

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

**A Rigidez Arterial e o Barorreflexo em
Diabéticos do Tipo 2**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Cardiologia

1. INTRODUÇÃO

1.1. O DIABETES MELITO TIPO 2

O diabetes melito tipo 2 é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia, resistência à ação e comprometimento da secreção de insulina. Seu diagnóstico pode ser estabelecido pelo encontro de 2 glicemias de jejum maiores que 125 mg/dL ou por um valor glicêmico casual, ou mesmo após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose por via oral, maior que 200mg/dL ⁽¹⁾. Outros diagnósticos de distúrbios hiperglicêmicos são: a tolerância à glicose diminuída e a glicemia de jejum alterada. A tolerância à glicose diminuída é diagnóstica quando há uma glicemia de jejum inferior a 126 mg/dL associada a uma glicemia após duas horas de um teste de sobrecarga oral de 75 gramas de glicose entre 140 e 200 mg/dL. A chamada glicemia de jejum alterada corresponde a um achado de uma glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dL⁽¹⁾. Um estudo epidemiológico revelou a prevalência de diabetes melito em 7,6% da população urbana brasileira entre 30 e 69 anos de idade⁽²⁾.

Fenotipicamente, 95% dos indivíduos diabéticos apresentam o diabetes do tipo 2, cuja característica principal é a resistência insulínica, que pode ser definida como uma resposta diminuída às ações biológicas da insulina sobre o metabolismo glicêmico, lipídico e sobre suas ações anabólica e anticatabólica. A deficiência de secreção de insulina exerce também importante papel na patogênese da hiperglicemia. Embora seja controverso o fato de qual mecanismo dê início à seqüência de eventos da instalação do diabetes, se a resistência à insulina ou a deficiência de secreção, admite-se que, sem um déficit de secreção, a hiperinsulinemia compensatória manteria a homeostase glicêmica⁽³⁾.

O diabetes melito representa uma importante causa de morbidade e mortalidade. A expectativa de vida dos diabéticos do tipo 2 está reduzida em 8 a 10 anos, quando comparada à da população geral⁽⁴⁾. As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais da metade (52%) das causas de óbito entre os diabéticos⁽⁵⁾. O infarto do miocárdio é três vezes mais freqüente, enquanto a angina, os acidentes vasculares encefálicos e a insuficiência cardíaca são quatro vezes mais comuns entre os diabéticos⁽⁶⁾. Em comparação com a população geral, a doença vascular aterosclerótica dos diabéticos apresenta-se, em geral, de forma mais difusa, acometendo maior número de ramos e segmentos coronarianos e, freqüentemente, coexiste com as doenças cérebro-vascular e vascular periférica⁽⁷⁾. Um estudo revelou que os diabéticos do tipo 2 têm o mesmo risco de apresentar um infarto do miocárdio que os indivíduos considerados de alto risco por já terem apresentado um infarto prévio⁽⁸⁾. Outras importantes complicações

crônicas do diabetes são as degenerações microvasculares, onde se destacam a retinopatia, a nefropatia e as neuropatias⁽⁹⁾.

Os principais mecanismos moleculares implicados na lesão vascular mediada pela hiperglicemia são: o fluxo aumentado de polióis, o fluxo aumentado através da via da hexosamina, a formação de elevada de diacilglicerol com subsequente ativação de isoformas específicas de proteína quinase C e a formação não enzimática acelerada de produtos finais da glicosilação avançada. Todos esses mecanismos parecem ser disparados pela hiperglicemia e o consequente aumento da produção de superóxido pela cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria. O resultado final dessas alterações é a superprodução de espécies reativas de oxigênio, assim como de citocinas e fatores de crescimento celular. A resistência à insulina, por si só, parece também desempenhar importante papel no desenvolvimento da doença macrovascular⁽¹⁰⁾.

1.2. RIGIDEZ ARTERIAL

O aumento da rigidez arterial tem sido observado com o envelhecimento podendo servir de referencial para a avaliação da idade biológica vascular^{(11),(12),(13)}. Há comprovações de que o enrijecimento arterial pode, também, ser intensificado por diversas condições clínicas, tais como hipertensão arterial^{(14),(15)}, aterosclerose^{(16),(13)}, insuficiência renal⁽¹⁷⁾,

hiperhomocisteinemia⁽¹⁸⁾, polimorfismos dos genes da enzima de conversão da angiotensina e do receptor AT1 da angiotensina II⁽¹⁹⁾ e diabetes^{(20),(21)}. O aumento da rigidez arterial, sobretudo da aorta, promove uma elevação da pressão de pulso, devido à elevação da pressão sistólica e redução da pressão diastólica, causando um aumento da pós-carga cardíaca e podendo levar à hipertrofia ventricular esquerda e conseqüente redução da perfusão coronariana⁽²²⁾.

O aumento da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso têm sido identificados como fatores de risco independentes para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular^{(23),(24),(25)}. Estudos, em diferentes populações, têm demonstrado uma associação entre o aumento da pressão de pulso e complicações cardiovasculares, sobretudo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca^{(26),(27)}. Esses achados despertaram um maior interesse pelo componente pulsátil da pressão arterial^{(28),(29)}.

Enquanto a pressão arterial média varia pouco ao longo da árvore arterial, a pressão de pulso, aumenta significativamente das artérias mais centrais para as artérias periféricas, indicando que cada artéria deve ser caracterizada de acordo com sua própria curva de pressão⁽³⁰⁾. Métodos não invasivos têm permitido avaliações mais precisas da pressão de pulso e da onda de pulso em diferentes territórios arteriais^{(31),(11),(32)} e comprovado suas correlações com complicações vasculares em diferentes situações clínicas⁽³³⁾.

Um dos métodos utilizados nesses estudos é a medida da velocidade de onda de pulso pelo método não-invasivo, *Complior* (*Colson, Garges les Gonesses, France*), que já foi validado para aplicação em pesquisas clínicas^{(11),(32)}. Esse método permite avaliar a rigidez arterial nos segmentos carótido-femoral (trajeto da aorta, de componente predominantemente elástico) e carótido-radial (de componente predominantemente muscular)⁽²²⁾.

A medida da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG) constitui um outro de método de avaliação de distensibilidade arterial já validado e utilizado em recentes estudos clínicos^{(13),(34)}. Tal método, que utiliza as medidas de onda de pulso aferidas em falange distal dos dedos das mãos, fornece informações adicionais sobre a distensibilidade e a rigidez relacionadas tanto com as artérias centrais quanto periféricas, distintas daquelas fornecidas pela VOP⁽³⁵⁾. A SDPTG, avaliada pelo equipamento *Fukuda FCP-3166* (*Fukuda, Tóquio, Japan*), possibilita, ainda, o cálculo automático do SDPTGAI, que representa o índice de envelhecimento vascular avaliado pela fotopletismografia digital. O SDPTGAI é o resultado da integração das ondas geradas pela SDPTG. Quanto mais negativo o valor deste índice maior é a distensibilidade e menor é a rigidez arterial.

Os métodos de VOP e SDPTG, entre outros, têm permitido avaliar as possíveis elevações da rigidez arterial, mesmo antes do aumento da pressão de pulso e de algumas manifestações clínicas da arterioclerose^{(11),(13),(32)}.

Tem sido demonstrado que o diabetes melito tipo 2 promove aumento da rigidez e conseqüente redução da distensibilidade arteriais^{(20),(36),(37)}.

