

Artigo de Revisão de Literatura

Impacto da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 na doença cardiovascular e a sua avaliação por eco-doppler codificado a cores

The impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in cardiovascular disease and its evaluation by color doppler

Andreia Leal^{1*}, Filipa Oliveira¹, Fátima Soares^{1,2}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, andreia.leal@cardiocvp.net, filipa.oliveira@cardiocvp.net

² Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Hospital de Santa Maria, Serviço de Neurologia, Laboratório de Hemodinâmica Cerebral, 1649-035, Lisboa, mariafsoares@hotmail.com

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação de insulina. A cronicidade da hiperglicémia nesta doença está associada a danos a longo-termo, disfunção e falência de diversos órgãos, nomeadamente coração e vasos sanguíneos. A duração e tipo de DM desempenham um papel muito importante nas complicações cardiovasculares da DM, nomeadamente doença cerebrovascular, doença coronária e doença vascular periférica. Diversos estudos dão ênfase à capacidade diagnóstica da ultrassonografia, pela sua elevada sensibilidade e especificidade na doença vascular.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, Medline, Web of Science e b-On, usando as seguintes palavras-chave: *diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, stroke, coronary artery disease, peripheral vascular disease, ultrasonography doppler*.

Pretende-se com o presente artigo descrever o impacto da DM na doença cardiovascular e a aplicabilidade da ultrassonografia na avaliação do risco cardiovascular.

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by high glucose levels in bloodstream, which occurs due to deficient insulin secretion and/or deficient insulin action. The duration of hyperglycemia is linked to long-term damage, dysfunction and failure of many organs, particularly heart and blood vessels. Type and duration of DM play a great role in cardiovascular complications of this disease, namely cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral

vascular disease. Many studies emphasize the diagnostic capacity and accuracy of ultrasonography in cardiovascular diseases.

We performed a research in PubMed, Medline, Web of Science and b-On, using the following key-words: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, stroke, coronary artery disease, peripheral vascular disease, ultrasonography doppler.

The aim of this article is to describe the impact of DM in cardiovascular disease, as well as the applicability of ultrasonography in its evaluation.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus tipo 1; diabetes mellitus tipo 2; acidente vascular cerebral; doença coronária; doença vascular periférica; eco doppler.

KEY WORDS: Diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; stroke; coronary artery disease; peripheral vascular disease; ultrasonography doppler.

Submetido em 13 janeiro 2015; Aceite em 24 março 2015; Publicado em 31 julho 2015.

* **Correspondência:** Andreia Leal.

Morada: 1350-125 Lisboa, Portugal, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** andrea.leal@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹, 382 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam diabetes mellitus (DM), sendo esta a causa de 5,1 milhões de mortes a nível mundial. Também se verifica, na mesma escala, um aumento dos casos de DM tipo 2 (DMT2).

Segundo dados da Direção-Geral da Saúde² relativamente ao ano de 2013, a taxa de prevalência da DM tipo 1 (DMT1) foi de 0,16%, tendo sido detetados cerca de 18,2 novos casos de DMT1 por cada 100 000 habitantes. Neste mesmo ano, 4,5% da população portuguesa morreu por complicações da DMT2, sendo as doenças do aparelho circulatório uma das grandes causas de morte em doentes diabéticos, constituindo 6,5% dos óbitos intra-hospitalares. A percentagem de internamentos por acidente vascular cerebral (AVC) em doentes diabéticos foi de 29% e destes registaram-se 11,3% de óbitos; por enfarte agudo do miocárdio (EAM) associado a DM, a percentagem de internamentos foi de 28,8%, registando-se 7,9% de óbitos. As alterações

circulatórias periféricas constituíram 24% dos internamentos por complicações da DM².

O Eco-Doppler (ECD) codificado a cores apresenta-se como um exame não invasivo de elevada sensibilidade (98%) e especificidade (88%) para estratificar o risco de doença cardiovascular (DCV) no doente diabético^{3,4}.

Diabetes mellitus

A DM é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicémia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação de insulina. A cronicidade da hiperglicémia nesta doença está associada a danos a longo-termo, disfunção e falência de diversos órgãos, nomeadamente coração e vasos sanguíneos^{5,6,7}. Existem dois tipos de DM, a DMT1 e a DMT2.

