InCor HCFMUSP

Ciência e Humanismo

SÉRIE INCOR DE CARDIOLOGIA

Editor da Série

Roberto Kalil Filho



DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Editor

Luiz Antonio Raio Granja

Atheneu



Diabetes e Doença Cardiovascular



www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Editor da Série

Roberto Kalil Filho

Professor-Titular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Cardiopneumologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Diretor Geral do Centro de Cardiologia do Hospital Sírio-Libanês.
Diretor da Divisão de Cardiologia Clínica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Chefe do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.
Presidente do Conselho Diretor do InCor-HCFMUSP.

Editor do Volume

Luiz Antonio Raio Granja

Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Área de Atuação em Endocrinologia, Metabologia, Diabetologia.
Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).
Médico Coordenador-Pesquisador da Unidade de Aterosclerose do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP.

InCor HCFMUSP
Ciência e Humanismo

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123, 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Produção editorial: Efe Pê Editoração Ltda.

Capa: Paulo Verardo

Produção gráfica: Equipe Atheneu

Especificações gráficas: *papel offset 75g, papel cartão 250 g, lombada quadrada, reserva de verniz*

O conteúdo dos capítulos é de responsabilidade dos autores.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

D525

Diabetes e doença cardiovascular / editor Luiz Antonio Raio Granja ; editor da série Roberto Kalil Filho. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
24 cm. (InCor de cardiologia)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-684-1

1. Diabetes - Complicações e sequelas. 2. Cardiologia. 3. Sistema cardiovascular - Doenças - Fatores de risco. I. Granja, Luiz Antonio Raio. II. Kalil Filho, Roberto. III. Série.

CDD: 616.1071
23-83448 CDU: 616.1

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439

13/04/2023 13/04/2023

Granja LAR, Kalil Filho R.
Diabetes e Doença Cardiovascular – Série InCor de Cardiologia

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

CAPÍTULO 1



Diabetes e Aterosclerose – Fisiopatologia da Aterosclerose do Paciente Diabético

José Antonio Franchini Ramires

Introdução

A aterosclerose é uma doença que afeta todo ser humano. Alguns morrem das complicações ocasionadas pela aterosclerose (infarto do miocárdio, acidente cérebro vascular, doença vascular periférica) e outros, morrem com a aterosclerose, mas de doenças de outras causas.

Contudo, ninguém morre sem aterosclerose.

Uma explicação lógica para seu aparecimento/desenvolvimento pode ser pela extensão e interligação do sistema vascular com todos os órgãos e tecidos do corpo humano. O sistema circulatório macrovascular (transporte de sangue e micronutrientes) e o microvascular (irrigação e nutrição teciduais), tem uma área maior que dois campos de futebol. Por isso, qualquer órgão acometido com processo inflamatório, infeccioso ou imunológico lançará na circulação citocinas, quimiocinas e mobilização de células inflamatórias que circularão por todo o organismo mantendo contato e agredindo o endotélio vascular.

Essa agressão resultará em disfunção endotelial (DE), modificando a capacidade de produção e liberação de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI_2), dois compostos fundamentais para a proteção da integridade da parede vascular.

Doença milenar

A primeira descrição da aterosclerose ocorreu a mais de 3.500 anos[1], além de múmias egípcias com placas ateroscleróticas datadas de 1580 a.C.[2].

Além dessas descrições, ao longo dos séculos várias outras ocorreram: Hipócrates (460-370 a.C.)[3], Erasístrato (300 a.C.)[4] e outros.

Aterogênese

A primeira hipótese da aterogênese foi proposta por Karl Rokitansky[5], após observar a presença de cristais de colesterol, células espumosas e necrose em placas arteriais. Rudolf Virshow[6], contrapondo-se a Rokitansky, admitiu que a aterosclerose seria decorrente de três fatores: 1) alteração da parede vascular; 2) alteração do fluxo sanguíneo (estase); e 3) alteração dos constituintes do sangue (hipercoagulabilidade). Nessa época, ele comparou a rotura da placa com um abscesso.

