

Diabetes *mellitus* e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral*

Diabetes mellitus and atherosclerosis: basic pathophysiology for physicians

Silvia Avezedo¹, Edgar Guimarães Victor², Dinaldo Cavalcanti de Oliveira³

*Recebido da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

• Parte da tese de mestrado da Dr. Silvia Azevedo, desenvolvida na pós-graduação do centro de ciências da saúde na UFPE.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O número de pessoas com diabetes *mellitus* (DM) tem crescido de forma marcante nos últimos anos e as expectativas são que esse crescimento torne-se ainda mais intenso nos próximos anos. A doença arterial coronariana (DAC) é responsável pela maioria das mortes dos pacientes diabéticos. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos básicos mais relevantes da doença cardiovascular nos diabéticos com especial ênfase à DAC.

CONTEÚDO: Foram abordados os aspectos epidemiológicos do DM, e, especialmente a prevalência das doenças cardiovasculares (DCV) e a ocorrência de eventos clínicos decorrentes da DAC. Discutiram-se algumas características anatômicas e fisiopatológicas da DAC na população geral e enfatizaram-se alguns aspectos peculiares dessa doença em portadores de DM.

CONCLUSÃO: A fisiopatologia da DAC nos diabéticos difere em alguns aspectos daquela de outros pacientes. Não há dúvidas que o DM acelere a aterosclerose coronariana e que os diabéticos são um subgrupo de pacientes de maior risco para eventos cardiovasculares.

Descritores: Diabetes *mellitus*, Doença cardiovascular.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The number of people with diabetes mellitus (DM) has increased a lot and there is expectation that this increases more in the next years. Coronary artery disease (CAD) is the major cause of death in diabetic patients. The goal of this review is describes some characteristics of the cardiovascular disease in diabetics emphasizing CAD.

CONTENTS: We present epidemiological main aspects of the diabetes mellitus with special attention to prevalence of cardiovascular disease and its clinical events. We discuss anatomical and pathophysiological characteristics of the cardiovascular disease (CAD) in general population, emphasizing special considerations about this disease in diabetic patients.

CONCLUSION: There is difference in the pathophysiology between diabetic and non-diabetics patients. Do not existing doubt that DM accelerates CAD and diabetics are a group of patients at high risk of coronary clinical events.

Keywords: Cardiovascular disease, Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* acomete milhões de pacientes em todo o mundo, e a expectativa é de que o número de diabéticos aumente com o passar dos anos.

A doença cardiovascular (DCV) é responsável pela maioria dos óbitos dos pacientes com diabetes *mellitus*, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a causa de 75% dos óbitos desses pacientes. Nessa população, a DAC apresenta algumas peculiaridades, que conferem aos pacientes diabéticos, maior morbimortalidade quando comparados à população geral.

O objetivo deste estudo foi apresentar as características epidemiológicas e fisiopatológicas da DAC, em especial aquelas relacionadas aos pacientes diabéticos¹⁻¹⁴.

DIABETES MELLITUS

Definição e classificação

É uma desordem metabólica de múltipla etiologia, caracterizada por distúrbios dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, como resultado de defeitos na secreção, na ação da insulina ou em ambas. A exposição prolongada ocasiona efeitos deletérios em inúmeros órgãos e sistemas, especialmente nos olhos, rins, nervos, vasos e coração¹.

1. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Médica Residente de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

2. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutor em Cardiologia pela UFPE. Médico Cardiologista do Hospital das Clínicas da UFPE. Recife, PE, Brasil

3. Professor da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médico Cardiologista Intervencionista do Hospital das Clínicas da UFPE. Médico Cardiologista do Hospital do Coração. São Paulo, SP, Brasil. Médico Cardiologista Intervencionista do Hospital São Paulo da UNIFESP. Recife, PE, Brasil

Apresentado em 04 de junho de 2010

Aceito para publicação em 10 de agosto de 2010

Conflitos de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:
Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira
Rua Padre Landim, 302/403 – Madalena
50710-470 Recife, PE.
E-mail: dinaldo@cardiol.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Pode ser classificado em dois principais subtipos: DM tipo 1 (DM1), de origem autoimune, relacionado à deficiência de insulina; e DM tipo 2 (DM2), resultado de um complexo processo fisiopatológico que culmina com a resistência insulínica, gestacional e secundária^{1,2}.