A DMT1 ou insulínica é uma doença que afeta essencialmente pessoas jovens⁸. Caracteriza-se por uma destruição autoimune das células β pancreáticas, produtoras de insulina, por células T CD4+ e CD8+ e macrófagos e pela infiltração celular

dos ilhéus pancreáticos (ilhéus de Langerhans). A maioria dos estudos sugere o envolvimento direto das células T CD4+ no ataque autoimune, através da secreção de citocinas pró-inflamatórias e do recrutamento de células T CD8+ citotóxicas⁹. Na DMT1, a falência pancreática leva a uma consequente dependência de insulina exógena para regular os níveis de glicose sanguínea¹⁰.

A DMT2, também designada por não insulínica, é a forma mais comum da diabetes, representando 90% a 95% de todos os casos de DM a nível mundial¹¹. A disfunção das células β é um componente crítico na patogénese da DMT2¹². Nesta, o controlo do metabolismo da glicémia depende tanto do número total de células como da sua capacidade secretora. Inicialmente, para compensar uma insulinoresistência constante, verifica-se um aumento tanto da produção e secreção de insulina como do número total de células. Posteriormente, este mecanismo compensatório falha, promovendo o despoletar e a progressão da doença, traduzindo-se no aumento de glicose na corrente sanguínea, tal como acontece na DMT1¹⁰.

Disfunção endotelial

Tal como foi referido anteriormente, a insulina tem um papel fulcral na regulação da glicose no sangue, sendo também responsável pela síntese de lípidos e sua deposição no tecido adiposo e pela síntese de proteínas^{13,14}. No caso da DM, é desenvolvida uma resistência à insulina fortemente associada a alterações da homeostasia vascular que levam a disfunção endotelial e favorecem o processo aterosclerótico¹⁵.

Níveis elevados de glicose e lípidos, acompanhados por uma redução do óxido nítrico, causam disfunção endotelial¹⁵. A redução da síntese de óxido nítrico implica uma deficiente regulação da ativação plaquetária e vasodilatação^{14,16}. A combinação destes mecanismos desencadeia uma resposta inflamatória que resulta na adesão de monócitos / linfócitos às células endoteliais e agregação plaquetária facilitando a formação de trombos¹⁴.

São apontados diversos mecanismos para a explicação da fisiopatologia endotelial na DM, sendo o mais aceite, o aparecimento da aterosclerose precoce e o seu processo evolutivo acelerado. Esta aceleração na progressão da aterosclerose em doentes com DM é explicada como sendo uma reação não-enzimática entre a glicose e proteínas ou lipoproteínas nas paredes arteriais, globalmente conhecida como reação de *Maillard*. O grau de glicosilação não-enzimática depende da concentração de glicose e do tempo de exposição a elevadas glicémias. Esta reação complexa da glicose resulta na formação de produtos de glicosilação, que em proteínas com longa semi-vida, como é o caso do colagénio da parede vascular, continuam a sofrer uma série complexa de rearranjos químicos para formarem os AGEs (*advanced glycosylation end products*) que, com a idade, se acumulam nas paredes vasculares, a uma velocidade acelerada na DM¹⁷.

Impacto cardiovascular da DM

O efeito da hiperglicémia no endotélio permite explicar as complicações cerebrovasculares em doentes diabéticos, estando estes, duas a seis vezes mais suscetíveis de desenvolver um AVC isquémico¹⁸. A hiperglicémia, quando associada a hipertensão arterial (HTA), dislipidémia e alguns fatores genéticos aumenta exponencialmente o risco de complicações vasculares¹⁵.

A DM tem um papel muito importante na patogénese de complicações cerebrais, nomeadamente no AVC, por afetar a circulação macrovascular, como já descrito em inúmeros estudos^{18,19,20}. No entanto, há evidência de que a microvasculatura cerebral esteja fortemente afetada em ambos os tipos da DM, na medida em que as arteríolas cerebrais desenvolvem disfunção endotelial numa fase mais precoce relativamente aos troncos supra-aórticos.

