<b>0,038<sup>e</sup></b>
Até 29 anos	40	54,79	6	60,00		30	60,00	7	38,89		41	57,75	0	-	
≥ 30 anos	33	45,21	4	40,00		20	40,00	11	61,11		30	42,25	4	100,00	
<b>Tempo de Diabetes</b>					0,164 <sup>e</sup>					0,839 <sup>q</sup>					1,000 <sup>e</sup>
Abaixo de 10 anos	25	34,25	6	60,00		18	36,00	6	33,33		26	36,62	1	25,00	
≥ 10 anos	48	95,75	4	40,00		32	64,00	13	66,67		45	63,38	3	75,00	
<b>Retinopatia</b>					0,494 <sup>e</sup>					0,670 <sup>q</sup>					0,576 <sup>e</sup>
Ausente	49	67,12	8	80,00		36	72,00	12	66,67		51	71,83	2	50,00	
Presente	24	32,888	2	20,00		14	28,00	6	33,33		20	28,17	2	50,00	
<b>Dose total de insulina (UI)</b>					0,124 <sup>t</sup>					0,907 <sup>t</sup>					0,449 <sup>t</sup>
Média ± Desvio Padrão	47,01 ± 18,03		56,60 ± 20,38			47,88 ± 19,32		48,50 ± 19,50			48,69 ± 17,56		41,50 ± 32,14		
<b>Dose de insulina (UI/Kg)</b>					0,553 <sup>t</sup>					0,153 <sup>t</sup>					<b>0,037<sup>t</sup></b>
Média ± Desvio Padrão	0,79 ± 0,28		0,85 ± 0,27			0,81 ± 0,29		0,70 ± 0,25			0,81 ± 0,27		0,55 ± 0,40		
<b>Pressão arterial sistólica</b>					0,178 <sup>m</sup>					0,347 <sup>m</sup>					0,242 <sup>m</sup>
Mediana	114,00		123,00			112,50		121,00			112,00		130,00		
(Q3 – Q1)	(128,00 – 108,00)		(126,00 – 112,00)			(130,00 – 109,00)		(130,00 – 110,00)			(128,00 – 109,00)		(139,00 – 115,00)		
<b>Pressão arterial diastólica</b>					0,512 <sup>m</sup>					0,762 <sup>m</sup>					0,981 <sup>m</sup>
Mediana	72,00 (80,00 – 67,00)		76,00 (80,00 – 70,00)			76,00 (80,00 – 67,00)		75,50 (80,00 – 70,00)			72,00 (80,00 – 67,00)		75,00 (80,00 – 65,00)		
(Q3 – Q1)															
<b>Índice de Massa Corpórea</b>					0,765 <sup>e</sup>					0,318 <sup>e</sup>					0,094 <sup>e</sup>
Desnutrido	8	10,96	0	-		4	8,00	1	5,56		5	7,04		0,00	
Eutrófico	47	64,38	7	70,00		36	72,00	10	55,56		51	71,83	1	25,00	
Sobrepeso / obesidade	18	24,66	3	30,00		10	20,00	7	38,89		15	21,13	3	75,00	
<b>Circunferência Abdominal</b>					0,377 <sup>e</sup>					0,119 <sup>q</sup>					<b>0,015<sup>e</sup></b>
Normal	61	83,56	7	70,00		42	84,00	12	66,67		61	85,92	1	25,00	
Alterada	12	16,44	3	30,00		8	16,00	6	33,33		10	14,08	3	75,00	

\*Dados ausentes foram excluídos da análise; <sup>q</sup>Quiquadrado; <sup>e</sup>Exato de Fisher; <sup>t</sup>Teste-t para amostras independentes; <sup>m</sup>Mann Whitney

**Tabela 7. Associação das variáveis laboratoriais e marcadores precoces de doença cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS	Tomografia com escore de cálcio*				PCR ultrasensível*					
	Muito baixo Risco		Baixo/ Moderado/ Alto risco		P-valor	Normal (< 0,1)		Intermediário / Alto Risco		P-valor
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>					0,107 <sup>e</sup>					0,795 <sup>q</sup>
< 7 %	15	19,48	0	-		8	21,62	7	15,56	
7 – 10 %	39	50,65	5	100,00		19	51,35	25	55,56	
>10 %	23	29,87	0	-		10	27,03	13	28,89	
<b>HDL – colesterol (mg/dL)</b>					0,325 <sup>e</sup>					0,931 <sup>q</sup>
>50	53	68,83	2	40,00		25	67,57	30	66,67	
<50	24	31,17	3	60,00		12	32,43	15	33,33	
<b>LDL – colesterol (mg/dL)</b>					0,136 <sup>e</sup>					0,850 <sup>e</sup>
<100	45	58,44	3	60,00		21	56,76	26	57,78	
100-129	24	31,17	0	-		11	29,73	13	28,89	
130-159	7	9,09	2	40,00		4	10,81	6	13,33	
>160	1	1,30	0	-		1	2,70	0	-	
<b>Triglicédeos (mg/dL)</b>					1,000 <sup>e</sup>					0,500 <sup>e</sup>
<150	67	87,01	5	100,00		34	91,89	38	84,44	
>150	10	12,99	0	-		3	8,11	7	15,56	
<b>Microalbuminúria (mg/dL)</b>					0,040 <sup>e</sup>					0,894 <sup>q</sup>
<30	65	84,42	2	40,00		30	81,08	37	82,22	
≥ 30	12	15,58	3	60,00		7	18,92	8	17,78	
<b>Peptídeo C</b>					0,710 <sup>e</sup>					0,097 <sup>e</sup>
< 0,09 mg/dL	54	70,13	3	60,00		21	56,76	35	77,78	
0,09 a 0,59 mg/dL	18	23,38	2	40,00		13	35,14	7	15,56	
≥ 0,6 a 0,75 mg/dL	5	6,49	0	-		3	8,11	3	6,67	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>					0,133 <sup>m</sup>					0,783 <sup>m</sup>
Mediana		0,79		1,01			0,80		0,79	
(Q3 – Q1)		(0,95 - 0,68)		(1,06 – 0,88)			(0,96 - 0,69)		(0,95 - 0,68)	

\*Dados ausentes foram excluídos da análise; <sup>q</sup>Quiquadrado; <sup>e</sup>Exato de Fisher; <sup>m</sup>Mann Whitney

**Tabela 8. Associação das variáveis laboratoriais e marcadores precoces de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo I. São Luís – MA, 2019. (n=83).**

VARIÁVEIS*	Eletrocardiograma				P-valor	Índice tornozelo braquial*				P-valor	Doppler de carótidas*				P-valor
	Normal		Alterado			Normal		Alterado			Normal		Alterado		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>					0,907 <sup>e</sup>					0,606 <sup>e</sup>					0,295 <sup>e</sup>
< 7 %	13	17,81	2	20,00		11	22,00	2	11,11		14	19,72	0	-	
7 – 10 %	39	53,42	6	60,00		27	54,00	12	66,67		37	52,11	4	100,00	
>10 %	21	28,77	2	20,00		12	24,00	4	22,22		20	28,17	0	-	
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>					1,000 <sup>e</sup>					1,000 <sup>e</sup>					0,432 <sup>e</sup>
Normal	59	80,82	8	80,00		41	82,00	15	83,33		59	83,10	4	100,00	
Alterada (>200)	14	19,18	2	20,00		9	18,00	3	16,67		12	16,90	0	-	
<b>HDL – colesterol (mg/dL)</b>					0,080 <sup>e</sup>					0,384 <sup>e</sup>					0,597 <sup>e</sup>
Normal	51	69,86	4	40,00		35	70,00	10	55,56		48	67,61	2	50,00	
Alterada (<50)	22	30,14	6	60,00		15	30,00	8	44,44		23	32,39	2	50,00	
<b>LDL – colesterol (mg/dL)</b>					0,346 <sup>e</sup>					0,319 <sup>e</sup>					0,426 <sup>e</sup>
Ótimo	41	56,16	7	70,00		30	60,00	4	44,44		40	56,34	4	100,00	
Desejável	23	31,51	1	10,00		14	28,00	7	38,89		22	30,99	0	-	
Limítrofe	8	10,96	2	20,00		6	12,00	2	11,11		9	12,68	0	-	
Alto / Muito alto	1	1,37	0	-		0	-	1	5,56						
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>					0,345 <sup>e</sup>					0,652 <sup>e</sup>					0,369 <sup>e</sup>
Normal	65	89,04	8	80,00		46	92,00	16	88,89		64	90,14	3	75,00	
Alterado (>150)	8	10,96	2	20,00		4	8,00	2	11,11		7	9,86	1	25,00	
<b>Microalbuminúria (mg/dL)</b>					0,120 <sup>e</sup>					1,000 <sup>e</sup>					0,510 <sup>e</sup>
Normal	58	79,45	10	100,00		41	82,00	15	83,33		60	84,51	3	75,00	
Alterada (≥ 30)	15	20,55	0	-		9	18,00	3	16,67		11	15,49	1	25,00	
<b>Peptídeo C</b>					0,099 <sup>e</sup>					0,738 <sup>e</sup>					0,486 <sup>e</sup>
< 0,09 mg/dL	53	72,60	4	40,00		35	70,00	11	61,11		49	69,01	2	50,00	
0,09 e 0,59 mg/dL	16	21,92	4	40,00		12	24,00	5	27,78		16	22,54	2	50,00	
≥ 0,6 mg/dL.	4	5,48	2	20,00		3	6,00	2	11,11		6	8,45	0	-	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>					0,109 <sup>m</sup>					0,229 <sup>m</sup>					0,841 <sup>m</sup>
Mediana (Q3 – Q1)	0,78 (0,68)	(0,95 –	0,88 (0,84)	(0,99 –		0,83 (1,01 – 0,71)	0,75 (0,68)	(0,94 –			0,81 (0,96 – 0,68)	0,78 (0,68)	(0,90 –		