Epidemiologia

Devido ao processo de envelhecimento da população, à inatividade física e ao excesso de peso, têm-se observado contínuos aumentos na prevalência do DM³, especialmente à custa do DM2, responsável por 90% a 95% de todos os casos¹. Segundo estimativas de Wild e col.⁴, em 2000 havia cerca de 171 milhões de adultos diabéticos no mundo, sendo 4,6 milhões somente no Brasil. Presume-se que em 2030 esse número duplique e que o Brasil ocupe o sexto lugar entre os países mais acometidos por essa doença⁴.

Embora o DM seja mais prevalente nos países desenvolvidos, presume-se que até 2025 o aumento do DM será proporcionalmente maior nas nações em desenvolvimento. Calcula-se que ocorra um aumento de 27% e de 48% na prevalência dessa doença nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente⁵.

O DM vem sendo reconhecido e tratado como um grave problema de saúde pública, não somente por alcançar proporções epidêmicas, mas também por estar associado à morbidade e mortalidade prematuras^{3,6}. As DCV têm papel de destaque em sua epidemiologia, visto julgar-se o DM como um dos mais importantes fatores de risco para o seu desenvolvimento⁷.

Estima-se que cerca de 7,5 milhões de diabéticos tenham morrido em 2000, sendo 2,9 milhões em consequência da doença, o que corresponde a 5,2% de todas as mortes ocorridas no mundo nesse ano⁸. A maioria dos óbitos em pacientes diabéticos é decorrente de eventos cardiovasculares ou complicações renais, daí acreditar-se que a mortalidade do DM seja subnotificada⁹. No Brasil, *coorte* realizada por Salles, Bloch e Cardoso¹⁰ constatou que as DCV e a doença renal crônica (DRC) foram responsáveis por 37% e 6% dos óbitos na população de diabéticos estudada, respectivamente.

Dada sua elevada prevalência e morbimortalidade, o DM causa significativo impacto econômico, com cifras de cerca de 116 bilhões de dólares em gastos médicos, somente nos Estados Unidos, no ano 2007¹¹. Segundo Straka e col.¹², além dos custos inerentes à doença, há entre os pacientes diabéticos gastos adicionais com internações por eventos cardiovasculares.

Em países em desenvolvimento, o DM acomete mais frequentemente indivíduos economicamente ativos, elevando ainda mais os custos atribuídos a essa doença^{4,5}. Calcula-se que, nesses países, uma em cada 10 mortes em indivíduos em idade produtiva seja atribuída ao DM⁸.

Diabetes e doença cardiovascular

O reconhecimento do DM como fator de risco para o desenvolvimento das DCV adquiriu significado científico após as publicações do *Framingham Study*^{13,14}. Nessa época, estabelecia-se o conceito de que o DM deveria ser aceito como um precursor de morbidade e mortalidade cardiovasculares, tendo em vista a elevada incidência na *coorte* de falência cardíaca, DAC, acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial obstrutiva periférica

(DAOP)^{13,14}. Hoje, sabe-se que o DM não só aumenta a incidência das DCV, como também acelera o seu curso clínico^{15,16}.

Em virtude de sua elevada incidência e seu alto índice de complicações, a DAC se consolida como principal responsável pela crescente morbimortalidade nos pacientes diabéticos¹⁷⁻¹⁹. Sua prevalência varia de acordo com a população estudada, bem como com os tipos de diabetes e os gêneros².

Estudos demonstram que o DM2 confere risco para eventos coronarianos comparável àqueles de pacientes não diabéticos com eventos coronarianos prévios²⁰⁻²². No DM1, por sua vez, o risco de DAC aumenta dramaticamente com o início da nefropatia diabética². Tuomilehto e col.²³ demonstraram que o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM1 com e sem nefropatia era de, respectivamente, 29% e 2% a 3%.

A influência do gênero na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos ainda não se encontra totalmente esclarecida, a despeito dos estudos realizados com esse objetivo²⁴, embora se acredite que o DM confira um aumento mais expressivo no risco de DAC entre as mulheres²⁵.

Almdal e col.²⁶, em *coorte* de 13.000 pacientes, encontraram que o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 encontra-se aumentado em 1,5 a 2 vezes entre os homens, e 1,5 a 6,5 entre as mulheres, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Natarajan e col.²⁷ verificaram que homens diabéticos e mulheres com menos de 10 anos de DM apresentavam risco cardiovascular comparável ao de um evento coronariano prévio, e que mulheres diabéticas com mais de 10 anos de doença acumulavam maior risco.