O estudo TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)¹⁸ classificou o AVC em cinco subtipos: 1) aterosclerose de artérias de maior calibre; 2) embolismo cardíaco; 3) oclusão de vaso de pequeno calibre (lacunar); 4) AVC de outra etiologia e 5) AVC de etiologia indeterminada. O mesmo estudo

concluiu que a hiperglicémia se apresenta como um fator de risco importante para o desenvolvimento do AVC lacunar e não-lacunar. Mostra ainda este mesmo estudo, que os enfartes lacunares representam 15%-29% do total de AVC, e que existe uma grande associação entre este e a oclusão de pequenos vasos em doentes diabéticos.

Outra complicação vascular da DM é a doença coronária (DC). Os doentes diabéticos apresentam um risco de DC duas vezes superior ao da população geral e um risco de mortalidade cardiovascular duas a quatro vezes mais elevado²¹. As placas ateroscleróticas dos doentes com DM apresentam maior conteúdo lipídico, tratando-se por isso de placas mais instáveis, com elevado risco de rutura e embolização¹⁶. A frequência de isquémia miocárdica silenciosa em diabéticos é três a seis vezes superior aos indivíduos sem DM, pelo que é de grande importância uma deteção precoce da DM²². Outra das complicações encontradas nos doentes diabéticos é a reduzida circulação colateral, facto este que pode explicar a elevada extensão do EAM nesta população²³.

Por fim, a doença vascular periférica (DVP) também se encontra intimamente ligada à DM, com uma prevalência de cerca de 23% nos doentes diabéticos. Em doentes que apresentam neuropatia periférica e suscetibilidade para infeção, o risco de progressão de DVP aumenta, contribuindo para ulcerações, gangrena e amputação. Em Portugal, no ano de 2013, contabilizaram-se 1556 doentes diabéticos submetidos a amputação do membro inferior afetado^{2,24}.

A avaliação dos troncos supra-aórticos (ECD Carotídeo e Vertebral) oferece informação viável, rápida e de baixo custo, em relação ao estado anatómico e funcional vascular, permitindo avaliar e quantificar de forma indireta o risco cardiovascular, e orientar o percurso clínico do doente, aumentando o seu sucesso clínico nomeadamente através da avaliação do complexo íntima-média (IMT)²⁵. Por outro lado, embora o ECD Transcraniano / Doppler Transcraniano não permita uma avaliação morfológica intracraniana, permite uma avaliação da hemodinâmica cerebral,

igualmente importante na estratificação do risco vascular²⁶.

Pretende-se com o presente artigo descrever o impacto da DM na DCV e a aplicabilidade da ultrassonografia (US) na avaliação do risco cardiovascular.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, Medline, Web of Science e b-On, usando as seguintes palavras-chave: *diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, stroke, coronary artery disease, peripheral vascular disease, ultrasonography Doppler*.

As pesquisas bibliográficas foram realizadas para a recolha de artigos em língua portuguesa e inglesa publicados entre 1990 e 2014.

Após avaliação dos títulos, palavras-chave e resumos, foram incluídos na revisão todos os artigos que fizessem referência à US no contexto da DM. Também foram incluídos outros artigos referenciados nos artigos que foram selecionados. Estudos realizados em animais foram excluídos.

ANÁLISE DOS RESULTADOS DA PESQUISA

Através da pesquisa realizada foi encontrado um total de 410 artigos. Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 376 artigos por não se enquadrarem no tema. Os restantes 34 artigos que preenchiam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra.

O papel da US na estratificação do risco da DM na DCV

A US é uma técnica fácil, não invasiva e económica de grande importância no diagnóstico da patologia cardiovascular em doentes com DM^{6,22}. Quando comparada ao método *gold-standard* para avaliação das artérias intracranianas – angiografia – apresenta resultados também fidedignos, a um menor custo, em

menos tempo e com informação em tempo real^{7,27,28}. O Doppler Transcraniano desempenha um papel de grande importância na avaliação de lesões estenosantes / oclusivas intracranianas, nomeadamente na avaliação da doença cerebrovascular e cardiovascular, pois vários estudos descrevem-nas como estando intimamente relacionadas²⁸. Esta técnica quando realizada por profissionais experientes apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade, 70% a 90% e 90% a 95%, respectivamente, para as artérias da circulação anterior, e um pouco menor para as artérias da circulação posterior; com sensibilidade de 50% a 80%, e especificidade de 80% a 96%^{27,29}.