\*Dados ausentes foram excluídos da análise; <sup>e</sup>Exato de Fisher; <sup>t</sup>Teste-t para amostras independentes; <sup>m</sup>Mann Whitney

## Discussão

Nosso estudo demonstrou que a prevalência das lesões precoces de DCV variaram de acordo com o método analisado. O ITB, doppler de carótidas e o EC são métodos validados de estratificação de risco cardiovascular (RCV) em diabetes, conforme diretrizes (5,6). Dentre esses, o ITB foi o que apresentou a maior prevalência de alterações em nossa casuística, em concordância com outros estudos (7,10), sendo útil na identificação precoce da DCV em pacientes jovens assintomáticos portadores de DM1 e com pouco tempo de doença, como nos casos avaliados em nossa amostra. Observamos concordância entre a detecção de lesão através dos métodos de EC e doppler de carótidas, ambos com baixa prevalência de alterações, sendo consistente com outra análise (11), e estes são mais úteis no rastreamento de DCV em pacientes com longo tempo de duração do DM1 e idade mais avançada. (11,12,13). Foi verificada associação desses métodos com fatores de risco tradicionais para DCV no DM1 (4,14).

Ao analisar fatores que poderiam estar relacionados a menor complicação cardiovascular, foi avaliado se pacientes microsecretores de peptídeo C teriam proteção para desenvolvimento dessas lesões. Na nossa amostra, 31,33% apresentavam secreção residual de peptídeo C e estudos mostram que há pacientes que persistem com secreção de peptídeo C mesmo após anos do diagnóstico de DM1, consistente com a presença de um pequeno número de células beta ainda funcionantes. (15,16,17). John Lanchin et al encontraram uma relação inversa entre os níveis de peptídeo C e o risco de retinopatia. Entretanto, alguns estudos não encontraram algum indício entre o menor desenvolvimento de complicações microvasculares (18) e macrovasculares (19) com a presença de peptídeo C residual em pacientes com DM1. Em nossa análise, não houve associação significativa entre os valores de peptídeo C e os marcadores de DCV subclínica e complicações microvasculares, não sendo possível identificar uma associação entre pacientes microsecretores e proteção para desenvolvimento de DCV.

A literatura mostra uma maior prevalência de DCV em mulheres com DM1, contrastando com a população geral, onde o maior risco é no sexo masculino (4). Nesse estudo, a prevalência de alteração entre os sexos feminino e masculino, variaram de acordo com o método analisado, encontrando maior prevalência do sexo feminino nos métodos: PCRus, ITB e doppler de carótidas, porém sem significância estatística.

Exames como o ITB, doppler de carótidas e EC são úteis na estratificação do risco cardiovascular de acordo com a Diretriz de Dislipidemia e Diabetes (5). Na nossa avaliação, encontramos uma prevalência de alteração no ITB de 21,68%, EC de 6,02% e Doppler de carótidas 4,81%. O estudo MESA comparou o desempenho desses diferentes métodos de

estratificação em uma população de risco intermediário, sem eventos cardiovasculares prévios (escore de Framingham entre 5 e 20%), e o EC mostrou-se superior ao doppler para prever risco de eventos coronários e ambos foram superiores ao ITB, porém esse estudo não foi direcionado para pacientes com DM (20).

Estudos em diabéticos mostram a importância da realização do ITB em pacientes assintomáticos, na detecção da DAOP (7,10). Estudos realizando o ITB em pacientes com DM1 assintomáticos, encontraram alteração entre 33 e 36% das suas amostras, reforçando a importância da detecção da DAOP subclínica (7,21). A nossa prevalência de 21,68%, associada a dados da literatura, demonstra que o ITB, um exame de fácil execução e baixo custo, pode ser útil em fases mais precoces da detecção de DCV, sendo utilizado como ferramenta de estratificação do RCV quando ainda não se tem alterações em outros exames também utilizados com esta finalidade.

Os estudos de meta-análise em pacientes com DM1 mostram um espessamento do CMIT através do doppler de carótidas, mesmo em valores não diagnósticos de doença subclínica desde idades muito jovens (22,23). Fatores que podem acelerar o processo específico de aumento do CMIT são controversos na literatura, entretanto em recente meta-análise, o pior controle glicêmico foi associado a maior CMIT (22). Em nossa análise, os pacientes que apresentaram alteração no exame estavam fora do alvo preconizado do controle glicêmico ( $Hb1ac > 7\%$ ), porém esse valor não teve significância estatística. Observamos uma associação entre o espessamento do CMIT e aumento na circunferência abdominal, que pode refletir o papel do tecido adiposo visceral na disfunção endotelial e RCV, como também sugerido por outros autores (14).

A avaliação do EC no DM1 vem sendo mais estudado nos últimos anos, pois é um exame não invasivo com grande sensibilidade para detecção de lesões coronarianas arteriais não obstrutivas e com um excelente prognóstico quando combinado com os parâmetros do Framingham (24). Eva Aguilera et al avaliou EC e doppler de carótidas em DM1 e, apesar da elevada associação de concordância entre eles, concluiu, que devido a baixa prevalência de lesões e seu custo elevado, o EC não deve ser usado para rastreamento de DCV em pacientes com DM1 com duração menor que 20 anos. Na nossa amostra, 6,02% apresentaram CAC  $> 0$  e 4,81% alterações no doppler de carótidas. Esta baixa prevalência pode ser justificada pela idade jovem (média de 28 anos) e pouco tempo de doença (média de 14 anos) dos nossos pacientes. Entretanto, apesar dessa baixa prevalência houve associação significativa do EC e Doppler de carótidas com a idade mais avançada, refletindo a importância desse fator de risco

para desenvolvimento da DCV (3) e associação do EC com a albuminúria, o que também foi visto em outros estudos (11,25).

Em nossa análise, a PCRus apresentou prevalência de alterações (>0,1mg/dl), em 54,89% da amostra. Apesar dessa alta prevalência, este método vem sendo desconsiderado como estratificador de risco cardiovascular em pacientes com diabetes (5,26). É necessário ressaltar que vários fatores interferem em seus resultados, como doenças reumatológicas, inflamatórias e imunes, tabagismo, síndrome metabólica, uso de anticoncepcionais e até mesmo o próprio DM (26,27). A PCRus não apresenta boa correlação com a extensão da doença aterosclerótica, e mostra pouca correlação com uma avaliação quantitativa da extensão da DAC ao contrário de exames como tomografia de EC e doppler de carótidas (26). Os resultados elevados nesse marcador, em divergência ao demais métodos de avaliação, podem estar relacionados aos fatores confundidores da PCRus, tornando-o de menor utilidade na identificação da DCV subclínica em pacientes com DM1.

Estudo clássico de avaliação de complicações de DM1 – DCCT/EDIC-, encontrou que alterações no ECG no curso do DM1 são comuns, e que os principais fatores associados foram a idade avançada, tabagismo, hipertensão e Hb1ac elevada (28). Com relação ao ECG, as alterações encontradas nos nossos pacientes não são consideradas como marcadores de doença subclínica.

Consideramos limitações no nosso estudo o tamanho da amostra e a população avaliada ser jovem e com pouco tempo de duração de DM1, onde é usualmente é baixa a incidência de doença aterosclerótica.

## **Conclusão**

Concluimos que o ITB pode ser útil na identificação precoce da DCV em pacientes jovens assintomáticos portadores de DM1 e com pouco tempo de doença. Exames como doppler de carótidas e EC apresentaram concordância significativa entre eles e correlacionaram-se com fatores de risco conhecidos na DCV em pacientes com DM1. Apesar dos dois exames serem não invasivos, o doppler de carótidas tem melhor custo benefício e ambos têm limitações no rastreamento de DCV em pacientes com pouco tempo de duração do DM1 e idade jovem. A PCRus foi o exame com maior prevalência de alterações em nossa análise, mas tem evidência limitada na estratificação do RCV em diabetes, e no diagnóstico de DCV subclínica nessa população. Em nosso estudo, o ECG não foi útil na detecção precoce da DCV subclínica.