1.3. NEUROPATIA DIABÉTICA E BARORREFLEXO

Enquanto a doença cardiovascular representa a principal causa de mortes entre os diabéticos, as neuropatias - periféricas ou autonômicas - destacam-se como as mais freqüentes e precoces complicações degenerativas da doença⁽⁹⁾. Um estudo prospectivo de 25 anos demonstrou uma prevalência de neuropatia clínica em 12% dos diabéticos já na ocasião do diagnóstico. Essa prevalência aumentou linearmente com a duração da doença, alcançando 50% dos diabéticos com 25 anos de evolução⁽⁴⁾. Outras publicações apontam para uma prevalência variável da neuropatia diabética, entre 10% e 90% da população diabética, dependendo dos critérios utilizados para sua definição⁽³⁸⁾.

A neuropatia diabética não é uma entidade única e sim um conjunto de síndromes com diferentes manifestações clínicas e sub-clínicas. De acordo com a *San Antonio Conference*⁽⁹⁾, os principais grupos de distúrbios neurológicos do diabetes melito incluem a neuropatia sub-clínica, determinada por anormalidades nos testes sensitivos eletrodiagnósticos e quantitativos; a neuropatia clínica difusa com síndromes sensitivo-motoras simétricas distais e autonômicas; e as síndromes focais.

Embora existam evidências de que a patogênese da neuropatia diabética envolva vários mecanismos, a teoria predominante implica a hiperglicemia persistente como fator primário da lesão. A hiperglicemia eleva a atividade dos polióis com acúmulo de sorbitol e frutose nas células

nervosas provocando lesão por mecanismos ainda pouco conhecidos. Esse fenômeno é seguido por uma captação diminuída de mioinositol e inibição da via da sódio-potássio adenosina trifosfatase, resultando em retenção de sódio, edema, intumescimento mielínico, disjunção axoglial e degeneração nervosa⁽³⁹⁾. Deficiências de ácido di-homo-gama-linoléico e de N-acetil-L-carnitina também têm sido implicadas no processo⁽⁴⁰⁾. A participação de auto-anticorpos anti-neuronais também tem sido demonstrada na patogênese da neuropatia diabética por meio de imunofluorescência indireta, que revelou depósitos de anticorpo e complemento em vários componentes neuronais⁽³⁸⁾.

Entre as várias formas de comprometimento neuronal do diabetes destaca-se a neuropatia autonômica cardiovascular, por associar-se a um pior prognóstico e ao risco de desfechos fatais como arritmias e morte súbita⁽⁴¹⁾. Anormalidades da função autonômica puderam ser demonstradas em 20% a 40% dos pacientes diabéticos não selecionados, estando muitas vezes já presentes por ocasião do diagnóstico inicial da doença⁽⁴²⁾. Desde há muito, tem sido observado que as disfunções neurológicas em pacientes diabéticos correlacionam-se com a ocorrência de alterações cardiovasculares. Em um relato da série de Framingham, envolvendo 1.919 indivíduos, observou-se que os níveis glicêmicos relacionam-se inversamente com a variabilidade da frequência cardíaca, um dos métodos utilizados para a avaliação de disfunção autonômica⁽⁴³⁾.

Têm sido empregadas diversas ferramentas de avaliação da atividade

autônômica cardiovascular. Entre estas se destacam a análise da sensibilidade do barorreflexo e os testes farmacológicos para manipulação da atividade autônômica da circulação^{(44),(45),(46)}. Os barorreceptores (ou pressorreceptores) estão localizados nas paredes das grandes artérias (seio carotídeo e arco aórtico), sendo estimulados pela distensão arterial. A pressão arterial, em condições normais, é mantida em uma faixa de variação estreita para assegurar a perfusão tecidual adequada. Os determinantes da pressão arterial, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, são ajustados através de mecanismos complexos envolvendo o sistema nervoso autônomo e vários sistemas humorais⁽⁴⁷⁾. O barorreflexo constitui o mais importante mecanismo de controle da pressão arterial momento-a-momento. Graças à sua alta sensibilidade, os barorreceptores são capazes de modular as variações tensionais agudas frente aos estímulos ambientais, emocionais ou hemodinâmicos. Além de sua participação no controle reflexo do débito cardíaco e da resistência periférica, os barorreceptores parecem exercer ainda uma ação mais complexa graças às suas múltiplas conexões com regiões do sistema nervoso central (amígdala, hipotálamo lateral, núcleo parabraquial da ponte)⁽⁴⁸⁾.

O aumento da pressão arterial estimula os barorreceptores, que transmitem sinais ao sistema nervoso central que por sua vez modula as influências sobre o sistema nervoso autônomo da circulação para promover a normalização tensional. A resposta ao estímulo dos barorreceptores se faz por inibição da atividade simpática e estimulação parassimpática, resultando em vasodilatação, queda da pressão arterial e redução da frequência

cardíaca. Desta forma, os barorreceptores participam do controle da pressão arterial, em curto prazo. Alterações na sensibilidade dos barorreceptores resultam em aumento da labilidade pressórica e exacerbação da reatividade da pressão arterial^{(49),(50)}. Comprovando a ação tônica inibitória dos barorreceptores sobre a atividade simpática, observa-se um efeito hipertensor agudo com hiperatividade simpática após a deservação sino-aórtica no rato⁽⁵¹⁾. Alterações da sensibilidade do barorreflexo, entre outras demonstrações de disfunção do controle reflexo cardiovascular, associam-se à maior incidência de morte súbita e à maior mortalidade cardiovascular global em pacientes diabéticos e não diabéticos⁽⁵²⁾.

1.4. RIGIDEZ ARTERIAL E BARORREFLEXO NO DIABETES TIPO 2

O aumento da rigidez aórtica e a conseqüente redução de sua distensibilidade têm sido correlacionados às alterações do barorreflexo, sobretudo em hipertensos^{(53),(54)}. Associações entre alterações da sensibilidade do barorreflexo e o diabetes vêm sendo demonstradas, porém principalmente em indivíduos com outras formas de neuropatia, demais complicações crônicas da doença e hipertensão^{(55),(56),(57)}.

Apesar de já ter sido observado que pacientes diabéticos do tipo 2 têm maior prevalência tanto de aumento da rigidez arterial quanto de alterações no controle reflexo da circulação, incluindo o barorreflexo, não existem, até o

momento, dados na literatura que avaliem a associação e correlação dessas alterações crônicas da doença, principalmente em uma fase precedente ao diagnóstico clínico das complicações diabéticas. Uma vez que os barorreceptores estão localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, consideramos a possibilidade de que, não só a hiperglicemia do diabetes, mas também os efeitos mecânicos e funcionais associados ao aumento da rigidez aórtica e a redução da distensibilidade arterial possam correlacionar-se com a atenuação da sensibilidade do barorreflexo.

Entendemos que a melhor compreensão dos mecanismos degenerativos vasculares e neurológicos do diabetes melito tipo 2, assim como o melhor entendimento das correlações existentes entre essas complicações, que podem ser detectadas precocemente em uma fase sub-clínica, por meio de técnicas de avaliação validadas, poderão estabelecer novas estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento dessa síndrome de alta prevalência e elevadas morbidade e mortalidade.

Portanto, pretendemos, com a presente pesquisa, avaliar, em pacientes diabéticos do tipo 2, normotensos e sem manifestações clínicas de complicações crônicas da doença, se já existem precoces alterações da rigidez arterial e da sensibilidade do barorreflexo, assim como a possibilidade de correlação entre essas variáveis.