Através do ECD codificado a cores é possível obter informação que mais nenhuma das outras técnicas anteriormente citadas fornece, que é a medição do IMT, fator independente do risco cardiovascular. Permite ainda avaliar o grau de estenose, morfologia da placa, direção e velocidade de fluxo e índices de resistência arterial³⁰⁻³². Sabe-se que o IMT medido na artéria carótida comum pode ser medido com grande reprodutibilidade e precisão, conseguindo detetar o processo aterosclerótico numa fase precoce, mostrando ser um método de estudo fidedigno na avaliação e estratificação do risco de DCV assintomática^{22,33,34}.

Doença cervicoencefálica

Os efeitos da duração e do tipo de DM na hemodinâmica cerebral já foram objeto de estudo em inúmeras publicações. Com o objetivo de compreender de que forma estes dois fatores influenciam a hemodinâmica cerebral, foi realizado um estudo por Dikanovic e colegas³⁵ que examinou por Doppler Transcraniano a circulação cerebral destes indivíduos. Em 100 pacientes com diagnóstico de DM, com idades compreendidas entre os 48 anos e os 67 anos, e num grupo de controlo de 100 indivíduos saudáveis.

Verificaram-se dois tipos de alterações hemodinâmicas nos doentes diabéticos, nomeadamente uma diminuição da velocidade média de fluxo nas artérias do Polígono de Willis, indicando

microangiopatia; e aceleração da velocidade máxima (sistólica) de fluxo, com turbulência e som patológico, indicadores da presença de doença aterosclerótica e estenose das grandes artérias da base do crânio. Neste estudo encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre doentes diabéticos e sujeitos controlo na prevalência da estenose (55% versus 11%; $p < 0.05$). Conclui-se que a DM tem um grande impacto no aparecimento e no tipo de doença cerebral, bem como o tipo de lesão desenvolvida. Os resultados deste estudo sugerem que as lesões ateroscleróticas são mais comuns em doentes com DMT1 (72,5%) relativamente ao tipo 2 (43,3%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$)³⁵.

A duração da DM também tem um impacto significativo na circulação cerebral, demonstrando um maior número de alterações patológicas em pacientes cuja duração da doença ultrapassa os cinco anos ($p < 0.05$). Outro estudo, realizado por Iranmanesh e colegas³⁶, mostrou que a estenose na artéria basilar era mais prevalente nos doentes diabéticos do que nos não diabéticos demonstrando também que a existência de estenose na circulação posterior é consideravelmente maior em indivíduos com DM ($p < 0.05$).

No estudo ultrassonográfico carotídeo é realizada a avaliação do IMT, da placa e da distensibilidade do vaso. Num estudo realizado por Gayathri e colegas³⁷, demonstrou-se que o IMT é significativamente mais elevado em doentes com DMT2 e eventos ateroscleróticos prévios, do que em doentes que nunca tiveram quaisquer eventos.

O estudo EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)³⁸ comparou o IMT entre um grupo com DMT1 e outro sem DM. Ao fim de um ano, o IMT era idêntico em ambos os grupos, mas após seis anos de follow-up, o IMT dos indivíduos com DMT1 era significativamente maior, demonstrando a influência da duração da DM no aumento do IMT. Junior e colegas³⁹, também estudaram a relação entre DMT1 e IMT. Apesar da tenra idade de alguns doentes, os doentes com DMT1 apresentaram IMT superior ao grupo controlo,

traduzindo-se este achado num marcador de aterosclerose subclínica. O resultado deste estudo é suportado por Järvisalo e colegas³² e Singh e colegas⁴⁰.

Para além da avaliação do IMT, é possível avaliar a vulnerabilidade da placa por ECD Carotídeo. Östling e colegas³¹, realizaram um estudo que concluiu que as placas hipoecogénicas, de conteúdo lipídico, são mais comuns em doentes diabéticos do que não diabéticos, apresentando estas um risco de crescimento aumentado bem como elevado potencial de embolia, levando ao aparecimento de AVC.