## Referências

- 1- Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY study (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). **Ann NY Acad Sci.** 1997;817:179-88.
- 2- Wissler RW, Strong JP. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY research group (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). **Am J Pathol.** 1998;153:1023-33.
- 3- Rosane Kupfer et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. **Arc. Endocrinol Metab.** 2017:
- 4- Petter Bjornstad, Kim C Donaghue, David M Maahs. Macrovascular disease and risk factor in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? **Lancet.** 2018 Feb; 2018;10:809-820.
- 5- Bertoluci, M.C., Moreira, R.O., Faludi, A. *et al.* Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). **Diabetol Metab Syndr** 9, 53 (2017) doi:10.1186/s13098-017-0251-z
- 6- Paul S. Jellinger, MD et al. AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Writing Committee. **Endocrine Practice** Vol 23 (Suppl 2) April 2017
- 7- Felicio, J.S., et al; Ankle-brachial index and peripheral arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort. **Diabetes & Vascular disease Research.** 2019 16 344-350
- 8- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **J Am Soc Echocardiogr.** 2008;21(4):93-111. Erratum in J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(4):376.
- 9- Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arq Bras Cardiol** 2016; 106(4Supl.1):1-2
- 10- Chevtchouk L et al. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. **Arq Neuropsiquiatr** 2017;75 (8): 533-538
- 11- Aguilera et al. Atherosclerosis in Asymptomatic Patients With Type 1 Diabetes in a European Mediterranean Population. **Diabetes Care** Volume 37, March 2014.

- 12- Julie A. Lovshin et al., Atherosclerosis and Microvascular Complications: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. 2018 Dec; 41(12): 2570–2578.
- 13- Matthew Buddof, MD et al. The Association of Coronary Artery Calcification With Subsequent Incidence of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes The DCCT/EDIC Trials. **JACC Cardiovascular Imaging** 2019
- 14- Carlos R. M. de A. Junior. Influence of a family history of type 2 diabetes, demographic and clinical data on carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes: a cross – sectional study. **Cardiovascular Diabetology**. 2014 13:87
- 15- A.G.Jones et al. The clinical utility of C-Peptide measurement in diabetes. **Diabetic Medicine**. 2013; 30. 803-817.
- 16- Richard A. Oram et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. **Diabetologia**. 2014; 57(1): 187-197
- 17- Lanchin JM., McGee P., Palmer JP. Impact of c-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. **Diabetes** 2014; 63 - 739-48
- 18- Katherine V. Williams et al. Persistent C-peptide levels and microvascular complications in childhood onset type 1 diabetes of long duration. **Journal of Diabetes and Its Complications** 33 (2019) 657–661.
- 19- Keenan HA et al. Residual insulin production and pancreatic B-cell turnover after 50 years of diabetes. Joslin Medalist Study. **Diabetes**. 2010 Nov 59(11):2846-53
- 20- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. **N Engl J Med**. 2008;358:1336–45.
- 21- Nattero Chavez et al. The peripheral atherosclerotic profile in patients with type 1 diabetes warrants a thorough vascular assessment of asymptomatic patients. **Diabetes Metab Res Rev** 2019; 35:3088
- 22- Eleni Z. Giannopoulou et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Diabetes**. 2019; 20:668-677
- 23- Peng Wang, MM et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A systematic review and Meta-Analysis. **Angiology** 2019; 70:141-159
- 24- Mark R. Burge, MD, R.Philip Eaton, MD and David S. Schade, MD. The role of a coronary artery calcium scan in type 1 diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**. 2016, 18: 594-603
- 25- Costacou et al. Progression of Coronary artery calcium in type 1 Diabetes Mellitus. **Am J Cardiol**. 2007 November 15;100: 1543-1547



- 26- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol** 2017; 109(2Supl.1):1-76
- 27- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY. et al; Markers of inflammation and Cardiovascular Disease. **Circulation**. 2003; 107:499-511.
- 28- Elsayed Z. Soliman, MD. Progression of Electrocardiographic Abnormalities in Type 1 Diabetes During 16 Years of Follow-up: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. **J Am Heart Assoc**. 2016;5:e002882 doi: 10.1161/JAHA.115.002882.

## REFERÊNCIAS

- Argawal, S.; Cox, A.J.; Herrington, D.M.; Jorgensen, N.W.; Xu, J. Freedman, B.I. et al; Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes. **Diabetes Care**. 2013; 36-972-977
- Azevedo, S.; Guimarães, E.V.; Oliveira, D.C. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):520-6
- Bandeira, F. **Diabetes e Endocrinologia na prática clínica**. Páginas: 440. Formato: Bookshelf. ISBN: 9788535288339. Editora Guanabara, 2019
- Bertoluci, M.C.; Moreira, R.O.; Faludi, A.; Izar, M.C.; Schaan, B.D.; Valerio, C.M. *et al*. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). **Diabetol Metab Syndr**. 9, 53; 2017. doi:10.1186/s13098-017-0251-z
- Bjornstad, P.; Donaghue, K.C.; Maahs, D.M. Macrovascular disease and risk factor in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? **Lancet**. 2018 Feb; 2018;10:809-820.
- Bluestone, J.A.; Herold, K.; Eisenbarth, G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. **Nature** 2010;464:1293-1300
- Burge, M.R.; Eaton, R.P.; Schade, D.S. The role of a coronary artery calcium scan in type 1 diabetes. **Diabetes Technology & Therapeutics**. 2016, 18: 594-603. doi: 10.1089/dia.2016.0110.
- Chevtchouk, L.; Silva, M.H.S.D.; Nascimento, O.J.M.D. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. **Arq Neuropsiquiatr** 2017;75 (8): 533-538
- Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? **Diabetologia**. 2005;48:1445-53.
- Dahlquist, G.C.; Nystrom, L.; Patterson, CG. Incidence of Type 1 Diabetes in Sweden Among Individuals Aged 0-34 years, 1983-2007. **Diabetes Care**. 2001;334(8):1754-9
- Drury, P.L.; Ting, R.; Zannino, D.; Ehnholm, C.; Flack, J.; Whiting, M. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. **Diabetologia**. 2011;54(1):32-43.
- Faludi, A.A.; Izar, M.C.O.; Saraiva, J.F.K.; Chacra, A.P.M.; Bianco, H.T.; Afiune Neto, A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol** 2017; 109(2Supl.1):1-76
- Felício, J.S.; Koury, C.C.; Abdallah Zahalan, N.; de Souza Resende, F.; Nascimento de Lemos, M.; Jardim da Motta Corrêa Pinto R. et al; Ankle-brachial index and peripheral

arterial disease: An evaluation including a type 2 diabetes mellitus drug-naïve patients cohort. **Diabetes & Vascular disease Research**. 2019;16 344-350

Fernandes, J.L.; Bittencourt, M.S. Escore de cálcio coronariano: onde e quando faz a diferença na prática clínica. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. 2017;27(2):88–95

Ferranti, S.D.; Boer, I.H.; Fonseca, V.; Fox, C.S.; Golden, S.H.; Lavie, C.J. et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Circulation**. 2014; 130:1110-1130. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000034

Gale, E.; Gillespie, K. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001 Jan;44(1):3-15. doi:10.1007/s001250051573

Giannopoulou, E.Z.; Doundoulakis, I.; Antza, C.; Christoforidis, A.; Haidich, A.B.; Kotsis, V. et al. Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Pediatric Diabetes**. 2019; 20:668-677. 10.1111/pedi.12874.

Gomes, M.B.; Negrato, C.A.; Pedrosa, H.C. **DM 1 no Brasil**. Sociedade Brasileira de Diabetes; - São Paulo: Editora Clannad, 2019.

Jellinger, P.S. et al. AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Writing Committee. **Endocrine Practice** Vol 23 (Suppl 2) April 2017

Jenkins, A.; Januszewski, A.; O'Neal, D. The early detection of atherosclerosis in type 1 diabetes: why, how and what do do about it. **Cardiovascular Endocrinology & Metabolism** 2019, 8:14-27. doi: 10.1097/XCE.0000000000000169.

Jones, A.G.; Hattersley, A.T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. **Diabetic Medicine**. 2013; 30. 803-817. DOI: 10.1111/dme.12159.

Kupfer, R.; Larrúbia, M.R.; Bussade, I.; Pereira, J.R.D.; Lima, G.A.B.; Epifanio, M.A. et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. **Arc. Endocrinol Metab**. 2017:

Lanchin, J.M.; McGee, P.; Palmer, J.P. Impact of c-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial. **Diabetes** 2014; 63 -739-48

Lovshin, J.A.; Bjornstad, P.; Lovblom, L.E.; Bai, J.W.; Lytvyn, Y.; Boulet, G. et al., Atherosclerosis and Microvascular Complications: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. 2018 Dec; 41(12): 2570–2578.

Mackness, B.; Hine, D.; McElduff, P.; Mackness, M. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. **Atherosclerosis**. 186 2006;396–401

Malcom, G.T.; Oalman, M.C.; Strong, J.P. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY study (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). **Ann NY Acad Sci**. 1997;817:179-88.