2. OBJETIVOS

Em pacientes diabéticos do tipo 2, normotensos e sem evidências clínicas de complicações crônicas da doença, avaliar:

1. As alterações da rigidez arterial.
2. As alterações de sensibilidade do barorreflexo.
3. As correlações entre as alterações da rigidez arterial e do barorreflexo.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Para atender aos objetivos do estudo, foram selecionados 27 voluntários, sendo 14 pacientes diabéticos do tipo 2 (grupo diabético) e 13 indivíduos saudáveis (grupo controle). Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa a partir de três sítios de seleção: ambulatório do Instituto do Coração e ambulatório da Liga de Controle de Diabetes, ambos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; e Projeto Qualis, da Prefeitura Municipal de São Paulo. Após receberem explicações prévias sobre todas as etapas e potenciais riscos dos testes, todos os voluntários deram o consentimento formal e escrito para se submeterem ao protocolo de pesquisa, conforme as normas éticas vigentes para pesquisa em humanos.

O protocolo do estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 1850/01/38.

3.1 -CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Grupo de Diabéticos:

- Diagnóstico de diabetes tipo 2 (ter apresentado, em qualquer tempo, pelo menos 2 glicemias jejum >125 mg/dL ou glicemia casual > 200 mg/dL), em tratamento regular.
- Idade entre 45 e 59 anos.
- Tempo de diagnóstico de diabetes inferior a 20 anos.

Grupo Controle:

- Idade entre 45 e 59 anos.
- Glicemia de jejum < 126 mg/dL.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA OS DOIS GRUPOS

- Alterações macro ou microvasculares e/ou neuropatias de quaisquer etiologias, clinicamente diagnosticadas até a data da seleção.
- Hipertensão arterial, definida como PA $> 140/90$ mmHg nas posições

sentado, em pé e deitado. Uso de medicamentos de ação anti-hipertensiva, mesmo que para outras finalidades.

- Dislipidemia grave (colesterol total > 300 mg/dL, triglicérides > 400 mg/dL) ou uso de hipolipemiantes.
- Diabetes do tipo I.
- Consumo médio superior a 30 ml de etanol por dia. Uso de bebidas alcoólicas até 48 horas antes da realização do protocolo.
- Uso de drogas ilícitas.
- Uso de medicamentos de ação no sistema nervoso até 48 horas antes da realização do protocolo.
- Doenças crônicas sistêmicas: nefropatias (creatinina sérica >1,4 g/dL), hepatopatias, epilepsia, cardiopatias.
- Atletas.
- Gestantes.
- Índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ (obesidade grau II ou III).

3.3. OS GRUPOS DE ESTUDO

O grupo de diabéticos foi constituído de 14 pacientes, sendo 9 (64,3%) mulheres e 5 (35,7%) homens, com idades entre 46 e 59 anos (média $52,5 \pm 4,5$), com tempo de diagnóstico de diabetes do tipo 2 que variou de 1 a 18 anos (média $6,5 \pm 5$). O grupo de diabéticos foi constituído por 13 indivíduos da raça branca (92,9%) e 1 indivíduo da raça negra (7,1%). Os pacientes diabéticos selecionados já tinham seus diagnósticos prévios de diabetes tipo 2 e faziam controle clínico em um dos ambulatórios públicos anteriormente citados. Tais pacientes foram considerados sem complicações diabéticas crônicas evidentes pelos profissionais de saúde que lhes prestam assistência nos referidos estabelecimentos, segundo dados dos seus prontuários.

O grupo controle de pacientes normais foi constituído por 13 indivíduos, sendo 8 (61,5%) mulheres e 5 (38,5%) homens, com idades entre 46 e 59 anos (média $49,5 \pm 3,6$). Nesse grupo, 12 indivíduos eram da raça branca (92,3%) e 1 indivíduo era da raça negra (7,6%).

3.4. MÉTODOS

Uma vez realizada a seleção de voluntários, elucidação da pesquisa e consentimento para a realização dos testes, o protocolo de pesquisa teve a

duração, aproximada de 6 horas para cada paciente.

Os voluntários foram orientados a comparecer ao Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo às 7:00, em jejum desde as 20:00 do dia anterior, sem uso de medicação. Ao chegar à instituição, eram recepcionados e encaminhados para a matrícula na instituição, caso ainda não fossem matriculados. Em seguida, eram submetidos à anamnese e ao exame físico. Posteriormente, eram encaminhados ao laboratório de análises clínicas para coleta de sangue, dentro do período de jejum de 12 a 14 horas, e entrega de duas amostras da primeira urina matinal (colhidas no domicílio conforme recomendação específica anterior). Em seguida, realizavam os testes de avaliação reflexa cardiovascular (registro de pressão arterial e frequência cardíaca basal de 30 minutos, manobra de Valsalva, testes reflexos com nitroglicerina e fenilefrina). Posteriormente, eram submetidos à medida de velocidade de onda de pulso (VOP) e medida da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG). Após os testes recebiam um desjejum padronizado, composto de alimentos leves e balanceados. Nesta fase, os diabéticos eram orientados a utilizar seus medicamentos de uso regular. Em seguida, eram submetidos à realização de eletrocardiograma de repouso e telerradiografia de tórax nas posições pósterio-anterior e perfil esquerdo. Ao final do protocolo, cada um dos pacientes era convidado a ler e, se de acordo, assinar o relatório da sua evolução clínica durante a realização dos referidos exames, sendo liberado em seguida. Todos os pacientes foram novamente atendidos após um prazo de 7 a 30 dias do protocolo de

pesquisa, quando foram informados dos resultados de seus exames e reavaliados clinicamente.

Com relação à anamnese, foram levantadas informações sobre as condições clínicas gerais, uso de fármacos, hábito do tabagismo, sintomas e sinais referentes aos diversos aparelhos. No grupo de diabéticos, foram coletadas, ainda, informações sobre tempo de diagnóstico de diabetes e possíveis intercorrências clínicas.

No exame físico, foram aferidas as medidas de peso, altura, cintura e quadril. O índice de massa corporal foi calculado como a divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da estatura, em metros. A medida cintura/quadril foi calculada pela divisão da medida da cintura pela medida do quadril, em centímetros. Foram ainda realizadas as medidas da frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), após repouso de cinco minutos, e da pressão arterial sistólica e diastólica, aferida pelo método auscultatório, com esfigmomanômetro de mercúrio, nas posições sentado (após cinco minutos), em pé (após 1 minuto em ortostatismo) e deitado (após dez minutos de repouso), média de três medidas, em milímetros de mercúrio (mmHg). Foi realizado ainda o exame objetivo dos diversos aparelhos incluindo aparelho cardiovascular (ausculta cardíaca e carotídea, palpação de pulsos periféricos), respiratório (ausculta), digestivo (palpação, percussão, ausculta), neurológico (inspeção, marcha).

O eletrocardiograma de repouso de 12 derivações clássicas foi realizado em todos os indivíduos. A sua interpretação foi realizada por

medição das durações e/ou amplitudes de RR, P, SÂP, Pri, QRS, SÂQRS , ST , T, QT corrigido.

Na teleradiografia de tórax, em posições pósterio-anterior e lateral esquerda, foi avaliado o índice cárdio-torácico, pela divisão do diâmetro cardíaco total pelo maior diâmetro interno torácico. Considerou-se como diâmetro cardíaco total a soma dos diâmetros máximos transversos do lado direito e do lado esquerdo. Foram avaliados ainda, as partes moles, o arcabouço ósseo, o parênquima pulmonar, os seios cardio-frênicos e costo-frênicos.