Visão atual

Atualmente admite-se que a integridade do endotélio seja um aspecto fundamental para proteção vascular. O endotélio está envolvido com: homeostase vascular, regulação do tônus vascular, proliferação de célula muscular lisa vascular, migração de leucócito transendotelial, trombose e trombólise[7,8]. Assim, a DE pode ser definida como alteração do equilíbrio, parcial ou total, entre vasoconstrição/vasodilatação, fatores que promovem/bloqueiem o crescimento, fatores pró-anticoagulantes e fatores pró-antiaterogênicos[9]. Por esse motivo, a DE tem papel basal no desenvolvimento da aterosclerose e comprometimento dos grandes vasos. No diabetes *mellitus* (DM), essa disfunção é responsável pelo desenvolvimento das complicações microvasculares[10].

De acordo com a presença da DE, observa-se o envolvimento celular de diferentes classes de leucócitos; células mononucleares; monócitos, fagócitos mononucleares, macrófagos, linfócitos (T, Th1, Th2, CD4, CD8, B, células plasmáticas), polimorfonucleares (granulócitos e eosinófilos) e mastócitos.

A base molecular para explicar a interação e adesão, entre células mononucleares e células endoteliais, envolve a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial, promovendo a atração e ligação dos leucócitos.

As principais moléculas de adesão são: membros da superfamília de IgG (ICAM-1 e VCAM-1), (selectinas, p-selectina) e (integrinas, alfa-5 e beta-3).

As citocinas, mediadores proteicos inflamatórios e de imunidade, presentes na placa aterosclerótica, como fatores de necrose tumoral (TNF), podem induzir a expressão de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial[11,12].

Um aspecto clínico a ser ressaltado é que na presença de fatores sistêmicos como: hipertensão arterial, hipercolesterolemia (LDL, VLDL, IDL, TG, quilomícron e Lp(a)) e fibrinogênio sérico elevado, podem exercer seu efeito ao longo de toda a circulação arterial.

No entanto, existem localizações mais predisponíveis: regiões de grande impacto pressórico (aorta ascendente, torácica e abdominal), regiões de grande desgaste energético (artérias coronárias), bifurcações, locais de maior estresse arterial e alto fluxo.

O LDL parece exercer seu papel na aterogênese como a via final comum para todos os fatores de risco cardiovascular. Outro ponto importante é que, independentemente do nível sérico do LDL ou de outras lipoproteínas aterogênicas, o acúmulo local e permanência da lipoproteína num segmento arterial promove alteração local na composição dos proteoglicanos. Neste caso, as partículas de LDL se ligariam, preferencialmente, a certas classes de proteoglicanos como heparan sulfato, elaborados pelas células musculares lisas e células endoteliais[13]. A alteração da síntese de proteoglicanos em regiões de hemodinâmica arterial alterada ou liberação de mediadores inflamatórios localizados em pontos arteriais, podem promover retenção de lipoproteínas, em especial o LDL, na região subendotelial da íntima[14]. Portanto, tanto com colesterol elevado como em níveis normais, há possibilidade de se desenvolver uma placa aterosclerótica. A apo B-100 ligada ao LDL contém sítios específicos para ligação aos proteoglicanos.

As partículas de LDL ligadas aos proteoglicanos tem grande suscetibilidade à oxidação e assim influenciam na expressão gênica da produção de moléculas de adesão[15,16].

Durante a aterogênese vários antígenos podem participar da estimulação aos linfócitos T: lipoproteínas modificadas (LDL oxidada ou outras lipoproteínas oxidadas, Lp(a)), proteínas de liberação de calor (Heat Scholz Protein – HSP 65,60); outros antígenos (crípticos ou antígenos induzidos) e agentes infecciosos (herpes vírus humano, citomegalovírus, clamídia, pneumonia, micoplasma pneumonia, arqueia, helicobacter)[17,19].