Oliveira, J.E.P.; Montenegro Junior, R.M.; Vencio, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

Oram, R.A.; Jones, A.G.; Besser, R.E.; Knight, B.A.; Shields, B.M.; Brown, R.J. et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. **Diabetologia**. 2014; 57(1): 187-197

Pearson, T.A.; Mensah, G.A.; Alexander, R.W.; Anderson, J.L.; Cannon, R.O.; Criqui, M. et al; Markers of inflamamation and Cardiovascular Disease. **Circulation**. 2003; 107:499-511

Rodrigues, T.C.; Pecis, M.; Canani, L.H.; Schreiner, L.; Kramer, C.K.; Biavatti, K. et al. Characterization of patients with type 1 diabetes mellitus in southern Brazil: chronic complications and associated factors. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):67-73

Soliman, E.Z.; Backlund, J.Y.; Bebu, I.; Li, Y.; Zhang, Z.M.; Cleary, P.A. et al. Progression of Electrocardiographic Abnormalities in Type 1 Diabetes During 16 Years of Follow-up: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. **J Am Heart Assoc**. 2016;5:e002882 doi: 10.1161/JAHA.115.002882

Truong, U.T.; Maahs, D.M.; Daniels, S.R. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents with Diabetes: Where are we, and where are we going? **Diabetes Technology & Therapeutics**. 2012; 14: 11-19

Wang, P.; Xu, Y.Y.; Lv, T.T.; Guan, S.Y.; Li, X.M.; Li, X.P., et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A systematic review and Meta-Analysis. **Angiology** 2019; 70:141-159

Wissler, R.W.; Strong, J.P. Risk factors for atherosclerosis in young subjects: the PDAY research group (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). **Am J Pathol**. 1998;153:1023-33.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr(a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como nome: Análise dos marcadores precoces de lesão cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo I no Estado do Maranhão a ser realizado pelos pesquisadores Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis e Manuel dos Santos Faria.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se você possui doença cardiovascular (alteração nos vasos sanguíneos) como consequência do *diabetes mellitus*.

A avaliação da doença cardiovascular será feita por meio de exames (tomografia com escore de cálcio, velocidade de onda de pulso, índice tornozelo braquial, Doppler de carótidas, eletrocardiograma e PCR Ultrassensível). A tomografia com escore de cálcio é um exame que possibilita visualizar as paredes e a luz das artérias coronárias, que são os vasos que levam sangue ao coração e é possível avaliar placas ateroscleróticas (de gordura) e detectar alguma obstrução nesses vasos. A velocidade de onda de pulso é um exame em que se coloca um fio com sensor para avaliar a velocidade da onda nas suas artérias e se elas estão rígidas. O índice tornozelo braquial é a diferença da medida da pressão no membro superior e membro inferior, que se houver diferenças acentuadas entre uma medida e outra pode indicar uma obstrução nos vasos sanguíneos. O eletrocardiograma possibilitará avaliar a atividade elétrica do seu coração e o Doppler de carótidas como está o fluxo de sangue que chega até o cérebro. Além disso, terá uma coleta de sangue para avaliar um marcador de inflamação dos vasos pelo sangue (PCRus), o controle de diabetes nos últimos três meses (Hemoglobina glicada) e a reserva do pâncreas para produzir insulina (Peptídeo C).

Os riscos mínimos associados à participação neste estudo são mínimos. A realização do índice tornozelo braquial, eletrocardiograma e velocidade de onda de pulso não gera desconfortos. A tomografia de escore de cálcio lhe submete a uma dose de radiação, porém essa dose é pequena comparada a dose de quando se realiza uma radiografia de tórax. Os riscos relacionados à coleta de sangue são sangramentos no local da punção, manchas roxas e infecção no local do orifício da agulha que podem ocorrer em um pequeno número de pessoas que realizam esses procedimentos. Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos diretos / indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo, pelo tempo que for necessário. Os benefícios em participar deste estudo é que você pode identificar lesões iniciais de doença do coração.

O resultado dos exames será enviado aos pesquisadores do estudo. Se você quiser, peça uma cópia do resultado aos responsáveis pela pesquisa. A pesquisa terá duração de 02 anos, com o término previsto para fevereiro de 2020. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome. Todas as amostras biológicas e os resultados provenientes delas serão usadas apenas para as finalidades deste estudo Durante e após a pesquisa você terá contato direto e permanente com os pesquisadores.

Qualquer dúvida você pode procurar a Dra. Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis, pelo telefone ou e-mail que constam no final deste documento.

Sua participação é voluntária e sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também no tratamento médico que o Sr (a) já realiza neste serviço. Também não haverá ressarcimento com a sua participação na pesquisa. Havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você deverá assinar ao final deste documento e rubricar nas duas primeiras páginas, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel.: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br. Desde já agradecemos!

---

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
Pesquisador: Roberta Maria Duailibe Ferreira Reis  
Rua Barão de Itapary, 227, Centro E-mail: robertadf@hotmail.com  
Cel: (98) 988221970

---

Responsável pela pesquisa: Manuel dos Santos Faria  
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
Rua Barão de Itapary, 227, Centro Tel.: (98) 2109-1095  
Comitê de Ética e Pesquisa  
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro - São Luís-MA  
CEP: 65020-070  
Tel.: (98) 2109-1250  
E-mail: cep@huufma.br

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_  
declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo  
em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a  
qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_,  
responsável legal por \_\_\_\_\_,  
RG nº \_\_\_\_\_ declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE  
CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto,  
sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou  
constrangimento.

\_\_\_\_\_  
(Assinatura)

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



## APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA – FASE II ESTUDO

1. Informações gerais – FASE II ESTUDO		
1.1 Nome completo		
1.2 Número Protocolo	_ _ _ _ _	
1.3. Data da avaliação (dia/mês/ano)	_ _ / _ _ / _ _ _ _	
1.4. Número de Registro no hospital/Centro	_ _ _ _ _	
1.5. Tempo de Diagnóstico de Diabetes (anos)	_ _ _ _	

2. Exame físico		
2.1 Peso (kg)	_ _ _	
2.2 Altura (cm)	_ _ _	
2.3. IMC	_ _	
2.4 CA	_ _ _	
2.5 PAS	_ _ _	
2.6 PAD	_ _ _	

3. Exames laboratoriais		
3.1. PCR us	3.1.a. Valor	_ _ _
	3.1.b. Intervalo (1) (2) (3)	_
3.2. Peptídeo C	2.2.a Valor	_ _
	2.2.b Intervalo (1) <1,1 (2) >1,1	_
3.3 Hb1ac	_ _ _	
3.4 Ureia	_ _ _	
3.5 Creatinina	_ _ _	
3.6 TGO	_ _ _	
3.7 TGP	_ _ _	

3.8 Glicemia de jejum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.9 Colesterol total	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.10 HDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.11 LDL	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.12 Triglicérides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

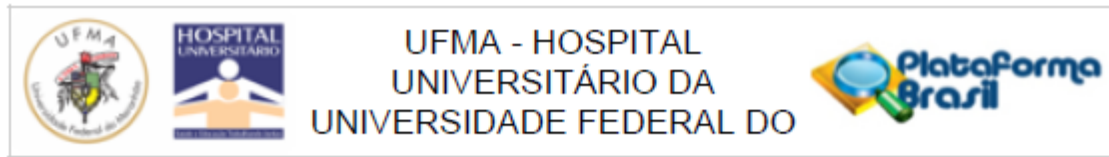
4. Exames de Imagem						
4.1 Tomografia com Escore de cálcio	3.1.a valor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3.1.b Intervalo (1) <0 (2) 0-10 (3) 11-100 (4) 101-400 (5) 401-1000 (6) > 1000					<input type="text"/>
4.2. Doppler de Carótidas	3.2.a Carótida Comum direita	3.2.b Carótida Comum direita				
	3.2.a.1 Sítio 1 <input type="text"/>	3.2.b.1 Sítio 1 <input type="text"/>				
	3.2.a.2 Sítio 2 <input type="text"/>	3.2.b.2 Sítio 2 <input type="text"/>				
	3.2.a.3 Média <input type="text"/>	3.2.b.3 Média <input type="text"/>				
	3.2.a.4 Classificação <input type="text"/>	3.2.b.4 Classificação <input type="text"/>				

5. Índice Tornozelo Braquial			
5. ITB	4.1.a Valor	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2.2.b Intervalo (1) <0,9 (2) 0,9-1,3 (3) >1,3		<input type="text"/>

6. Eletrocardiograma			
6.1 Ritmo	5.1.a Ritmo (1) Sinusal (2) FA (3) Outro	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	5.1.b Descrever _____		_____
6.2 FC			<input type="text"/>
6.3 Alteração	Descrever _____ _____ _____		

## **ANEXOS**

## ANEXO A: Parecer Consubstanciado do CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DOS MARCADORES PRECOSES DE LESÃO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES TIPO 1 NO ESTADO DO MARANHÃO.