O conjunto de exames laboratoriais incluiu: hemograma completo (método: contador eletrônico, automatizado + avaliação morfológica em esfregaços corados), glicemia de jejum (método: enzimático, automatizado), hemoglobina glicada - HbA1c (método: imunoturbidimétrico), creatinina (método: *Jaffe*, colorimétrico), uréia (método: enzimático, em UV), potássio (método: eletrodo íon-seletivo), sódio (método: eletrodo íon-seletivo), ácido úrico (método: enzimático, automatizado), colesterol total (método: CHOP/PAP, colorimétrico-enzimático), triglicérides (método: enzimático, automatizado), urina rotina, microalbuminúria em amostra isolada de urina (avaliada em miligramas por grama de creatinina). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do Instituto do Coração da FMUSP e no Laboratório Central da USP (microalbuminúria), utilizando os métodos ali padronizados.

3.4.1. A Avaliação da Rigidez Arterial

A determinação da rigidez arterial foi realizada por dois métodos: medida da velocidade de onda de pulso (VOP) e medidas da segunda derivada da fotopleletismografia digital (SDPTG).

3.4.1.1. A velocidade de onda de pulso

A medida da VOP foi realizada pelo aparelho *Complior* (*Colson, Garges les Gonesses, França*), já validado e utilizado em diversos estudos (11)(32). A medida foi realizada a partir da base da onda de pressão obtida por captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial. Esses captadores mecanográficos, do tipo TY 306 *Fukuda* (*Fukuda, Tóquio, Japão*), têm membranas que são deformadas pelo choque da onda de pulso e tal deformação é transformada em sinal elétrico que, transmitida a um programa de cálculo informatizado, aparece na tela do computador sob a forma de curvas de onda de pulso. Cada onda pulsátil aparece em tempo real no monitor (Figura 1), e o equipamento determina, pela tangente da fase ascendente da onda de pressão, o início da onda nos dois locais de aferição do pulso (Figura 2). A distância entre os pontos de avaliação dos referidos pulsos foi medida manualmente, em centímetros, através da estimativa do trajeto da árvore arterial e registrada na base de dados e cálculos do equipamento. Assim, a VOP foi calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo percorrido entre os mesmos (Figura 3). Os valores de VOP encontrados foram resultantes das médias de pelo

menos dez curvas selecionadas. A VOP foi avaliada em dois diferentes territórios arteriais: carótido-femoral e carótido-braquial (Figura 4).

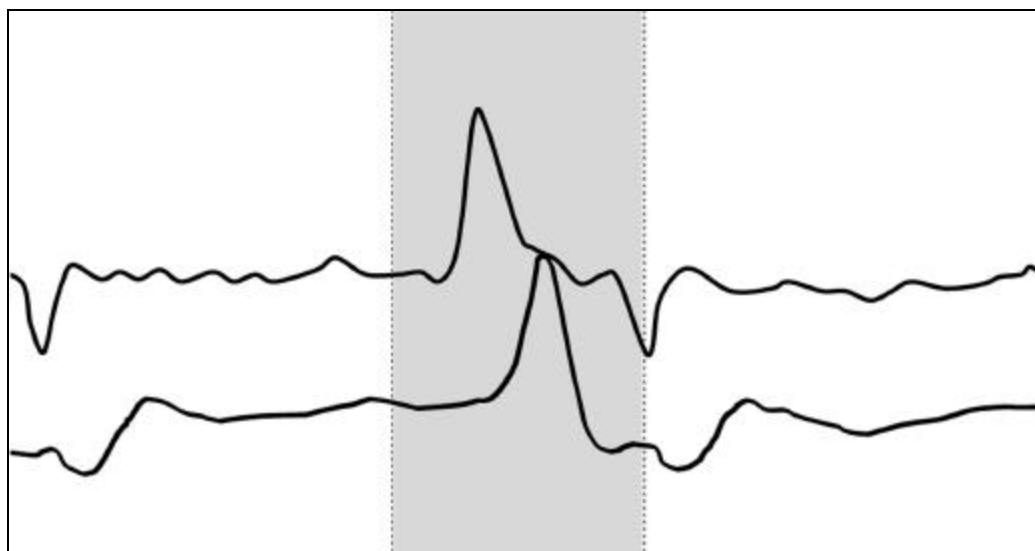


Figura 1. Medida da velocidade da onda de pulso (VOP). Visão das ondas de VOP na tela do computador. A onda superior corresponde ao pulso proximal e a onda inferior ao pulso distal. A área assinalada (cinza), corresponde à distância medida automaticamente entre os dois pontos de captação dos pulsos.

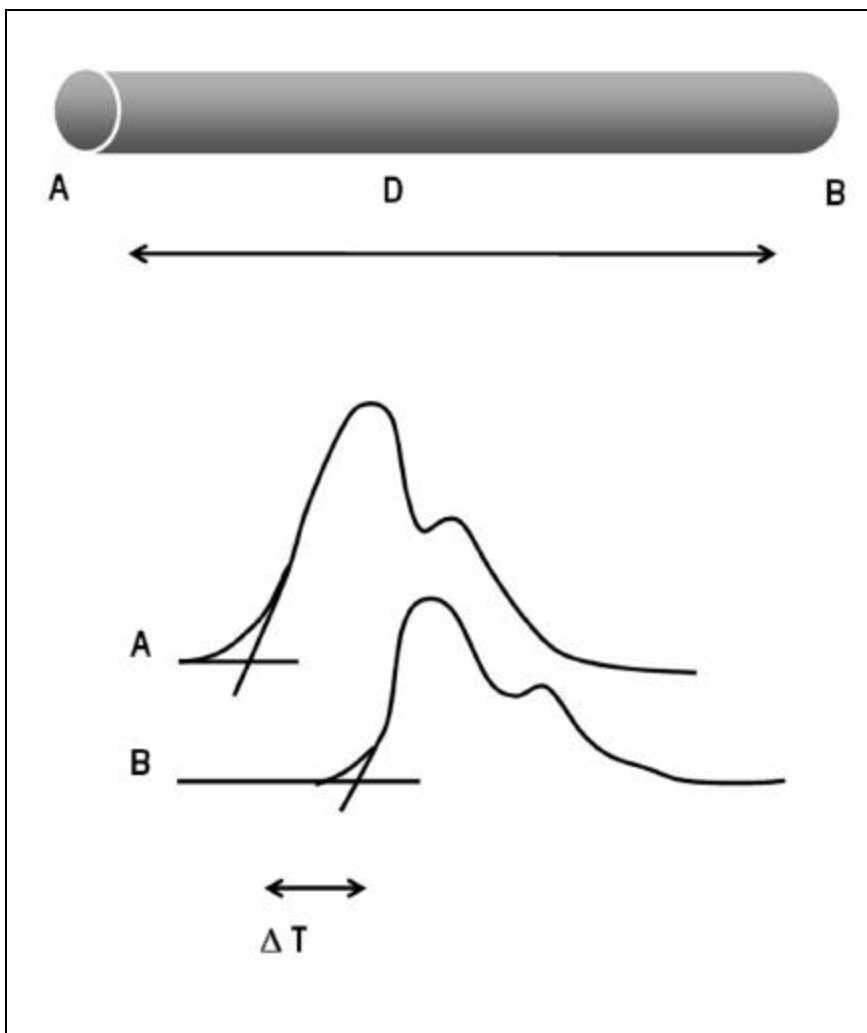


Figura 2. Cálculo da velocidade da onda de pulso (VOP). A VOP é calculada como a distância entre dois pontos da árvore arterial dividida pelo tempo percorrido pela onda de pulso entre os mesmos. O equipamento determina, pela tangente da fase ascendente da onda de pressão, o início da onda nos dois locais de captação do pulso.