No diabetes, além dos fatores expostos, existem fatores intrínsecos à doença, como:

a) Dependentes da menor produção ou ação insulínica:

- Maior produção de endotelina.
- Menor produção de membrana basal.
- Aumento do inibidor do plasminogênio.
- Redução da síntese proteica.
- Maior proliferação celular.

b) Efeitos adversos da hiperglicemia:

- Ativação da via dos polióis.
- Aumento dos produtos da glicação.
- Ativação da cascata de diacilglicerol-proteína.
- Aumento do estresse oxidativo.

Deste modo, todos esses fatores no diabetes podem exercer efeitos endoteliais, levando à DE e estimulando o aparecimento ou a evolução da placa aterosclerótica. Associadamente, o diabetes pode estimular o sistema renina angiotensina local tecidual, estimulando as alterações aterogênicas, como: maior estresse arterial, liberação de fatores autócrinos e parácrinos, aumento de migração e crescimento celular e aumento de expressão gênica para inibidor 1 do plasminogênio, aumento de fator tecidual, aumento de citocinas e de proteases e proteínas de matriz extracelular.

Se por um lado, a obstrução vascular é a maior expressão da aterosclerose; por outro, existem duas formas menos discutidas, mas quando presentes são de grande importância.

A primeira é a lesão dependente do grande aumento da espessura da parede arterial, difusa ao longo do trajeto da artéria. Nessa condição, a avaliação da luz arterial aparenta ser normal em todo o trajeto, sem obstrução, mas seu diâmetro pode estar reduzido de forma significativa, aparentando ser normal (Figura 1.1).

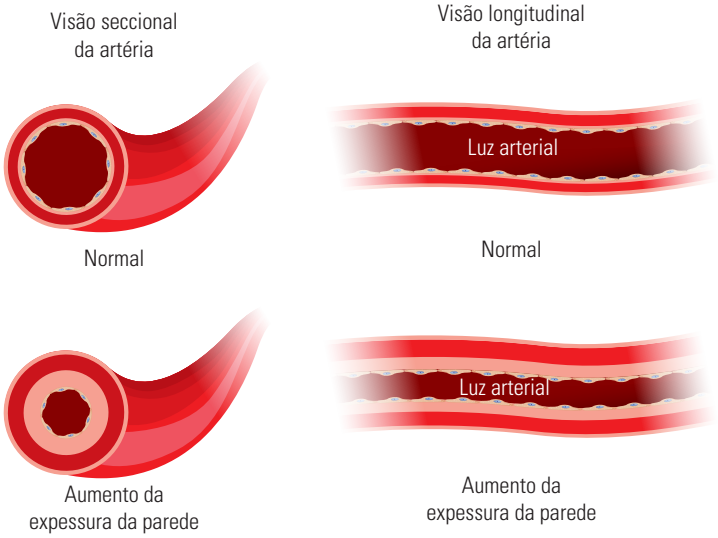


Figura 1.1 Alteração da luz arterial pelo aumento na espessura da parede arterial.

Os mecanismos envolvidos são vários, predominando a proliferação celular e maior produção de matriz celular e hiperplasia de músculo liso.

Outro fator que pode ser importante é o aumento da gordura perivascular, em todo o trajeto da artéria, mesmo em situações de processos agudos.

A segunda forma, é a dilatação da parede arterial formando ectasia e/ou aneurisma parietal[20]. A ectasia[21] é uma dilatação difusa (mais extensa) isolada ou múltipla e o aneurisma uma dilatação focal, também, isolada ou múltipla. O achado angiográfico da ectasia tem baixa prevalência variando de 0,3% a 5%.

Nesta forma, a complicação mais comum é a trombose arterial e em casos mais graves, menos comuns, a rotura da parede que produz hemorragias, geralmente fatais.