**Pesquisador:** MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 86648218.1.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.668.396

**Apresentação do Projeto:**

Diabetes mellitus é um grupo complexo e heterogêneo de doenças metabólicas que são caracterizadas por hiperglicemia. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ocorre predominantemente em pessoas jovens e geralmente é precipitado por uma destruição imuno-associada de células beta pancreáticas produtoras de insulina, levando a deficiência de insulina e uma necessidade absoluta de substituição de insulina exógena, estando associado a um aumento do risco de complicações crônicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas) e cardiovasculares (BLUESTONE, J.A et al, 2010 ;WALSH, M.G. et al, 2004). Dahl – Jorgensen demonstraram que as taxas de morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV) apresentam um aumento de duas a quatro vezes em pacientes com DM1, valores comparáveis ao da hipercolesterolemia familiar. Embora essas complicações ocorram geralmente na vida adulta, estudos de autópsia tem demonstrado que o processo aterosclerótico começa na infância e se torna mais acelerado na presença de fatores de risco. (MALCON G.T et al, 1997; WISSELET RW, et al 1998). Além disso, Como a maioria da DAC (Doença aterosclerótica) no DM1 ocorre nos pacientes com doença renal e sendo a resistência insulínica um importante determinante para o desenvolvimento de ambas, DAC e doença renal, mostra o papel fundamental da resistência insulínica na patogênese do processo aterosclerótico nessa população. Outras observações, que reforçam a importância da resistência insulínica, são as de estudos demonstrando que pacientes com DM1 e história familiar positiva para Diabetes

**Endereço:** Rua Barão de Itapary nº 227

**Bairro:** CENTRO

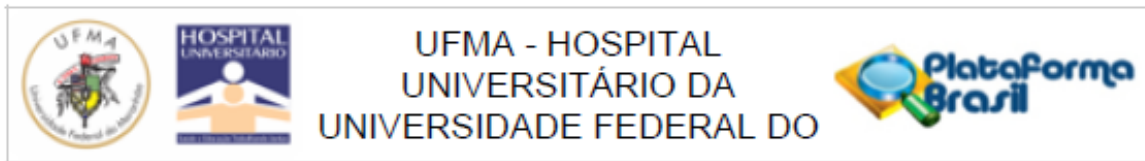
**CEP:** 65.020-070

**UF:** MA

**Município:** SAO LUIS

**Telefone:** (98)2109-1250

**E-mail:** cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.668.396

Mellitus tipo 2 (DM2) possuem maior prevalência de DAC quando comparados com os de história familiar negativa. (WAJCHENBERG et al, 2008). No estudo do DCCT/EDIC o controle intensivo do diabetes, incluindo o controle glicêmico, em DM1 jovens estava associado a uma redução de 57% dos eventos cardiovasculares após 17 anos de evolução, mesmo com uma discreta deterioração da glicemia na segunda fase do estudo, demonstrando memória metabólica. Estes dados sugerem que um ótimo controle glicêmico, desde o início da

doença, apresenta benefícios em longo prazo na evolução da DCV. No DCCT/EDIC foi observado que a hiperglicemia estava associada a um aumento na espessura da camada íntima da carótida e a um perfil lipídico aterogênico. O DCCT, entretanto, salienta que o controle intensivo da glicemia reduz, mas não elimina a DCV no DM1. (DCCT, 1993; EDIC, 1999). A associação de glicemia com calcificação da artéria coronária (CAC) no DM1 não está clara. Dois estudos não demonstraram uma relação entre glicemia e CAC no diabetes tipo 1, enquanto um mostrou associação. Esses estudos demonstraram relações com os fatores de risco CVD tradicionais, mas uma menor diferença de sexo no CAC do que é usual para a população não-diabética, consistente com a redução da diferença entre os sexos para o CAD no diabetes tipo 1. (CLEARY, P.A. et al, 2006). O primeiro estudo avaliando velocidade de onda de pulso (VOP) em DM1 foi publicado em 2006 e mostrou que a pressão de aumento, índice de

rigidez arterial e relação de viabilidade subendocárdica, uma estimativa da perfusão miocárdica, estão associadas com DAC e baixo índice tornozelo braquial, respectivamente, na população com DM1. A análise da forma de onda do pulso é uma medida simples, não invasiva, de índices de rigidez arterial, e pesquisas adicionais sobre a associação entre esses índices e complicações no DM1 são necessárias (PRINCE CT, et al 2010). Tanaka

avalivou a VOP em relação com retinopatia diabética em um grupo de pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 e observou que a VOP é significativamente maior em pacientes com retinopatia diabética do que naqueles sem, e que existe uma relação entre o estágio de retinopatia diabética e resistência de onda de pulso em pacientes japoneses com diabetes tipo 2. (TANAKA et al, 2013). De acordo com o a última diretriz conjunta da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Diabetes e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia foi definido que a Calcificação arterial coronariana (CAC) é associada com eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes, e citou

estudos cuja CAC foi associada com aumento na mortalidade, especialmente em portadores de diabetes e considerou pacientes com  $CAC > 10$  como indicador de mortalidade e futuros eventos cardiovasculares, devendo ser considerados como pacientes de alto risco. Porém, a maioria desses

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

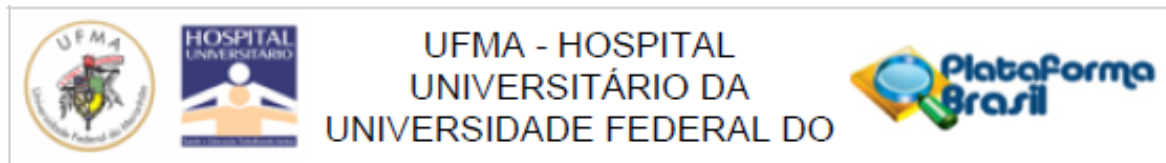
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.668.396

estudos foi realizado em pacientes com DM2. (BERTOLUCI et al, 2017).

#### Hipótese:

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) acomete principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens e evolui com elevada morbimortalidade. O risco de doença arterial coronariana (DAC) precoce nos pacientes com diabetes tipo 1 é conhecida desde o final da década de 1970, sendo atualmente a principal causa de mortalidade na população adulta com diabetes mellitus tipo 1 de longa duração. Mais estudos clínicos controlados e randomizados

são necessários para investigar os marcadores de lesão cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 1 com a finalidade de redução na incidência no desfecho final de infarto, AVC, doença arterial obstrutiva periférica e a morbimortalidade associada. Desta forma, acreditamos que o presente projeto, determinará a frequência de lesões iniciais cardiovasculares nos pacientes com diabetes tipo 1 e permitirá a identificação de subgrupos de pacientes sob maior risco de evolução destas complicações cardiovasculares levando a um tratamento precoce e uma boa relação custo efetividade ao sistema de saúde público além de correlacionar com complicações microvasculares.

#### Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, realizado no Serviço de Endocrinologia do HU-UFMA, serviço de referência para atendimento do paciente portador de DM1 no estado do Maranhão, sendo admitidos os pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão e que aceitem a participação na pesquisa, mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), que forem atendidos no período de 1 ano a partir da data de aprovação do estudo junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-CEP/ HU-UFMA e que tenham participado do trabalho: "Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o diabetes mellitus tipo 1 e suas complicações crônicas no estado do Maranhão".

#### Amostra

A população a ser estudada será constituída de pacientes com DM 1 provenientes dos ambulatórios de DM do HU-UFMA que fizeram parte do trabalho: "Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o diabetes mellitus tipo 1 e suas complicações crônicas no estado do Maranhão. O grupo controle será composto por indivíduos saudáveis voluntários da mesma faixa etária e sexo.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

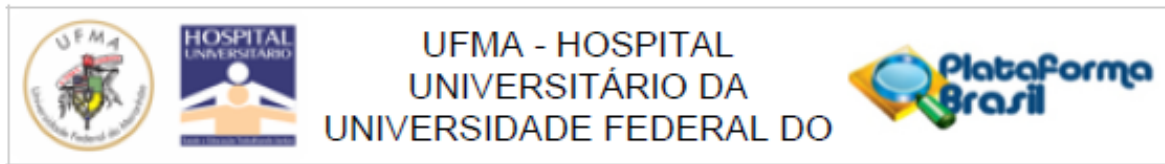
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.668.396

**Critério de Inclusão:**

Pacientes portadores de DM tipo 1 com idade maiores de 18 anos e duração do Diabetes Mellitus > 5 anos e que fizeram parte do trabalho "Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o diabetes mellitus tipo 1 e suas complicações crônicas no estado do Maranhão".

**Critério de Exclusão:**

Serão critérios de exclusão: Gestação, lactação, infarto e AVC prévio, história de revascularização do miocárdio, angioplastia, Doença arterial obstrutiva periférica conhecida.

**Metodologia de Análise de Dados:**

As inferências serão representadas como teste de hipótese (com bilateral de 0,05) e intervalo de confiança de 95%. No caso de comparações múltiplas utilizaremos a correção de Sidak. Os dados serão arquivados e as análises serão realizadas com o software estatístico SPSS versão 17.0.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Riscos:**

Os riscos associados à participação neste estudo são mínimos. A realização do índice tornozelo braquial e velocidade de onda de pulso não geram desconfortos. A tomografia de escore de cálcio submete a uma dose de radiação, porém essa dose é pequena comparada a dose de quando se realiza uma radiografia de tórax. Ainda, se for necessário, o pesquisador responsável dará assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. Outros riscos possíveis durante a pesquisa seriam quebra de sigilo e confidencialidade e constrangimento. Para evitar estes riscos os dados dos participantes serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o nome em qualquer fase do estudo. Quando for necessário exemplificar determinada situação, a privacidade será assegurada uma vez que o nome será substituído de forma aleatória.

**Benefícios:**

Os benefícios em participar deste estudo é poder identificar lesões iniciais de doença cardiovascular. Em caso de alterações nos exames, o participante será encaminhado para tratamento com os médicos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Espera-se, também, que o resultado desse estudo traga mais benefícios no cuidado de pacientes

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

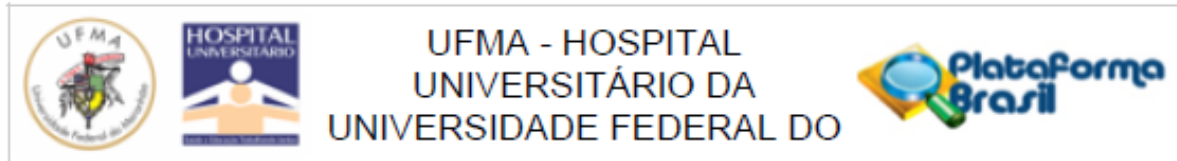
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.668.396

com diabetes mellitus tipo 1.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Objetivo Primário:**

a) Analisar marcadores precoces de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 1.