Legenda: A= tangente da fase ascendente da onda de pulso no ponto proximal de um determinado segmento arterial estabelecido para a medida da VOP, B= tangente da fase ascendente da onda de pulso no ponto distal de um determinado segmento arterial estabelecido para a medida da VOP, D= distância entre os dois pontos, ΔT = tempo gasto por uma onda de pulso entre os pontos A e B.

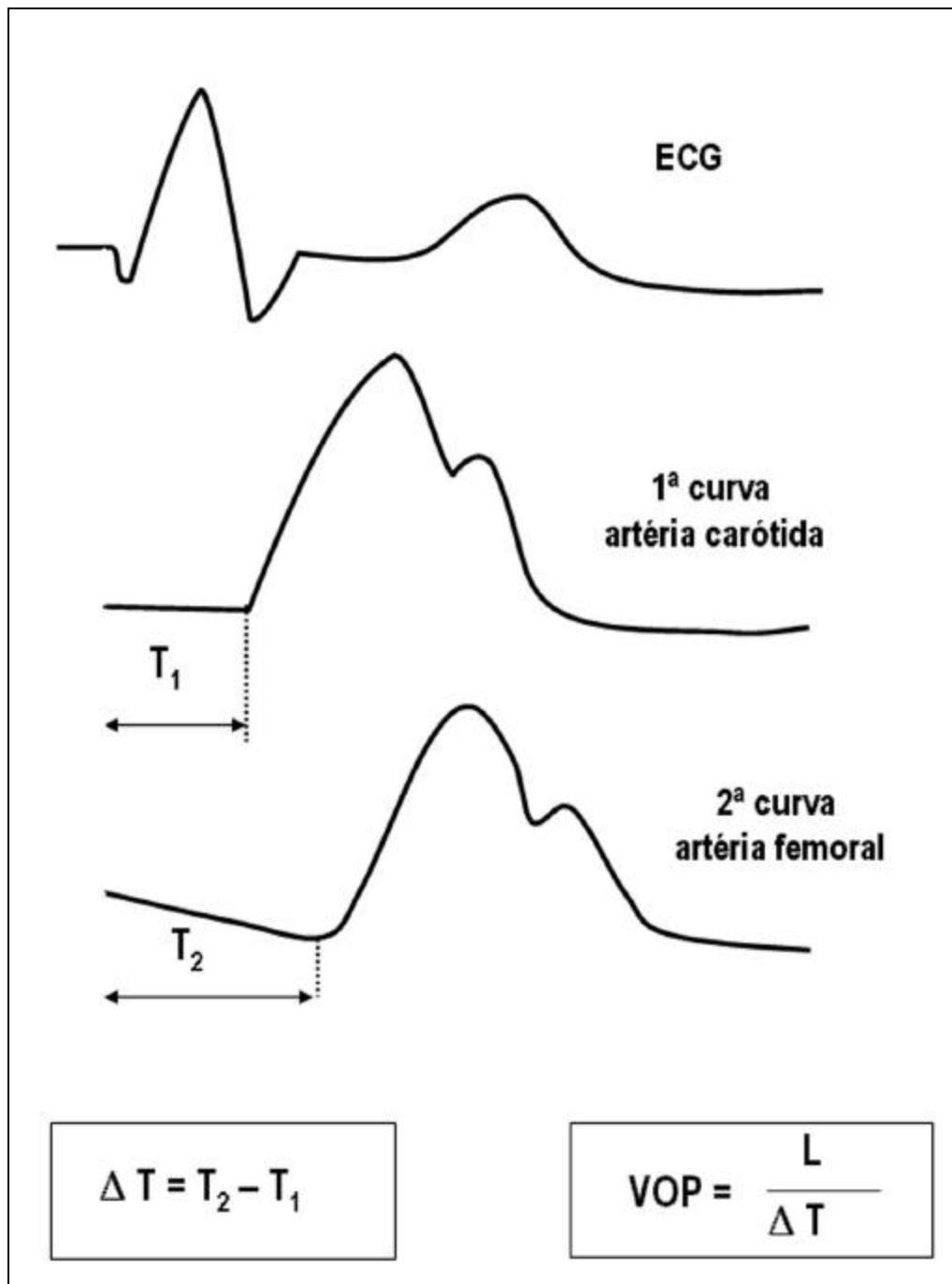


Figura 3. Cálculo para a medida da velocidade da onda de pulso (VOP) no segmento carótido-femoral, onde $VOP = L / \Delta T$.
 Legenda: T = tempo, T_1 = tempo gasto pela onda de pulso desde a sístole ventricular até a artéria carótida, T_2 = tempo gasto pela onda de pulso desde a sístole ventricular até a artéria femoral, ΔT = tempo gasto por uma onda de pulso entre os pontos determinados, L = distância, ECG: eletrocardiograma.