O *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS-35)¹⁸ mostrou que, em pacientes com DM2, a incidência de complicações cardiovasculares encontrava-se significativamente associada à elevação dos níveis glicêmicos. Tais achados foram ratificados por uma análise após 10 anos de seguimento da *coorte* que evidenciou redução de 15% na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nos pacientes submetidos a controle glicêmico intensivo²⁸.

No DM1, o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)²⁹ falhou em mostrar relação causal estatisticamente significativa entre hiperglicemia e DCV, possivelmente relacionada à baixa incidência de eventos verificados na ocasião. No entanto, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC)³⁰, o seguimento de 12 anos da mesma casuística, mostrou que o controle intensivo da glicemia apresentou efeitos significativos na redução do risco de DCV.

Devido ao fato de o DM elevar em duas a três vezes a incidência de DCV em relação aos não diabéticos^{26,31}, pesquisadores passaram a buscar justificativas científicas para o excesso de risco.

Vários autores sugerem que o período que precede o DM contribui de forma significativa para o risco de DAC^{32,33}, e que os valores séricos de glicose em jejum^{34,35}, bem como os medidos através do teste oral de tolerância à glicose^{35,36}, ou indiretamente, através da hemoglobina glicada (HbA_{1c})^{37,38} estariam correlacionados com a incidência de DCV em pacientes não diabéticos.

Visando identificar fatores de risco preditores de DM em amostra de pré-diabéticos, pesquisadores do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS)³⁹ acompanharam pacientes com tolerância normal à glicose e intolerantes, que desenvolveram DM durante o período do estudo. Constataram que fatores de risco para DCV, como

HDL baixo, triglicérido (TG) alto, hipertensão arterial sistêmica (HAS), intolerância à glicose e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) alto, eram preditores independentes de DM.

Turner e col.⁷ encontraram que fatores de risco como hiperglicemia, HAS, tabagismo, obesidade, redução da concentração de lipoproteínas de alto peso molecular (HDL) e aumento de lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL) eram comuns à DAC e ao DM. No DM, alterações como a glicação e a oxidação das lipoproteínas, bem como a presença de partículas pequenas e densas de LDL, constituem-se em diferenças qualitativas no *status* de dislipidemia, tornando essa condição ainda mais aterogênica^{40,41}.

Fatores de risco não tradicionais, como níveis séricos de albumina, fibrinogênio, fator de von Willebrand (FvW), fator VIII ativado e contagem de leucócitos, foram apontados como preditores de DAC em pacientes diabéticos no *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC Study)⁴². Tais achados sugerem que o DM confere um estado inflamatório o qual pode estar relacionado à aterosclerose e lesão microvascular com tendência à trombose, evidenciando que tais fatores de risco podem ter importante significado na fisiopatologia das DAC⁴².

ATEROSCLEROSE

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^{43,44}. A despeito de ter início na infância⁴⁵, as principais síndromes relacionadas à doença aterosclerótica se manifestam, em geral, a partir da quarta década de vida⁴⁶. Previamente considerada uma doença por acúmulo de colesterol, a aterosclerose é hoje entendida como uma complexa interação entre fatores de risco ambientais, componente genético, sistema imunológico, células hematológicas e endoteliais, fatores de coagulação e mediadores inflamatórios^{47,48}.

A disfunção endotelial é causa e consequência do processo aterosclerótico, ocupando papel central na fisiopatologia da doença⁴⁹. Não obstante ser resultado da lesão inicial ao endotélio arterial, a disfunção endotelial atua também perpetuando todo o *continuum* inflamatório através da liberação de citocinas, fatores quimiotáticos, fatores de crescimento, entre outras substâncias capazes de desencadear ainda mais lesões vasculares^{44,48,49}.

Sob condições normais, as células endoteliais resistem à adesão e agregação leucocitária e produzem fibrinólise. Todavia, quando ativadas por mediadores inflamatórios associados à dislipidemia, à HAS, ao tabagismo, à obesidade, ao DM e a algumas infecções, as células endoteliais passam a expressar uma série de moléculas de adesão que recrutam os leucócitos⁴⁴.

As células espumosas, precursoras do ateroma, são resultado da ligação leucocitária às partículas de LDL oxidadas⁴⁵. A formação de placas ateroscleróticas complexas e maduras, por sua vez, envolve a migração de células musculares lisas da túnica média para a íntima e a consequente produção de matriz extracelular, além de mineralização e neoformação vascular⁴⁶.