**Objetivo Secundário:**

a) Identificar a frequência de complicações cardiovasculares em pacientes com DM1;

b) Comparar métodos de avaliação de complicações cardiovasculares (Tomografia com escore de cálcio, velocidade de onda de pulso, índice tornozelo braquial, doppler de carótidas, eletrocardiograma e PCR ultrasensível) em pacientes com DM1;

c) Relacionar complicações crônicas microvasculares (retinopatia e nefropatia) e complicações cardiovasculares nos pacientes com DM1;

d) Comparar a frequência de complicações cardiovasculares em pacientes com DM1 e indivíduos saudáveis.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Diabetes mellitus é um grupo complexo e heterogêneo de doenças metabólicas que são caracterizadas por hiperglicemia. O diabetes tipo 1 ocorre predominantemente em pessoas jovens e é geralmente é precipitado por uma destruição imuno-associada de células beta pancreáticas produtoras de insulina, e está associado a um aumento do risco de complicações crônicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas) e cardiovasculares, e estudos apontam que esse processo aterosclerótico começa já na infância. Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, realizado no Serviço de Endocrinologia do HU-UFMA, serviço de referência para atendimento do paciente portador de DM1 no estado do Maranhão. Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, realizado no Serviço de Endocrinologia do HU-UFMA.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013(item 3/ 3.3).

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

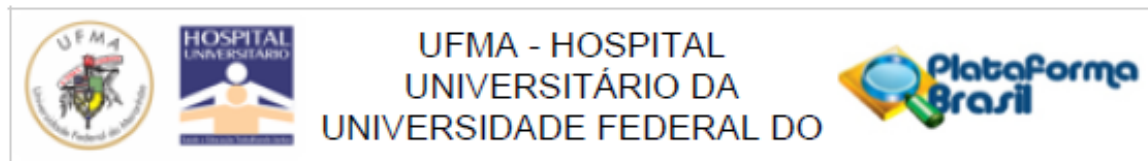
UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br





Continuação do Parecer: 2.668.396

#### Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo atende aos critérios da Resolução 466/12 e suas complementares.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1093375.pdf	26/04/2018 07:34:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	26/04/2018 07:33:48	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Outros	CARTA.jpg	26/04/2018 07:27:32	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COMIC2.pdf	30/03/2018 21:42:59	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COMIC1.pdf	30/03/2018 21:42:45	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCEP.docx	22/03/2018 20:18:52	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

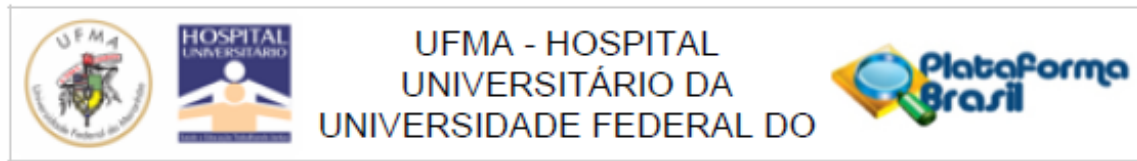
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.668.396

Declaração do Patrocinador	RESPONSABILIDADEFINANCEIRA.docx	22/03/2018 14:49:38	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração do Patrocinador	UDI.docx	22/03/2018 14:42:16	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	doppler.docx	22/03/2018 14:40:10	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração do Patrocinador	ECG.docx	22/03/2018 14:39:12	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração do Patrocinador	INLAB.docx	22/03/2018 14:38:03	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ANUENCIA.docx	22/03/2018 14:22:17	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	22/03/2018 14:05:06	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	22/03/2018 14:04:01	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	22/03/2018 13:58:46	MARIA DO ROSARIO DA SILVA RAMOS COSTA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO LUIS, 22 de Maio de 2018

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa  
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

## ANEXO B: Regras de Submissão

### Manuscript Submission Guidelines: *Diabetes and Vascular Disease Research*

#### Table of Contents:

1. [Open Access](#)
2. [Article Processing Charge](#)
3. [What Do We Publish](#)
  - 3.1 [Aims and Scope](#)
  - 3.2 [Article Types](#)
  - 3.3 [Writing Your Paper](#)
4. [Editorial Policies](#)
  - 4.1 [Peer Review Policy](#)
  - 4.2 [Authorship](#)
  - 4.3 [Acknowledgements](#)
  - 4.4 [Funding](#)
  - 4.5 [Declaration of conflicting interests](#)
  - 4.6 [Research ethics and patient consent](#)
  - 4.7 [Clinical Trials](#)
  - 4.8 [Reporting Guidelines](#)
  - 4.9 [Research Data](#)
5. [Publishing Policies](#)
  - 5.1 [Publication Ethics](#)
  - 5.2 [Contributor's Publishing Agreement](#)
6. [Preparing Your Manuscript](#)
  - 6.1 [Formatting](#)
  - 6.2 [Artwork, figures and other graphics](#)
  - 6.3 [Supplemental material](#)
  - 6.4 [Reference style](#)
  - 6.5 [English language editing services](#)
7. [Submitting Your Manuscript](#)
  - 7.1 [How to submit your manuscript](#)
  - 7.2 [Title, keywords and abstracts](#)
  - 7.3 [ORCID](#)
  - 7.4 [Information required for completing your submission](#)
  - 7.5 [Permissions](#)
8. [On acceptance and publication](#)
  - 8.1 [SAGE Production](#)
  - 8.2 [Online Publication](#)
  - 8.3 [Promoting your article](#)
9. [Further Information](#)
10. [Appealing the publication decision](#)



This Journal is a member of the [Committee on Publication Ethics](#).

This Journal recommends that authors follow the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) formulated by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Please read the guidelines below then visit the journal's submission site <https://mc.manuscriptcentral.com/dvdres> to upload your manuscript. Please note that manuscripts not conforming to these guidelines may be returned. Remember you can log in to the submission site at any time to check on the progress of your paper through the peer review process.

Only manuscripts of sufficient quality that meet the aims and scope of *Diabetes and Vascular Disease Research* will be reviewed. As part of the submission process you will be required to warrant that you are submitting your original work, that you have the rights in the work, that you are submitting the work for first publication in the Journal and that it is not being considered for publication elsewhere and has not already been published elsewhere, and that you have obtained and can supply all necessary permissions for the reproduction of any copyright works not owned by you.

*Diabetes and Vascular Disease Research* may accept submissions of papers that have been posted on preprint servers; please alert the Editorial Office when submitting (contact details are at the end of these guidelines) and include the DOI for the preprint in the designated field in the manuscript submission system. Authors should not post an updated version of their paper on the preprint server while it is being peer reviewed for possible publication in the journal. If the article is accepted for publication, the author may re-use their work according to the journal's author archiving policy.

If your paper is accepted, you must include a link on your preprint to the final version of your paper.

If you have any questions about publishing with SAGE, please visit the [SAGE Journal Solutions Portal](#)

## 1. Open Access

*Diabetes and Vascular Disease Research* is an open access, peer-reviewed journal. Each article accepted by peer review is made freely available online immediately upon publication, is published under a Creative Commons license and will be hosted online in perpetuity. Publication costs of the journal are covered by the collection of article processing charges which are paid by the funder, institution or author of each manuscript upon acceptance. There is no charge for submitting a paper to the journal.

For general information on open access at SAGE please visit the [Open Access page](#) or view our [Open Access FAQs](#).

[Back to top](#)

## 2. Article Processing Charge

If, after peer review, your manuscript is accepted for publication, a one-time article processing charge (APC) is payable. This APC covers the cost of publication and ensures that your article will be freely available online in perpetuity under a Creative Commons license.

An introductory article processing charge (APC) of \$750, discounted from the full rate of \$1500, is available for a limited time.

The article processing charge (APC) is payable when a manuscript is accepted after peer review, before it is published. The APC is subject to taxes where applicable. Tax-exempt status can be indicated by providing appropriate registration numbers when payment is requested. Please see further details [here](#).

[Back to top](#)

## 3. What Do We Publish

### 3.1 Aims and Scope

Before submitting your manuscript to *Diabetes and Vascular Disease Research*, please ensure you have read the [Aims & Scope](#).

### 3.2 Article Types

The journal publishes original papers, reviews, discussions of topical issues, case studies and meeting reports. The suggested word counts only refer to the body of the text and exclude references etc.

### Summary of manuscript structure

**Title page** (title of article, author names - forename, initials, surname - author affiliations, author for correspondence - title, address, telephone and fax numbers, email). Sole author articles should be accompanied by a relatively recent photograph of the author (at least 55 mm x 70 mm in size and at a minimum resolution of 300 dpi).