Doença coronária

Como vimos, não só a circulação dos troncos supra-aórticos é fortemente afetada pela DM, mas também a circulação coronária apresenta alterações significativas. As artérias coronárias de doentes diabéticos apresentam diâmetro reduzido, com lesões difusas e maior suscetibilidade para eventos coronários agudos⁴¹. Os doentes diabéticos apresentam uma incidência superior de DC (55%), relativamente aos indivíduos sem DM, um quadro isquémico mais grave e isquémia silenciosa, traduzindo-se numa das maiores causas de morbilidade e mortalidade entre estes doentes⁴².

Um estudo de Agarwal e colegas⁴³, comparou o IMT carotídeo na DMT2 entre dois grupos de doentes com e sem DC. Concluiu-se que o IMT foi mais elevado no grupo com DC e que esta medição tem um papel relevante na avaliação do risco de DC, bem como na deteção de isquémia silenciosa. Esta conclusão é suportada por inúmeros estudos^{44,45,46-48}. Outro estudo comparou o grau de estenose carotídea com a DC, tendo sido feita a avaliação da velocidade sistólica e diastólica na artéria carótida interna (ACI). Foi possível concluir que a extensão da DC se encontra intimamente relacionada com a severidade da estenose da ACI⁴⁹. Um estudo de Fox e colegas⁵⁰, revelou que o risco de DC é 1,38 vezes superior por cada 10 anos de DMT2 e o risco de morte por DC se apresentou 1,86 vezes superior por cada 10 anos de DMT2. Este concluiu também que a duração da DMT2 aumenta consideravelmente o risco de morte por

doença coronária, independentemente de outros fatores de risco.

Doença vascular periférica

Foram realizados alguns estudos com o intuito de avaliar o impacto da DM na circulação cerebral e cardíaca. No entanto, a DM também desempenha um papel fulcral no desenvolvimento de DVP, e, como tal, também esta associação tem sido objeto de alguns estudos. Estima-se que a DVP atinja cerca de 30% da população adulta diabética a nível mundial⁵¹. Em Portugal, os dados também são preocupantes sendo a prevalência de DVP nos doentes com DM de cerca de 10,9%⁵².

Com o objetivo de perceber a associação entre o IMT e a DVP nos doentes diabéticos, foi realizado um estudo por Pradeepa e colegas⁵³, com uma amostra de 1755 indivíduos com DMT2. A prevalência de DVP nesta amostra foi de 8,3%, tendo-se mostrado proporcional à duração da DMT2 ($p < 0.001$). Concluiu-se também que existe uma ligação entre o aumento do IMT carotídeo e o desenvolvimento de DVP, sendo que o aumento do valor de IMT parece ser um forte preditor para o desenvolvimento da DVP ($p < 0.001$). Existem alguns estudos que corroboram esta associação⁵⁴⁻⁵⁶, entre eles um estudo por Meijer e colegas, que demonstrou que indivíduos com um IMT carotídeo elevado ($> 0,89$ mm) apresentavam um elevado risco de desenvolver DVP⁵⁷. Mudrliková e colegas⁵⁸, realizaram um estudo mais abrangente, com foco na relação entre o IMT e DCV. As conclusões vão ao encontro de outros estudos realizados, tendo-se concluído que o IMT em doentes com DMT2 é um marcador de processos ateroscleróticos difusos.

Os doentes diabéticos com DVP apresentam um risco elevado para eventos cardiovasculares, nomeadamente EAM ou AVC, cuja incidência é de, cerca de 68% e 42%, respetivamente⁵⁹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DM apresenta-se como um importante fator de risco para a DCV, demonstrando o seu impacto

significativo no desenvolvimento de AVC, EAM e DVP. Vários estudos comprovam o efeito da DM nos processos ateroscleróticos acelerados e consequente disfunção endotelial que se verificam nestes doentes.