Cada fase específica da lesão aterosclerótica representa um diferente estágio de inflamação que, quando não debelado, resulta em lesões avançadas passíveis de complicações como erosões, rupturas e trombose^{50,51}.

Lesões ateroscleróticas na doença arterial coronariana

As lesões ateroscleróticas das artérias coronarianas são o substrato fisiopatológico para o desenvolvimento das síndromes coronarianas agudas (SCA) e crônicas⁵². As características apresentadas pelas placas ateroscleróticas são responsabilizadas pela forma de apresentação dos eventos clínicos, havendo a necessidade de melhor compreensão de seus aspectos histológicos e morfológicos.

A *American Heart Association* (AHA), na década de 1990, publicou três estudos visando esclarecer as principais áreas das artérias sujeitas à aterosclerose⁵³, bem como suas lesões evolutivas^{45,46}, como as descritas a seguir:

- A lesão inicial ou do tipo I se caracterizava pela presença dos primeiros depósitos lipídicos detectáveis na íntima e pelas reações celulares a eles associados. As modificações histológicas iniciais nessa fase eram mínimas, observando-se pequenos agrupados de macrófagos contendo gotículas lipídicas conhecidas como células espumosas;
- As lesões do tipo II incluíam estrias gordurosas. Microscopicamente, apresentavam-se como camadas estratificadas de células espumosas somadas a células musculares lisas com depósitos de gordura. Linfócitos T também podiam ser encontrados nesse tipo de lesão, todavia em menor proporção que os macrófagos;
- As lesões do tipo III eram aquelas química e morfológicamente intermediárias ao tipo II e ao ateroma. Eram também conhecidas como lesões transitórias ou pré-ateromatosas. Histologicamente se caracterizavam pela presença de acúmulo lipídico no meio extracelular.

As lesões avançadas foram definidas como aquelas nas quais um acúmulo de lipídeos, de células e de componentes da matriz ocasionava desorganização e espessamento intimal, bem como deformidade na parede arterial, sendo incluídas nessa categoria as lesões que se seguem:

- As lesões do tipo IV ou ateromas apresentavam um conteúdo denso e extracelular de lipídeos localizados de forma uniforme na camada íntima, conhecidos como núcleos lipídicos. Estes, caracteristicamente, espessavam a parede arterial sem, entretanto, ocasionar estreitamento luminal, tendo em vista sua característica de crescimento excêntrico;
 - As lesões do tipo V se caracterizavam pela formação de um tecido conectivo fibroso que, quando associado ao núcleo lipídico, compunha o fibroateroma ou lesão tipo Va. Havendo calcificação da lesão, esta passava a ser denominada lesão tipo Vb e, nos casos em que o núcleo lipídico era ausente ou escasso, tipo Vc. Tais lesões podiam provocar estreitamento luminal clinicamente relevante;
 - As lesões do tipo IV ou tipo V, que passavam por processo de ruptura, hematoma ou hemorragia e trombose eram lesões complicadas classificadas como tipo VIa, VIb, VIc, respectivamente. O quadro 1 ilustra a sequência de formação da placa, bem como suas características histológicas e sua correlação com a clínica, desenvolvidas pela AHA.
- Virmani e col.⁵⁰, fundamentados em novos estudos de autópsia e angiográficos, propuseram modificações na classificação da AHA, até então vigente. Segundo eles, o processo de progressão das lesões ateroscleróticas não poderia ser explicado de forma linear

(lesões iniciais → lesões avançadas → eventos trombóticos → morte)⁵⁰. Além disso, o modelo explicativo da AHA não era capaz de classificar novas evidências que surgiam na literatura, tais como lesões não fatais contendo área de ruptura⁵⁴ e presença de trombos em lesões não rotas⁵⁵.

As alterações propostas na classificação da AHA baseavam-se em

categorização das lesões mediante seus achados morfológicos, havendo importantes mudanças na descrição das lesões originalmente classificadas como tipo IV, V e VI (Quadro 2).

Além da inovação na descrição das lesões, os autores também propuseram um novo modelo explicativo em que eventos como erosão e ruptura poderiam desencadear trombose seguida de morte

Quadro 1 – Sequência de formação da placa, bem como suas características histológicas e sua correlação com a clínica, desenvolvidas pela AHA.