**Originals, Reviews, Achieving Best Practice, Current Topics:** Abstract 200 words, max. Key Words 6 max.; Abbreviations and Acronyms box (do not write in full in text); Key Messages 5 max.; Subheaded text, to include an Introduction and Conclusion/Discussion; References (ideally max. 30); Vancouver - <4 authors cite all, >4 authors cite first 3 et al.; Ref title. Journal year,vol:pages. Provide web addresses and month accessed. Tables - ideally submitted in Word. Figures - ideally submitted in PowerPoint using journal colours (pinks/maroon/grey) which can be modified to journal pantones by Production. Font styles should be consistent across all submitted figures. All figures and tables require legends and keys/abbreviations as appropriate. Photographs/Images - original image saved as .tiff or .eps file (minimum resolution 300 dpi), see section 9.4.3 for more details.

**Short Reports:** These are important preliminary data that justify early publication or briefer studies that warrant a short communication. Normally these manuscripts would be 1,500 words with 10-12 references and one figure or table.

**Editorials, Case studies:** As above but omit Abstract, Key Words and Key Messages.

Manuscripts should be structured as listed below.

### **Original papers**

Should include:

- Title page.
- Abstract (200 words): a short inclusive statement suitable for direct electronic abstracting identifying the purpose of the study, key methods, the main results and the main conclusion.
- Key words: maximum of 6 key words for indexing.
- Introduction: concise description of background, sufficient for the non-specialist to appreciate the context of the work. Clear statement of the purpose of the study.
- Methods: a brief description of study design, procedures, analytical techniques and statistical evaluation.
- Results: a clear account of the study findings using quantitative language where possible and cross-referenced to tables and figures (ideally in PowerPoint using journal colours).
- Discussion: an interpretation of the study placed within the context of current knowledge leading to specific conclusions where possible.
- Each of the above sections should use subheadings as appropriate
- Acknowledgements.
- References (ideally max. 30), figures and tables (see 9.4.3 for more details)

### **Reviews, Achieving Best Practice and Current Topics**

Should include:

- Title page as above. Abbreviations & Acronyms box as necessary.
- Abstract (200 words): setting out the scope, key messages and conclusions of the review.

- Body of text: liberally partitioned with headings and subheadings leading to a synopsis with conclusions at the end.

**Reviews** ~2,500 words; **Ach Best Pract** 1,000-2,000 words; **Curr Top** 500-1,500 words

Should include:

- Key messages: in a separate box itemising 2-5 very short principal points.
- Acknowledgements.
- References (ideally max. 30), figures and tables (see 9.4.3 for more details).

### **Editorial**

Should include:

- Title page as above. Abbreviations & Acronyms box as necessary.
- Body of text: 500-2,500 words, liberally partitioned with headings and subheadings leading to a synopsis with conclusions at the end.
- References (ideally max. 30), figures and tables (see 9.4.3 for more details).

### **Case Study**

Should include:

- Title page as above. Abbreviations & Acronyms box if necessary - if abbreviations only used once, write in full in text.
- Introduction/case history as appropriate (see published studies). 200-500 words. Succinct Conclusion/Discussion containing the key learning points provided by the case. If you are considering a longer Case study please follow all guidance for an Achieving Best Practice article.
- Photograph/Image (original image saved as .tiff or .eps file - minimum resolution of 300 dpi - for scanned photographs see 9.4.3).
- References (ideally max. 5), photographs, figures and tables (see 9.4.3 for more details).

If you would like to discuss your paper prior to submission contact the Editor-in-Chief ([p.j.grant@leeds.ac.uk](mailto:p.j.grant@leeds.ac.uk)) or Editor's Assistant ([V.L.Harper@leeds.ac.uk](mailto:V.L.Harper@leeds.ac.uk)).

## **3.3 Writing Your Paper**

The SAGE Author Gateway has some general advice and on [how to get published](#), plus links to further resources.

### **3.3.1 Making your article discoverable**

For information and guidance on how to make your article more discoverable, visit our Gateway page on [How to Help Readers Find Your Article Online](#)

[Back to top](#)

## **4. Editorial Policies**

### **4.1 Peer Review Policy**

The journal's policy is to have manuscripts reviewed by two expert reviewers. *Diabetes and Vascular Disease Research* utilizes a single-blind peer review process in which the reviewer's name and information

is withheld from the author. All manuscripts are reviewed as rapidly as possible, while maintaining rigor. Manuscripts are initially assigned to either the Editor-in-Chief who will make a decision regarding whether the manuscript fits within the aims and scope of the journal and is of sufficient priority to warrant peer review. At this stage some manuscripts may be immediately rejected. Papers which pass this initial check will then be assigned to either the Editor-in-Chief or a Section Editor who will manage the assignment of peer reviewers; each manuscript is reviewed by at least two referees. The Section Editor will then make a recommendation to the Editor-in-Chief regarding publication, primarily based on the reviewers comments. The Editor-in-Chief will make his final decision based on both this recommendation and the comments of the reviewers.

As part of the submission process you will be asked to provide the names of peers who could be called upon to review your manuscript. Recommended reviewers should be experts in their fields and should be able to provide an objective assessment of the manuscript. Please be aware of any conflicts of interest when recommending reviewers. Examples of conflicts of interest include (but are not limited to) the below:

- The reviewer should have no prior knowledge of your submission
- The reviewer should not have recently collaborated with any of the authors
- Reviewer nominees from the same institution as any of the authors are not permitted

You will also be asked to nominate peers who you do not wish to review your manuscript (opposed reviewers).

Please note that the Editors are not obliged to invite/ reject any recommended/opposed reviewers to assess your manuscript.

The Editor or members of the Editorial Board may occasionally submit their own manuscripts for possible publication in the journal. In these cases, the peer review process will be managed by alternative members of the Board and the submitting Editor / Board member will have no involvement in the decision-making process.

*Diabetes and Vascular Disease Research* is committed to delivering high quality, fast peer-review for your paper, and as such has partnered with Publons. Publons is a third party service that seeks to track, verify and give credit for peer review. Reviewers for *Journal Title* can opt in to Publons in order to claim their reviews or have them automatically verified and added to their reviewer profile. Reviewers claiming credit for their review will be associated with the relevant journal, but the article name, reviewer's decision and the content of their review is not published on the site. For more information visit the [Publons](#) website.

## 4.2 Authorship

Papers should only be submitted for consideration once consent is given by all contributing authors. Those submitting papers should carefully check that all those whose work contributed to the paper are acknowledged as contributing authors.

The list of authors should include all those who can legitimately claim authorship. This is all those who:

1. Made a substantial contribution to the concept or design of the work; or acquisition, analysis or interpretation of data,
2. Drafted the article or revised it critically for important intellectual content,
3. Approved the version to be published,
4. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Authors should meet the conditions of all of the points above. When a large, multicentre group has conducted the work, the group should identify the individuals who accept direct responsibility for the manuscript. These individuals should fully meet the criteria for authorship.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship, although all contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed

in the Acknowledgments section. Please refer to the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\) authorship guidelines](#) for more information on authorship.

### 4.3 Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an Acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, or a department chair who provided only general support.

Any acknowledgements should appear first at the end of your article prior to your Declaration of Conflicting Interests (if applicable), any notes and your References.

#### 4.3.1 Writing assistance

Individuals who provided writing assistance, e.g. from a specialist communications company, do not qualify as authors and so should be included in the Acknowledgements section. Authors must disclose any writing assistance – including the individual's name, company and level of input – and identify the entity that paid for this assistance. It is not necessary to disclose use of language polishing services.

### 4.4 Funding

*Diabetes and Vascular Disease Research* requires all authors to acknowledge their funding in a consistent fashion under a separate heading. Please visit the [Funding Acknowledgements](#) page on the SAGE Journal Author Gateway to confirm the format of the acknowledgment text in the event of funding, or state that: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### 4.5 Declaration of conflicting interests

It is the policy of *Diabetes and Vascular Disease Research* to require a declaration of conflicting interests from all authors enabling a statement to be carried within the paginated pages of all published articles.

Please ensure that a 'Declaration of Conflicting Interests' statement is included at the end of your manuscript, after any acknowledgements and prior to the references. If no conflict exists, please state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'.

For guidance on conflict of interest statements, please see the [ICMJE recommendations](#).

### 4.6 Research ethics and patient consent

Medical research involving human subjects must be conducted according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](#).

Submitted manuscripts should conform to the [ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#), and all papers reporting animal and/or human studies must state in the methods section that the relevant Ethics Committee or Institutional Review Board provided (or waived) approval. Please ensure that you have provided the full name and institution of the review committee, in addition to the approval number.

For research articles, authors are also required to state in the methods section whether participants provided informed consent and whether the consent was written or verbal.

Information on informed consent to report individual cases or case series should be included in the manuscript text. A statement is required regarding whether written informed consent for patient information and images to be published was provided by the patient(s) or a legally authorized



representative. Please do not submit the patient's actual written informed consent with your article, as this in itself breaches the patient's confidentiality. The Journal requests that you confirm to us, in writing, that you have obtained written informed consent but the written consent itself should be held by the authors/investigators themselves, for example in a patient's hospital record. The confirmatory letter may be uploaded with your submission as a separate file.

Please also refer to the [ICMJE Recommendations for the Protection of Research Participants](#)

All research involving animals submitted for publication must be approved by an ethics committee with oversight of the facility in which the studies were conducted. The journal has adopted the [Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare for Veterinary Journals](#) published by the International Association of Veterinary Editors.