Diversos estudos dão ênfase à capacidade diagnóstica da US, pela sua grande precisão na doença vascular. O ECD é uma técnica de considerável importância no estudo dos troncos supra-aórticos e na determinação do IMT que, de acordo com diversos estudos, demonstra ser um método de deteção precoce de processos ateroscleróticos, sendo um excelente indicador de DCV, dado o facto do processo aterosclerótico não ser focalizado. O uso rotineiro do ECD na prática clínica poderá permitir um diagnóstico e decisão da estratégia terapêutica mais precoce da DCV, maximizando os seus resultados, nos doentes com DM.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Diabetes [Internet]. [atualizada 2015 Jan; citada 2015 Jan 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Direção-Geral da Saúde. Diabetes: Factos e números - Portugal 2014 - relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes [página inicial na Internet]. Citado 2015 Jan 13. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-2014.aspx>
3. Jahromi, Cinà, Liu, Clase. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery* [periódico online]. 2005 [citado 2015 Jan 13]; 41: 962–72. Disponível em: [http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(05\)00329-0/pdf](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(05)00329-0/pdf)
4. Katakami, Kaneto, Shimomura. Carotid ultrasonography: A potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients. *J Diabetes Invest* [periódico online]. 2014 [citado 2015 Jan 13]; 5: 3–13. Disponível em: [http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(05\)00329-0/pdf](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(05)00329-0/pdf)
5. Grundy, Benjamin, Burke et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* [periódico online]. 1999 [citado 2015 Jan 13]; 100: 1134–46. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/100/10/1134.full.pdf+html>
6. Lee, Sohn, Baik, Kim, Kim. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* [periódico online]. 2000 [citado 2015 Jan 13]; 31: 1111–5. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/31/5/1111.full.pdf+html>
7. Dikanovic, Hozo, Kokic, et al. Transcranial doppler ultrasound assessment of intracranial hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med*. 2005; 25: 486–8.
8. Van Belle, Coppieters, Von Herrath. Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* [periódico online]. 2011 [citado 2015 Jan 13]; 91: 79–118. Disponível em: <http://physrev.physiology.org/content/physrev/91/1/79.full.pdf>
9. Oliveira. Papel da vitamina D na susceptibilidade para a Diabetes Mellitus tipo 1 [tese não publicada - online]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2010 [2015 Jan 13]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/835>
10. Yoon, Jun. Autoimmune destruction of pancreatic β cells. *American Journal of Therapeutics*. 2005; 12: 580–91.
11. Teixeira. Cirurgia metabólica na Diabetes Mellitus tipo 2: Eficácia de diferentes procedimentos cirúrgicos e comparação de pacientes com IMC > e < a 35 Kg/m² [tese não publicada - online]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2012 [citado 2015 Jan 13]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/1195>
12. Stumvoll, Goldstein, van Haeften. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005; 365: 1333–46.
13. Semenkovich. Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation* [periódico online]. 2006 [citado 2015 Jan 13]; 116: 1813–22. Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/29024/pdf>
14. Cersosimo, DeFronzo. Insulin resistance and endothelial dysfunction: The road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* [periódico online]. 2006 [citado 2015 Jan 13]; 22: 423–36. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.634/epdf>
15. Paneni, Beckman, Creager, Cosentino. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy - part I. *European Heart Journal* [periódico online]. 2013 [citado 2015 Jan 13]; 34: 2436–46. Disponível em: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/31/2436.full.pdf>
16. Chiha, Njeim, Chedrawy. Diabetes and coronary heart disease: A risk factor for the global epidemic. *International Journal of Hypertension* [periódico online]. 2012 [citado 2015 Jan 13]. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2012/697240/>
17. Costa. AVC e diabetes Mellitus: O perfil dos doentes e do AVC [tese não publicada - online]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2009 [citado 2015 Jan 13]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/903>