Nomenclatura e Principal Histologia	Sequência de Progressão	Principal Mecanismo de Crescimento	Período de Início	Correlação Clínica
Lesão tipo I (inicial) Macrófagos isolados Células espumosas		Crescimento principalmente à custa de acúmulo de lipídeos	A partir da 1ª década	Ausência de sintomas
Lesão tipo II (estrias gordurosas) Acúmulo de lipídeos no espaço intracelular			A partir da 3ª década	
Lesão tipo III (intermediária) Lesões tipo II modificadas com pequenos reservatórios de lipídeos no extracelular				
Lesão tipo IV (ateroma) Lesões tipo II modificadas com núcleo de lipídeos no extracelular		Aumento acelerado de células musculares lisas e de colágeno	A partir da 4ª década	Período clinicamente silencioso ou com início dos sintomas
Lesão tipo V (fibroateroma) Núcleo(s) lipídico(s) e capa fibrosa ou calcificação ou fibrose				
Lesão tipo VI (complicadas). Defeitos na superfície, hematoma/hemorragia e trombose				

Quadro 2 – Categorização das lesões de acordo com seus achados morfológicos

Lesão Intimal	Espeçamento Intimal	Distribuição intimal normal de CML	Trombose ausente	
Lesão Intimal não aterosclerótica	Xantoma intimal, ou estrias gordurosas	Ausência de lipídeos	Trombose ausente	
		Ausência de células espumosas	Trombose ausente	
	Espessura Intimal Patológica	Sem erosão	Acúmulo de células espumosas	Trombose ausente
		Com erosão	Ausência de núcleo lipídico	Trombo oclusivo ocasionalmente
Lesões ateroscleróticas progressivas	Fibroateroma	Ausência de capa fibrosa	Trombose ausente	
		CML em matriz de proteoglicanos	Trombo oclusivo ocasionalmente	
	Fibroateroma de capa fina	Sem ruptura	Áreas de lipídeos extracelulares	Trombose ausente, podendo haver hemorragia dentro da placa
		Com ruptura	Características acima + Trombose luminal	Trombo usualmente oclusivo
Placa Fibrocalcificada	Nódulo Calcificado	Núcleo lipídico + capa fibrosa	Trombose usualmente não-oclusivo	
		Características acima + Trombose luminal sem contato do trombo com o núcleo lipídico	Trombose ausente	
	Placa Fibrocalcificada	Capa fibrosa fina infiltrada por macrófagos e linfócitos	Grandes áreas de calcificação Poucas células inflamatórias	Trombose ausente
		Raras CML	Estenose luminal significativa	
		Núcleo lipídico		
		Capa fibrosa rota +		
		Trombose luminal havendo contato do trombo com o núcleo lipídico		

ou cicatrização da lesão⁵⁰. Havia, portanto, lesões suscetíveis a complicações trombóticas e lesões estáveis após sofrer processo de cicatrização, ratificando, assim, a ideia gerada por Davies⁵⁶ sobre a vulnerabilidade das placas ateroscleróticas.

Atualmente, no entanto, o termo 'vulnerabilidade' vem sendo utilizado em um contexto mais amplo, o de 'indivíduo vulnerável'^{57,58}. Estudos demonstraram que em pacientes vitimados por IAM, não só as lesões culpadas, mas também as lesões com características de estabilidade, as demais lesões vulneráveis e as placas ateroscleróticas em outro território arterial, apresentavam-se tomadas por infiltrado inflamatório^{59,60}.

Diabetes mellitus e aterosclerose

Dentre todos os fatores de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica, o DM, sem dúvida, configura-se como um dos mais danosos⁴¹. A exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico¹⁶.

As células endoteliais sintetizam importantes substâncias bioativas com as finalidades de regular o tônus vasomotor, manter a propriedade de antiadesividade da membrana e manter em equilíbrio os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes⁴⁹.

O óxido nítrico (ON) produzido pelo endotélio é uma substância que, além de possuir ação vasodilatadora, também apresenta propriedades antiaterogênicas, visto que restringe a proliferação das células musculares lisas (CML), inibe a adesão e agregação plaquetária, bem como a adesão e infiltração leucocitária⁴⁹. Sua produção é dependente da ativação da enzima endotelial óxido nítrico sintetase (ONS) e da presença, em níveis apropriados, de seu cofator, a tetrahidrobiopterina (BH₄)⁶¹. Em pacientes diabéticos, a produção de ON está comprometida, o que contribuiu para surgimento e progressão da aterosclerose⁶².