#### 4.7 Clinical trials

*Diabetes and Vascular Disease Research* conforms to the [ICMJE requirement](#) that clinical trials are registered in a WHO-approved public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registry name and URL, and registration number must be included at the end of the abstract.

#### 4.8 Reporting guidelines

The relevant [EQUATOR Network](#) reporting guidelines should be followed depending on the type of study. For example, all randomized controlled trials submitted for publication should include a completed [CONSORT](#) flow chart as a cited figure and the completed CONSORT checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. Systematic reviews and meta-analyses should include the completed [PRISMA](#) flow chart as a cited figure and the completed PRISMA checklist should be uploaded with your submission as a supplementary file. The [EQUATOR wizard](#) can help you identify the appropriate guideline.

Other resources can be found at [NLM's Research Reporting Guidelines and Initiatives](#).

#### 4.9 Research Data

At SAGE we are committed to facilitating openness, transparency and reproducibility of research. Where relevant, *Diabetes and Vascular Disease Research* encourages authors to share their research data in a suitable public repository subject to ethical considerations and to include a data accessibility statement in their manuscript file. Authors should also follow data citation principles. For more information please visit the SAGE Author Gateway, which includes information about SAGE's partnership with the data repository Figshare.

[Back to top](#)

### 5. Publishing Policies

#### 5.1 Publication Ethics

SAGE is committed to upholding the integrity of the academic record. We encourage authors to refer to the Committee on Publication Ethics' [International Standards for Authors](#) and view the Publication Ethics page on the [SAGE Author Gateway](#).

##### 5.1.1 Plagiarism

*Diabetes and Vascular Disease Research* and SAGE take issues of copyright infringement, plagiarism or other breaches of best practice in publication very seriously. We seek to protect the rights of our authors and we always investigate claims of plagiarism or misuse of published articles. Equally, we seek to protect the reputation of the journal against malpractice. Submitted articles may be checked with duplication-checking software. Where an article, for example, is found to have plagiarized other work or included third-party copyright material without permission or with insufficient acknowledgement, or where the authorship

of the article is contested, we reserve the right to take action including, but not limited to: publishing an erratum or corrigendum (correction); retracting the article; taking up the matter with the head of department or dean of the author's institution and/or relevant academic bodies or societies; or taking appropriate legal action.

### 5.1.2 Prior publication

If material has been previously published, it is not generally acceptable for publication in a SAGE journal. However, there are certain circumstances where previously published material can be considered for publication. Please refer to the guidance on the [SAGE Author Gateway](#) or if in doubt, contact the Editor at the address given below.

## 5.2 Contributor's Publishing Agreement

Before publication SAGE requires the author as the rights holder to sign a Journal Contributor's Publishing Agreement. *Diabetes and Vascular Disease Research* publishes manuscripts under [Creative Commons licenses](#). The standard license for the journal is Creative Commons by Attribution Non-Commercial (CC BY-NC), which allows others to re-use the work without permission as long as the work is properly referenced and the use is non-commercial. For more information, you are advised to visit [SAGE's OA licenses page](#).

Alternative license arrangements are available, for example, to meet particular funder mandates, made at the author's request.

[Back to top](#)

## 6. Preparing your manuscript

### 6.1 Formatting

The preferred format for your manuscript is Word. LaTeX files are also accepted. Word and (La)Tex templates are available on the [Manuscript Submission Guidelines](#) page of our Author Gateway.

### 6.2 Artwork, figures and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's [Manuscript Submission Guidelines](#).

Figures supplied in color will appear in color online.

### 6.3 Supplemental Material

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc) alongside the full-text of the article. For more information please refer to our [guidelines on submitting supplemental files](#).

### 6.4 Reference Style

*Diabetes and Vascular Disease Research* adheres to the SAGE Vancouver reference style. View the [SAGE Vancouver](#) guidelines to ensure your manuscript conforms to this reference style.

If you use [EndNote](#) to manage references, you can download the [SAGE Vancouver EndNote output file](#).

### 6.5 English language editing services

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit [SAGE Language Services](#) on our Journal Author Gateway for further information.

[Back to top](#)

## 7. Submitting Your Manuscript

### 7.1 How to submit your manuscript

*Diabetes and Vascular Disease Research* is hosted on SAGE Track, a web based online submission and peer review system powered by ScholarOne™ Manuscripts. <http://mc.manuscriptcentral.com/dvdres> to login and submit your article online.

IMPORTANT: Please check whether you already have an account in the system before trying to create a new one. If you have reviewed or authored for the journal in the past year it is likely that you will have had an account created. For further guidance on submitting your manuscript online please visit ScholarOne [Online Help](#).

### 7.2 Title, keywords and abstracts

Please supply a title, short title, an abstract and keywords to accompany your article. The title, keywords and abstract are key to ensuring readers find your article online through online search engines such as Google. Please refer to the information and guidance on how best to title your article, write your abstract and select your keywords by visiting the SAGE Journal Author Gateway for guidelines on [How to Help Readers Find Your Article Online](#).

### 7.3 ORCID

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of [ORCID, the Open Researcher and Contributor ID](#). ORCID provides a unique and persistent digital identifier that distinguishes researchers from every other researcher, even those who share the same name, and, through integration in key research workflows such as manuscript and grant submission, supports automated linkages between researchers and their professional activities, ensuring that their work is recognized.

The collection of ORCID IDs from corresponding authors is now part of the submission process of this journal. If you already have an ORCID iD you will be asked to associate that to your submission during the online submission process. We also strongly encourage all co-authors to link their ORCID ID to their accounts in our online peer review platforms. It takes seconds to do: click the link when prompted, sign into your ORCID account and our systems are automatically updated. Your ORCID iD will become part of your accepted publication's metadata, making your work attributable to you and only you. Your ORCID iD is published with your article so that fellow researchers reading your work can link to your ORCID profile and from there link to your other publications.

If you do not already have an ORCID ID please follow this [link](#) to create one or visit our [ORCID homepage](#) to learn more.

### 7.4 Information required for completing your submission

Provide full contact details for the corresponding author including email, mailing address and telephone numbers. Academic affiliations are required for all co-authors. These details should be presented separately to the main text of the article to facilitate anonymous peer review.

You will be asked to provide contact details and academic affiliations for all co-authors via the submission system and identify who is to be the corresponding author. These details must match what appears on your manuscript. The affiliation listed on the manuscript should be the institution where the research was conducted. If an author has moved to a new institution since completing the research, the new affiliation can be included in a manuscript note at the end of the paper. At this stage please ensure you have included all the required statements and declarations and uploaded any additional supplementary files (including reporting guidelines where relevant).

### 7.5 Permissions

Please ensure that you have obtained any necessary permission from copyright holders for reproducing any illustrations, tables, figures or lengthy quotations previously published elsewhere. For further information

including guidance on fair dealing for criticism and review, please see the Copyright and Permissions page on the [SAGE Journal Author Gateway](#).

[Back to top](#)

## 8. On acceptance and publication

If your paper is accepted for publication after peer review, you will first be asked to complete the contributor's publishing agreement. Once your manuscript files have been checked for SAGE Production, the corresponding author will be asked to pay the article processing charge (APC) via a payment link. Once the APC has been processed, your article will be prepared for publication and can appear online within an average of 30 days. Please note that no production work will occur on your paper until the APC has been received.

### 8.1 SAGE Production

Your SAGE Production Editor will keep you informed as to your article's progress throughout the production process. Proofs will be made available to the corresponding author via our editing portal SAGE Edit, or by email to the corresponding author and should be returned promptly. Authors are reminded to check their proofs carefully to confirm that all author information, including names, affiliations, sequence and contact details are correct, and that Funding and Conflict of Interest statements, if any, are accurate. Please note that if there are any changes to the author list at this stage all authors will be required to complete and sign a form authorizing the change.

### 8.2 Online Publication

One of the many benefits of publishing your research in an open access journal is the speed to publication. With no page count constraints, your article will be published online in a fully citable form with a DOI number as soon as it has completed the production process. At this time it will be completely free to view and download for all.

### 8.3 Promoting your article

Publication is not the end of the process! You can help disseminate your paper and ensure it is as widely read and cited as possible. The SAGE Author Gateway has numerous resources to help you promote your work. Visit the [Promote Your Article](#) page on the Gateway for tips and advice.

[Back to top](#)

## 9. Further Information

Any correspondence, queries or additional requests for information on the Manuscript Submission process should be sent to the *Diabetes and Vascular Disease Research* editorial office as follows:

Vicki Harper  
 Editorial Assistant  
<mailto:V.L.Harper@Leeds.ac.uk>

[Back to top](#)

## 10. Appealing the publication decision

Editors have very broad discretion in determining whether an article is an appropriate fit for their journal. Many manuscripts are declined with a very general statement of the rejection decision. These decisions are not eligible for formal appeal unless the author believes the decision to reject the manuscript was based on an error in the review of the article, in which case the author may appeal the decision by providing the Editor with a detailed written description of the error they believe occurred.

If an author believes the decision regarding their manuscript was affected by a publication ethics breach, the author may contact the publisher with a detailed written description of their concern, and information supporting the concern, at [publication\\_ethics@sagepub.com](mailto:publication_ethics@sagepub.com)