18. Ergul, Kelly-Cobbs, Abdalla, Fagan. Cerebrovascular complications of diabetes: Focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2012; 12: 148–58.
19. Della-Morte, Ricordi, Guadagni, Rundek. Measurement of subclinical carotid atherosclerosis may help in predicting risk for stroke in patients with diabetes. *Metabolic Brain Disease*. 2013; 28: 337–9.
20. Park, Kim, Kim, Park, Baek. Prevalence of and risk factors for extracranial internal carotid artery stenosis in Korean Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2006; 23: 1377–80.
21. Bulughapitiya, Siyambalapitiya, Sithole, Idris. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* [periódico online]. 2009 [citado 2015 Jan 13]; 26: 142–8. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x/epdf>
22. Irie, Katakami, Kaneto, et al. The utility of carotid ultrasonography in identifying severe coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Diabetes Care* [periódico online]. 2013 [citado 2015 Jan 13]; 36: 1327–34. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/5/1327.full.pdf+html>
23. Sá. Diabetes mellitus tipo 2 e doença coronária [tese não publicada - online]. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2010 [citado 2015 Jan 13]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/27538>
24. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Peripheral vascular disease and Diabetes [página inicial na Internet]. Citado 2015 Jan 13. Disponível em: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/pdf/chapter17.pdf>
25. Göksan, Erkol, Bozluolcay, Ince. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: Evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. 2001; 10: 252–6.
26. Gerhard-Herman, Gardin, Jaff, Mohler, Roman, Naqvi. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: A report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *Journal of the American Society of Echocardiography* [periódico online]. 2006 [citado 2015 Jan 13]; 19: 955–72. Disponível em: [http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(06\)00406-8/pdf](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(06)00406-8/pdf)
27. Brunser, Lavados, Hoppe, Lopez, Valenzuela, Rivas. Accuracy of transcranial Doppler compared with CT angiography in diagnosing arterial obstructions in acute ischemic strokes. *Stroke* [periódico online]. 2009 [citado 2015 Jan 13]; 40: 2037–41. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/40/6/2037.full.pdf+html>
28. Kassab, Majid, Farooq,, et al. Transcranial Doppler: An introduction for primary care physicians. *JABFM* [periódico online]. 2007 [citado 2015 Jan 13]; 20: 65–71. Disponível em: <http://www.jabfm.org/content/20/1/65.full.pdf+html>
29. Zétola, Lange. Uso do Doppler transcraniano na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [periódico online]. 2006 [citado 2015 Jan 13]; 87: 795–8. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/2006/8706/pdf/8706018.pdf>
30. Hadi, Suwaidi. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and risk management* [periódico online]. 2007 [citado 2015 Jan 13]; 3: 853–76. Disponível em: <http://www.dovepress.com/endothelial-dysfunction-in-diabetes-mellitus-peer-reviewed-article-VHRM>
31. Östling, Hedblad, Berglund, Gonçalves. Increased echolucency of carotid plaques in patients with Type 2 Diabetes. *Stroke* [periódico online]. 2007 [citado 2015 Jan 13]; 38: 2074–8. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/38/7/2074.full.pdf+html>
32. Järvisalo, Raitakari, Toikka, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* [periódico online]. 2004 [citado 2015 Jan 13]; 109: 1750–5. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/109/14/1750.full.pdf+html>
33. Hadi, Khan, Awan, Iqba. Frequency of carotid artery stenosis in ischemic stroke by using carotid doppler ultrasonography in a teaching hospital. *Gomal Journal of Medical Sciences* [periódico online]. 2009 [citado 2015 Jan 13]; 7: 82-5. Disponível em: <http://www.gjms.com.pk/ojs/index.php/gjms/article/view/168/167>
34. Meigs, Larson, D' Agostino, et al. Coronary artery calcification in Type 2 Diabetes and insulin resistance: The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* [periódico online]. 2002 [citado 2015 Jan 13]; 25: 1313–9. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/8/1313.full.pdf+html>
35. Dikanović, Kadojić, Jandrić, Bitunjac, Marijanović. Effect of duration and type of diabetes on cerebral hemodynamics. *Acta Clinica Croatica*. 2002; 41: 11–4.
36. Iranmanesh, Vakilian, Zare, Hasheminasab, Vazirynajad. Extracranial and transcranial doppler sonography alterations in diabetic and non-diabetic patients with thrombotic stroke. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2013; 15: 42-7.
37. Gayathri, Chandni, Udayabhaskaran. Carotid artery intima media thickness in relation with atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2012; 60: 20–4.
38. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive Diabetes therapy and carotid intima–media thickness in

- Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [periódico online]. 2003 [citado 2015 Jan 13]; 348: 2294–303. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa022314>
39. Moraes de Andrade Junior, Silva, Bevilacqua da Matta, Castier, Rosa, Gomes. 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* [periódico online]. 2014 [citado 2015 Jan 13]; 13. Disponível em: <http://www.cardiab.com/content/pdf/1475-2840-13-87.pdf>
40. Singh, Groehn, Kazmers. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *JACC* [periódico online]. 2003 [citado 2015 Jan 13]; 41: 661–5. Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1130646>
41. Mintz. Diabetic coronary artery disease: How little we know and how little intravascular ultrasound has taught us. *JACC* [periódico online]. 2008 [citado 2015 Jan 13]; 52: 263–5. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1139066>
42. Carneiro. A doença coronária na Diabetes *Mellitus*. Factores de risco e Epidemiologia. *Rev Port Cardiol* [periódico online]. 2004 [citado 2015 Jan 13]; 23: 1359–66. Disponível em: <http://www.spc.pt/dl/rpc/artigos/239.pdf>
43. Agarwal, Gupta, Singla, Garg, Prasad, Yadav. Carotid intimomedial thickness in type 2 diabetic patients and its correlation with coronary risk factors. *J Assoc Physicians India*. 2008; 56: 581–6.
44. Alizadeh, Roudbari, Heidarzadeh, Jandaghi, Jamali. Ultrasonic measurement of common carotid intima-media thickness in Type 2 Diabetic and non-diabetic patients. *Iran J Radiol* [periódico online]. 2012 [citado 2015 Jan 13]; 9: 79–82. Disponível em: http://iranjradiol.com/?page=article&article_id=7564
45. Lorenz, von Kegler, Steinmetz, Markus, Sitzer. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* [periódico online]. 2006 [citado 2015 Jan 13]; 37: 87–92. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/1/87.full.pdf+html>
46. O' Leary, Polak, Kronmal, Manolio, Burke, Wolfson Jr.. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *The New England Journal of Medicine* [periódico]. 1999 [citado 2015 Jan 13]; 340: 14–22. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199901073400103>
47. O' Leary, Polak, Kronmal, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* [periódico online]. 1992 [citado 2015 Jan 13]; 23: 1752–60. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/content/23/12/1752.full.pdf+html>
48. Salonen, Salonen. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993; 87: 1156–65.
49. Steinvil, Sadeh, Arbel, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *JACC* [periódico online]. 2011 [citado 2015 Jan 13]; 57: 779–83. Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1144150>
50. Fox, Sullivan, D' Agostino, Wilson. The significant effect of Diabetes duration on coronary heart disease mortality: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* [periódico online]. 2004 [citado 2015 Jan 13]; 27: 704–8. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/3/704.full.pdf+html>
51. Federman, Trent, Froelich, Demirovic, Kirsner. Epidemiology of peripheral vascular disease: A predictor of systemic vascular disease. *Ostomy Wound Manage*. 1998; 44: 58–62.
52. Menezes, Fernandes e Fernandes, Carvalho, Barbosa, Mansilha. Estudo da prevalência da doença arterial periférica em Portugal. *Angiologia e Cirurgia Vascular* [periódico online]. 2009 [citado 2015 Jan 13]; 5: 59–68. Disponível em: http://www.spacv.org/pdf/02_v5-02_artigo%20original.pdf
53. Pradeepa, Chella, Surendar, Indulekha, Anjana, Mohan. Prevalence of peripheral vascular disease and its association with carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetes: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES III). *Diabetes & Vascular Disease Research* [periódico online]. 2014 [citado 2015 Jan 13]; 11: 190–200. Disponível em: <http://dvr.sagepub.com/content/11/3/190.full.pdf+html>
54. Bosevski, Georgievska-Ismail, Tosev, Borozanov. Risk factors for development of peripheral and carotid artery disease among type 2 diabetic patients. *Prilozi*. 2009; 30: 81–90.
55. Kazmers, Di Carli, Groehn. Carotid intimal-medial thickness: A marker of associated illness including diabetes. *Journal of Vascular Technology*. 1999; 23: 185–8.
56. Wattanakit, Folsom, Selvin, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005; 180: 389–97.
57. Meijer, Hoes, Rutgers, Bots, Hofman, Grobbee. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [periódico online]. 1998 [citado 2015 Jan 13]; 18: 185–92. Disponível em: <http://atvb.ahajournals.org/content/18/2/185.full.pdf+html>
58. Mudríková, Szabová, Tkáč. Carotid intima-media thickness in relation to macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2000; 112: 887–91.

59. Shammass. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. Vascular Health and Risk Management [periódico online]. 2007 [citado 2015 Jan 13]; 3: 229–34. Disponível em: <http://www.dovepress.com/epidemiology-classification-and-modifiable-risk-factors-of-peripheral-peer-reviewed-article-VHRM>