A hiperglicemia exerce seus efeitos deletérios bloqueando a ativação da ONS e aumentando a produção de superóxido (O₂⁻), que por sua vez reduz a biodisponibilidade da BH₄¹⁶. Ademais, a hiperglicemia decorrente do DM ocasiona glicotoxicidade e lipotoxidase, culminando com resistência insulínica, cujos efeitos através da inibição da via fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3-quinase) também são deletérios às células endoteliais⁶³.

Há evidências, ainda, de que no endotélio de diabéticos haja aumento da produção de vasoconstritores como a endotelina 1, a angiotensina II e vasoconstritores prostanoídes¹⁶. A endotelina 1, em especial, aumenta a permeabilidade vascular, induz a hipertrofia de CML, aumenta a produção de interleucina-6 e aumenta a retenção de sal e água, estimulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reconhecidamente um fator precipitador de disfunção endotelial⁶⁴.

Embora a hiperglicemia possa exercer efeitos diretos na progressão da aterosclerose e modular adversamente propriedades celulares através de inúmeros mecanismos, a via mais importante envolvida na patogênese da aterosclerose acelerada é aquela em que os produtos de glicação avançada (PGA) são formados a partir de reação não enzimática de proteínas e lipídeos⁶⁴.

Além de inibir a via PI3-quinase, desencadeando disfunção das células endoteliais, os PGA modificam proteínas da matriz extracelular, causando perda de elasticidade da parede vascular, modificam proteínas intra e extracelulares, afetando a interação entre

o endotélio e os macrófagos, promovem inflamação na parede do vaso via ativação do fator nuclear Kappa B, aumentam a expressão do fator tissular da coagulação, das espécies reativas do oxigênio e das citocinas inflamatórias, porém diminuem a tromboomodulina e o ON^{62,65}.

A hiperglicemia também ativa a via da proteína cinase C, que contribui para a produção excessiva de ânions superóxidos, a redução do ON e de metaloproteinases, o aumento de citocinas inflamatórias, de substâncias pró-coagulantes e para a disfunção endotelial⁶⁶. Diabéticos têm uma produção aumentada de espécies reativas do oxigênio, que determinam a produção de peroxinitrito (potente superóxido), PGA e antagonista da ONS (por exemplo, a dimetilarginina assimétrica)⁶⁷. Acredita-se que a p66^{shc} seja uma molécula que tem importante papel no controle do estresse oxidativo⁶².

A resistência à insulina reduz a biodisponibilidade de ON (devido ao comprometimento da via PI-3K) e ativa a proteína cinase mitogênica, levando à produção de endotelina e pró-coagulantes. A consequência final será importante disfunção endotelial^{62,68}.

Os ácidos graxos livres, em excesso nos diabéticos, estimulam a proteína cinase C, as nicotinamidas adenina dinucleotídeo fosfatases, inibem a prostaciclina sintetase, aumentam a resistência à insulina e contribuem para a produção de diacérol, que sabidamente é estimulante da proteína cinase C. Os adipócitos de diabéticos estimulam a produção de fator de necrose tumoral alfa, de outras citocinas inflamatórias e contribuem para a disfunção endotelial e de células musculares lisas^{66,69-71}.

As CML têm sua função estimulada, gerando produção de matriz celular. Entretanto, em diabéticos, existe também uma sinalização para apoptose dessas células. A quantidade de CML no ateroma depende do balanço entre a migração e a apoptose⁶².

O paciente diabético apresenta um estado protrombótico, que reflete mudanças na trombose e fibrinólise. Em linhas gerais, ocorre aumento do fibrinogênio, na ativação do fator VII, aumento do PAI 1 no plasma e na placa, diminuição da uroquinase e aumento da agregação plaquetária. Nesses pacientes, existe uma anormalidade estrutural dos coágulos, que são mais resistentes à degradação e aos elevados níveis séricos de PAI-1^{62,72}.

Classicamente, a dislipidemia do paciente diabético é caracterizada pelo aumento dos triglicerídeos, do colesterol LDL e pela redução do HDL colesterol. Sabe-se que as moléculas de LDL colesterol pequenas e densas participam ativamente do processo aterosclerótico nesse subgrupo de pacientes. O excesso de ácidos graxos que chega ao fígado aumenta a produção de VLDL e ésteres de colesterol, que são responsáveis em parte pela característica da dislipidemia desses pacientes^{62,73}.