No aneurisma há destruição das três túnicas da parede arterial, produzida por processo inflamatório intenso e, em nossos achados a processo infeccioso concomitante.

Finalmente, vale a pena ressaltar que as placas ricas em colesterol, onde ocorre intenso processo inflamatório, são denominadas de placa em risco de rotura, independentemente de seu tamanho e grau de obstrução. Histologicamente, apresentam capa fibrótica fina e sensível a rotura pela ação da metaloproteinase 9.

As placas fibróticas, com baixíssimo teor de colesterol, são mais resistentes a roturas e o grau da obstrução produzida será o responsável pela manifestação clínica.

As placas calcificadas, cuja calcificação é parcial ou pontual, pode ser de risco pela atividade inflamatória permanente.

No entanto, o grau de calcificação arterial, mensurado pelo escore de cálcio não é sinônimo de obstrução, mas, de risco de aterosclerose, refletindo a sensibilidade e a suscetibilidade arterial às agressões de fatores tóxicos, inflamatórios e/ou infecciosos sobre o endotélio arterial. Vale lembrar que medicamentos como a estatina ao reduzirem ou reverterem o processo inflamatório, induzem a maior formação de colágeno intraplaca e, consequentemente, pode aumentar a calcificação com a estabilização da placa.

Referências

1. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? Br Heart J. 1993;69(1 Suppl): S3-11.
2. Ruffer MA. On arterial lesions found in Egyptian Mummies. J Pathol Bacteriol, 1911; 15:453.
3. Graul EH. Environtologie – Fakten und spekylationen. Medicef, 1985; 1:1-24.
4. Kohn H. Zur Geschichte der Angina pectoris. Zsahr Klin Med, 1927; 106.
5. Rokitansky C. Pathologischen Anatomie Pumbeaebeitete Aufl., Bd I. Wien: Braumiller und Siedel, 1855.
6. Virchow R. Prebische Medicinal – Zeintung XV; 1846:137-246.
7. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med, 1990; 323:27-36.
8. Lüscher TF. Barton M Biology of the endothelium. Clin Cardiol, 1997; 20(11 Suppl 2): II-3-10.
9. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol, 1997;30(2):325-33.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature, 1993; 362(6423):801-9.

11. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science, 1991;15;251(4995):788-91.
12. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. Am J Pathol, 1992; 140:665-73.
13. Wight TN. The extracellular matrix and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol, 1995; 6(5):326-34.
14. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417(6890):750-4.
15. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, Sartipy P, Camejo G et al. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999; 19(5):1162-7.
16. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol, 1998; 9(5):441-8.
17. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, Gutierrez P, Demarchi LM et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured atherosclerotic plaques. Braz J Med Biol Res, 2000; 33(9):1023-6.
18. Higuchi ML, Castelli JB, Aiello VD, Palomino S, Reis MM et al. Great amount of C. pneumoniae in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. Arq Bras Cardiol, 2000; 74(2):149-51.
19. Ramires JA, Higuchi ML. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae are associated to inflammation and rupture of the atherosclerotic coronary plaques. Rev Esp Cardiol. 2002;55 (1):2-9.
20. Esposito L, Di Maio M, Silverio A, Cancro FP, Bellino M et al. Treatment and Outcome of Patients With Coronary Artery Ectasia: Current Evidence and Novel Opportunities for an Old Dilemma. Front Cardiovasc Med, 2022; 8:805727.
21. Fontes RD, Hueb WA, Moraes CF, Ramires JA, Arie S et al. Aneurysm of the coronary arteries. Arq Bras Cardiol, 1986; 47(5):317-22.
22. Góis J, Higuchi ML, Reis M, Diament J, Sousa J et al. Infectious agents, inflammation, and growth factors: how do they interact in the progression or stabilization of mild human atherosclerotic lesions? Ann Vasc Surg, 2006; 20(5):638-45.