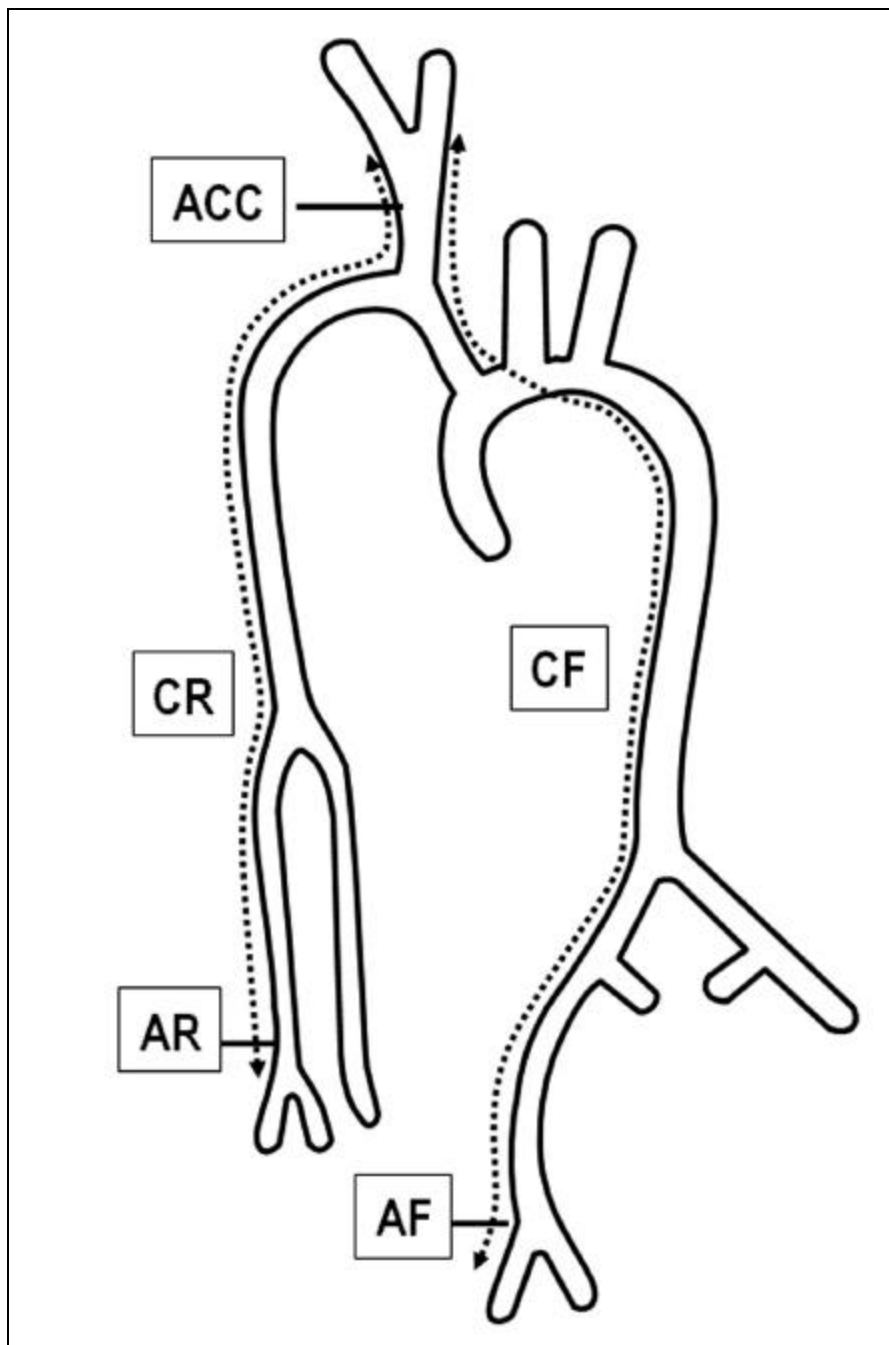


Figura 4. Segmentos arteriais utilizados para medida da velocidade da onda de pulso (VOP).
Legenda: CF = segmento carótido-femoral, CR = segmento carótido-radial, ACC = artéria carótida comum, AF = artéria femoral, AR = artéria radial.

3.4.1.2 – A segunda derivada da pletismografia digital

A medida da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG) foi realizada pelo equipamento *Fukuda* FCP-3166 (*Fukuda*, Tóquio, Japão), já validado e utilizado em recentes estudos clínicos^{(34),(13)}. A técnica de fotopletismografia, já é há muito conhecida e utilizada em equipamentos médicos como oxímetros e o *Finapres*. A fotopletismografia digital expressa as modificações da absorção da hemoglobina pelos tecidos refletindo o fluxo de sangue regional sob a forma de onda. A segunda derivada da fotopletismografia promove maior definição dos pontos de inflexão refletindo, assim, as ondas *a*, *b*, *c*, *d* arteriais, durante a sístole, e a onda *e*, durante a diástole. O PTGAI (índice de amplificação) é advindo da análise da curva original da onda de pulso da fotopletismografia. Já o SDPTGAI (índice de envelhecimento vascular) é calculado a partir de $(b-c-d-e)/a$, ondas da segunda derivada da fotopletismografia, medidas na falange distal do dedo médio de uma das mãos. A Figura 5 mostra a curva original da pletismografia digital e suas relações com o traçado de sua segunda derivada, assim como a forma como foram calculados as relações b/a , d/a e SDPTAI, considerados neste estudo. Destas variáveis, a mais significativa é o SDPTGAI, que representa o índice de envelhecimento vascular, calculado automaticamente pelo equipamento, que reflete essencialmente a distensibilidade arterial. Quanto mais negativo for o valor, maior é a distensibilidade da árvore arterial e menor a idade vascular. No entanto, valores de SDPTGAI menos negativos ou até positivos demonstram menor distensibilidade e maior rigidez em consequência do envelhecimento vascular⁽³⁵⁾.

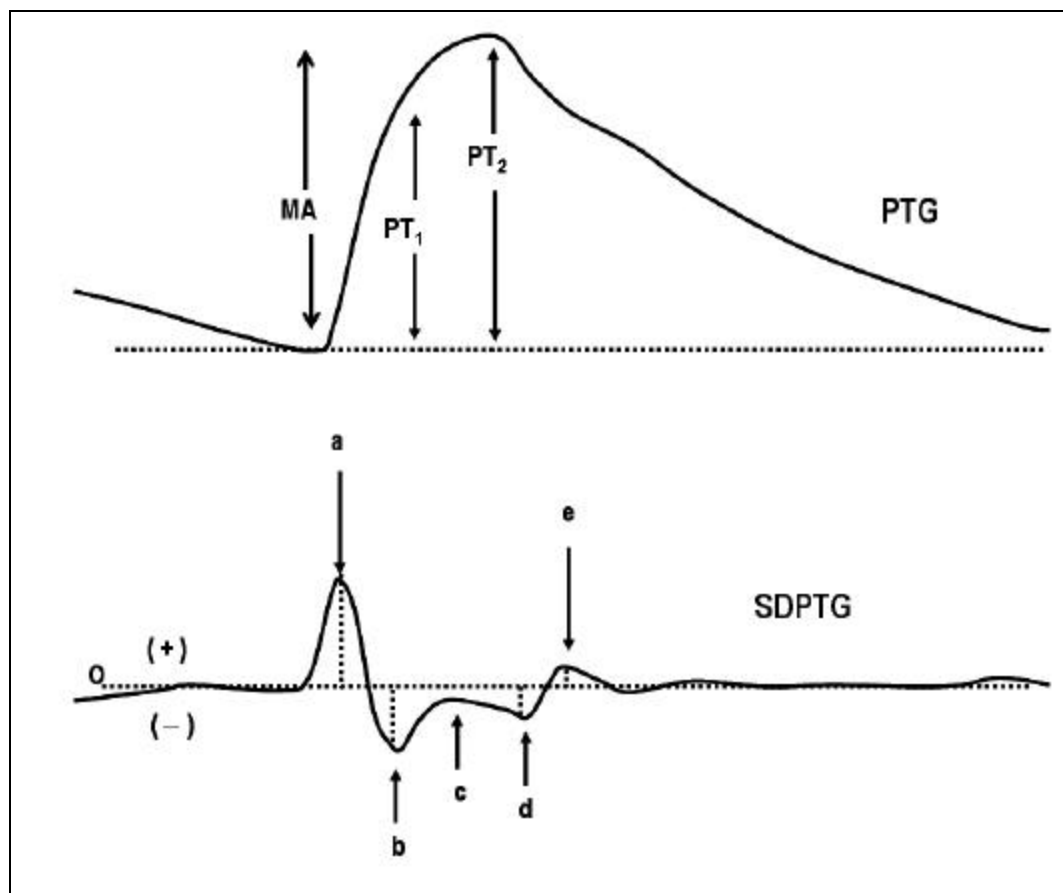


Figura 5. Medidas da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG) e suas relações com a curva original da fotopletismografia. O SDPTGAI (índice de envelhecimento vascular da segunda derivada da fotopletismografia digital) é calculado pela fórmula $(b-c-d-e)/a$. As relações d/a e b/a , são medidas automaticamente a partir da diferença dos valores das referidas ondas. Legenda: PTG: curva original da fotopletismografia digital, PT1: amplitude do componente sistólico precoce, PT2: amplitude do componente sistólico tardio, MA: amplitude máxima sistólica, SDPTG: segunda derivada da pletismografia digital. As letras a, b, c, d, e representam as ondas da segunda derivada da fotopletismografia digital.

3.4.2. A avaliação da sensibilidade do barorreflexo

A pressão arterial foi aferida, batimento a batimento, de forma não invasiva pela pletismografia digital (*Finapres, Ohmeda 2300, Ohmeda Monitoring Systems, Englewood, Colorado, EUA*) durante 30 minutos, em repouso.

Pinna et al.⁽⁵⁸⁾ demonstraram que a utilização da medida da pressão arterial pela pletismografia digital (*Finapres*) nos testes de sensibilidade do barorreflexo apresentaram significativa correlação com as medidas intra-arteriais.

A freqüência cardíaca foi aferida por medida do intervalo R-R registrado em eletrocardiograma. Os registros foram gravados em polígrafo *Goud* de 8 canais (modelo RS 3800) e condicionador de sinais (modelo 5900 *Signal Conditioner Cage*), ambos da *Gould Inc., Recording Systems Division, Valley View, Ohio, EUA*. A aquisição e análise dos sinais foi também realizada em computador, utilizando o sistema *Codas (Computer Operated Data Acquisition Software, AT-CODAS, Dataq Instruments, Akron, Ohio, EUA)*.