Acredita-se haver um efeito aditivo entre os clássicos fatores de risco para aterosclerose e diabetes mellitus⁶².

Em virtude de a maioria dos casos de SCA ocorrerem em lesões ateroscleróticas não obstrutivas, atribui-se ao processo de formação e organização do trombo o potencial de morbimortalidade decorrente das DAC⁷⁴. A adesão e a agregação plaquetária na área da lesão são, portanto, eventos críticos da aterosclerose^{72,75}.

No endotélio normal, o ON e as prostaglandinas I₂ têm a função de inibir a adesão e a agregação plaquetária; todavia, em pacientes diabéticos, as plaquetas são menos responsivas a tais efeitos⁷⁵. O endotélio também pode contribuir para a ativação plaquetária em pacientes diabéticos através da liberação de fatores pró-coagulantes

tes, como o FvW, que, ao conectar-se às glicoproteínas Ib e IIb/IIIa, estimula a interação das plaquetas com a fibrina⁷⁵. O DM também aumenta a expressão do fator tecidual e de vários outros fatores de coagulação⁷².

CONCLUSÃO

O número de pessoas com diabetes *mellitus* tem crescido de forma marcante nos últimos anos e a expectativa é de que esse crescimento torne-se ainda mais intenso nos próximos anos. A DAC é responsável pela maioria das mortes dos pacientes diabéticos.

A fisiopatologia da DAC nos diabéticos difere em alguns aspectos daquela em outros pacientes. A exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico.

Não há dúvidas de que o DM acelera a aterosclerose coronariana e que os diabéticos representam um subgrupo de pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, em especial os coronarianos.

REFERÊNCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62-S7.
2. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
3. Bonow RO, Gheorghiadu M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004;116(Suppl 5A):2S-10S.
4. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
6. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782-7.
7. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823-8.
8. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28(9):2130-5.
9. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 2):S14-21.
10. Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27(6):1299-305.
11. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care* 2008;31(3):596-615.
12. Straka RJ, Liu LZ, Girase PS, et al. Incremental cardiovascular costs and resource use associated with diabetes: an assessment of 29,863 patients in the US managed-care setting. *Cardiovasc Diabetol* 2009;26(8):53.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
14. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
15. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998;339(13):861-7.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287(19):2570-81.
17. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1992;45(11):1327-34.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
19. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18(2):258-68.
20. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28(12):2901-7.
21. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care* 2005;28(7):1588-93.
22. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
23. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41(7):784-90.
24. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
25. Barrett-Connor E, Giardina EG, Gitt AK, et al. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004;164(9):934-42.
26. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1422-6.
27. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005;165(4):430-5.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
30. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
32. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263(21):2893-8.
33. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):612-9.
34. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL, et al. Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 1991;133(6):565-76.

35. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162(2):209-16.
36. Saydah SH, Miret M, Sung J, et al. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24(8):1397-402.
37. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20.
38. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322(7277):15-8.
39. D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27(9):2234-40.
40. Sobenin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S35-9.
41. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12(6):647-56.
42. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000;133(2):81-91.
43. Montecucco F, Mach F. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2009;31(1):1-3.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
45. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14(5):840-56.
46. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
47. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
48. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-8.
49. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
50. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(5):1262-75.
51. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010;74(2):213-20.
52. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
53. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85(1):391-405.
54. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68(7):36B-50B.
55. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89(1):36-44.
56. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94(8):2013-20.
57. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108(14):1664-72.
58. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 2006;98(12A):3Q-9Q.
59. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1585-93.
60. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al. Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(10):1895-900.
61. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106(7):804-8.
62. Consentino F, Ryden L, Francia P, et al. Diabetes mellitus and metabolic syndrome. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, (editors). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc; 2009. p. 465-495.
63. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 2001 Mar 6;103(9):1282-8.
64. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113(15):1888-1904.
65. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
66. Rask-Madsen C, King GL. Proatherosclerosis mechanisms involving protein Kinase C in diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:487-496.
67. Paiva H, Lehtimäki T, Laasko J, et al. Plasma concentration of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003;52:303-307.
68. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-Kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:1794-1799.
69. Xu Y, He Z, King GL. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 2005;5:91-97.
70. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 2005;54:1640-1648.
71. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, et al. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IκappaB-α. *Diabetes* 2002;51:2005-2011.
72. De Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995;92(6):1408-13.
73. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: Addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:379-387.
74. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99(4A):6B-14B.
75. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15(1):44-54.