A análise da sensibilidade do barorreflexo foi avaliada pela variabilidade da pressão arterial e da freqüência cardíaca frente a estímulos fisiológicos e farmacológicos. Para tanto, foram utilizados os seguintes métodos:

3.4.2.1. Resposta à manobra de Valsalva

A manobra de Valsalva é o método de avaliação do controle reflexo mais utilizado para estimar a integridade da função autonômica cardiovascular devido à sua simplicidade de execução^{(59),(60)}. Contudo, constitui-se de uma complexa manobra que envolve diferentes mecanismos regulatórios, onde predomina o barorreflexo, podendo envolver ainda a participação do reflexo cardiopulmonar e do quimiorreflexo. Tal manobra é dividida em quatro fases⁽⁶¹⁾. O estímulo é iniciado pelo aumento da pressão intratorácica, dificultando o retorno venoso, o que leva à queda do enchimento diastólico e do débito cardíaco. Na fase 1, ocorre um rápido aumento da pressão arterial secundária à transmissão da pressão do tórax para as artérias torácicas e abdominais e queda reflexa da frequência cardíaca. Na fase 2, há queda importante da pressão arterial sistólica, secundária à diminuição do retorno venoso, e conseqüente aumento reflexo da frequência cardíaca. Na fase 3, a interrupção do esforço respiratório determina a rápida queda da pressão arterial sistólica e o aumento da frequência cardíaca. Na fase 4, ocorre uma restauração do débito cardíaco face à vasoconstrição ainda presente na circulação periférica. Essa situação provoca uma exacerbada elevação da pressão arterial, para valores superiores aos basais, que é chamada de hipertensão de rebote. A frequência cardíaca cai por estimulação direta do barorreflexo.

Para a realização da manobra de Valsalva, em nosso estudo, após 15 minutos de repouso, os indivíduos foram convidados a realizar expiração

forçada em um bocal conectado a um manômetro de mercúrio, mantendo uma pressão de 40 mmHg, ou o máximo tolerável, por 20 segundos. Durante a fase 2 (fase de redução pressórica) e a fase 4 (fase de elevação pressórica), o barorreflexo foi estimado pela relação das variações da pressão arterial e da frequência cardíaca. A Figura 6 demonstra as fases 2 e 4 da manobra de Valsalva. O índice de Valsalva (taquicardia máxima na fase 2 / bradicardia máxima na fase 4) foi também calculado.

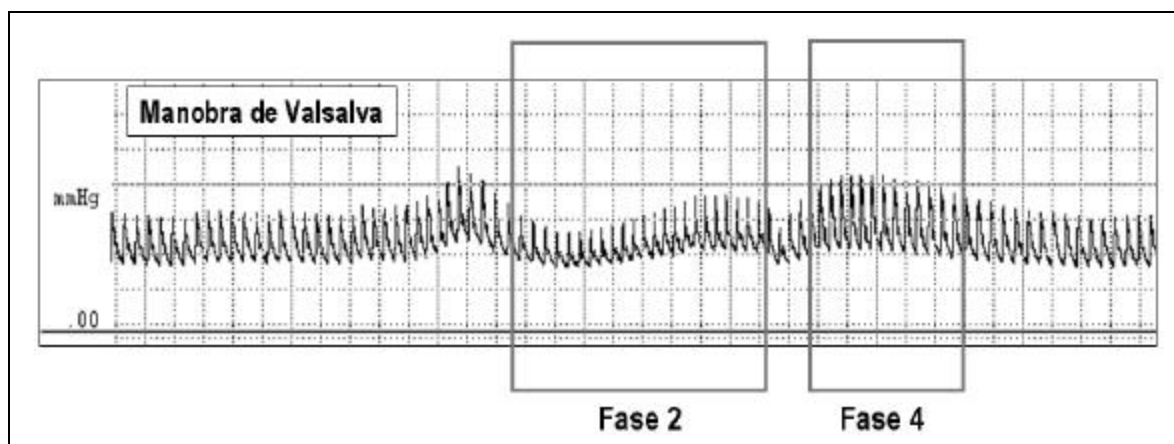


Figura 6. A manobra de Valsalva para avaliação do barorreflexo. As fases 2 e 4, assinaladas, representam as mais importantes etapas do teste. Na fase 2, há importante queda da pressão arterial sistólica com conseqüente aumento reflexo da frequência cardíaca. Na fase 4, ocorre uma exacerbada elevação da pressão arterial e a frequência cardíaca cai por estimulação direta do barorreflexo.

3.4.2.2. Respostas à nitroglicerina e à fenilefrina

A avaliação da sensibilidade do barorreflexo tem sido avaliada por vários meios. A técnica utilizada pelo grupo de Oxford desde a década de 60⁽⁶²⁾, realizada com estímulos, tem sido freqüentemente utilizada e foi outro método escolhido para ser empregado nesse estudo. As medidas da pressão arterial e freqüência cardíaca, realizadas durante os testes com estímulo farmacológico, assim como na manobra de Valsalva, foram feitas pelo equipamento *Finapres*.

A nitroglicerina tem ação vasodilatadora direta sobre o músculo liso vascular e foi utilizada na dose endovenosa de 100mcg. A fenilefrina foi utilizada como estímulo vasoconstritor para o teste de sensibilidade do barorreflexo, pois apresenta ação estimulante alfa adrenérgica, sem efeito beta estimulante. Assim, promove vasoconstrição sem ação cardíaca direta. A dose utilizada foi de 100mcg. A sensibilidade do baroreflexo foi calculada pela inclinação da reta de regressão linear entre a elevação ou queda na pressão sistólica induzidas pelos estímulos farmacológicos e os conseqüentes aumentos ou reduções dos intervalos R-R. Esses testes foram realizados por duas vezes em cada indivíduo, com intervalos de 10 minutos os resultados expressos pelas médias. As Figuras 7 e 8 mostram as respostas da pressão arterial às infusões venosas de nitroglicerina e fenilefrina.

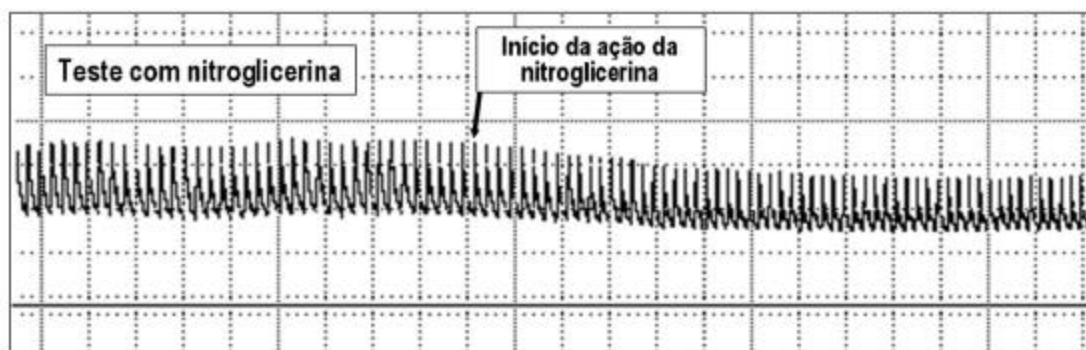


Figura 7. Teste de taquicardia reflexa com nitroglicerina para avaliação do barorreflexo. A seta mostra o início da ação da nitroglicerina, promovendo uma queda da pressão arterial e conseqüente aumento reflexo da freqüência cardíaca.



Figura 8. Teste de bradicardia reflexa com fenilefrina para avaliação do barorreflexo. A seta mostra o início da ação da fenilefrina, promovendo um aumento da pressão arterial e conseqüente reflexo de queda da freqüência cardíaca.

4. RESULTADOS

4.1. A ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas descritivas são apresentadas em porcentagens e tabelas, muitas vezes contendo a média, a mediana, o valor mínimo, o valor máximo e o desvio padrão (D.p.). Em todas as situações foram comparados os dois grupos de pacientes: diabéticos e controle.

Com o objetivo de comparar os dois grupos de pacientes quanto ao sexo, raça e hábito de fumar utilizou-se o teste exato de Fisher, que é utilizado para comparar grupos independentes quanto à proporção de ocorrência de um determinado evento. Avaliou-se assim, por exemplo, se as proporções de pacientes fumantes diferiam significativamente entre os dois grupos. Utilizou-se este teste pois ocorreram valores esperados menores que 5.

A comparação entre os dois grupos quanto às medidas de interesse foi realizada utilizando-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, devido à distribuição não-gaussiana de algumas variáveis. O coeficiente de

correlação de Spearman foi utilizado para medir o grau de associação entre duas variáveis. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa *SPSS* versão 10.1 (*SPSS Inc. Chicago, Illinois, EUA*).

4.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

O grupo diabético foi constituído por 5 (35,7%) homens e 9 (64,3%) mulheres. Já no grupo controle, 5 (38,5%) indivíduos foram do sexo masculino e 8 (61,5%) do sexo feminino. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição entre os sexos. O Gráfico 1 mostra esses resultados.

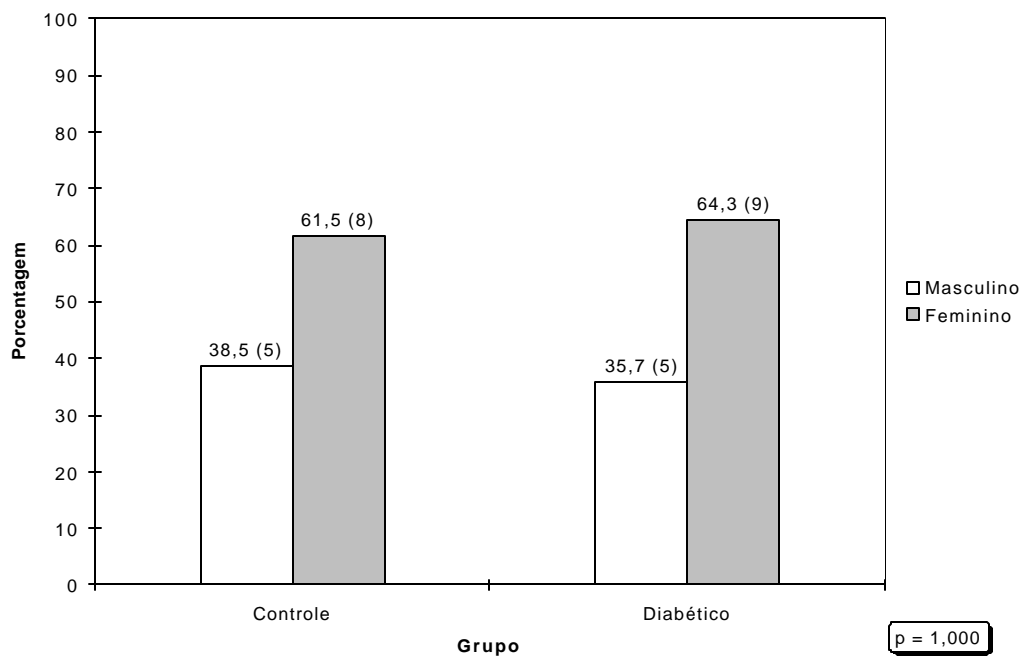


Gráfico 1. Caracterização dos pacientes quanto ao sexo.

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste exato de Fisher

A idade dos indivíduos dos dois grupos variou de 46 a 59 anos. O grupo diabético apresentou, uma idade média igual a 52,5 anos e o grupo controle uma idade média igual a 49,5 anos, sendo que esta diferença não se mostrou significativa. A Tabela 1 mostra esses resultados.

TABELA 1 - Caracterização dos pacientes quanto à idade

Medidas descritivas						
Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
Controle	46,0	59,0	49,0	49,5	3,6	
Diabético	46,0	59,0	51,5	52,5	4,5	C = D

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle D → grupo diabético

Como pode ser observado no Gráfico 2, 2 (14,3%) dos pacientes diabéticos e 3 (23,1%) dos indivíduos controle apresentavam o hábito de fumar. Todos os indivíduos que informaram ter o hábito de fumar relataram o consumo médio de 10 a 20 cigarros por dia, por um período que variou de 20 a 30 anos. Ressalta-se que não houve diferenças significativas entre os grupos de pacientes quanto ao hábito de fumar, tempo de tabagismo e número de cigarros consumidos ao dia.

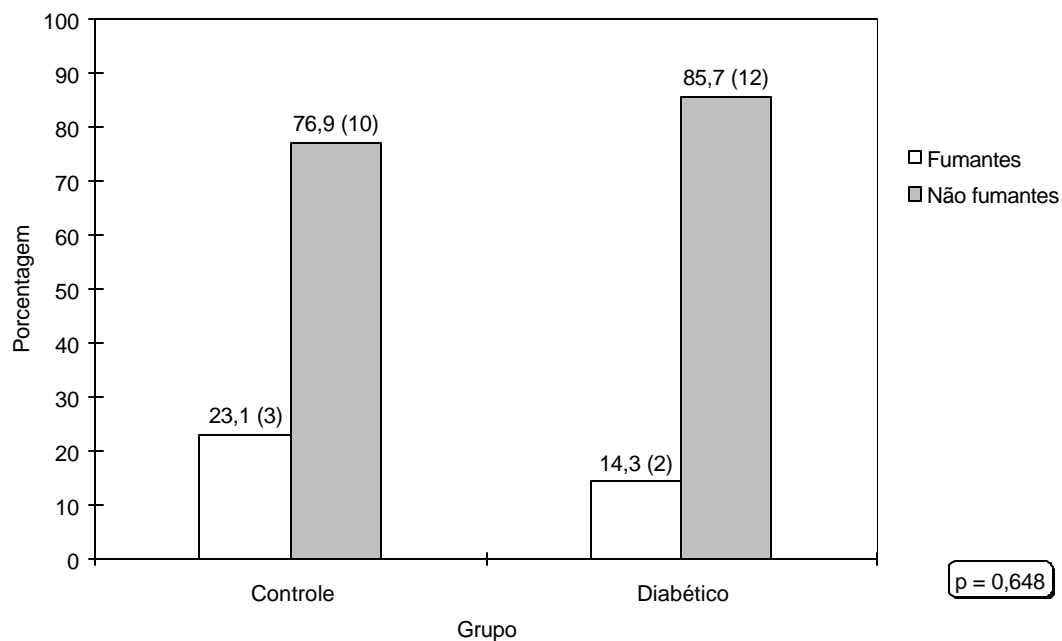


Gráfico 2. Caracterização dos pacientes quanto ao hábito de fumar

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste exato de Fisher

Quanto às medidas corporais (Tabela 2), não foi observada nenhuma diferença significativa entre os dois grupos com relação ao peso, altura, cintura, medida do quadril, relação cintura/quadril e índice de massa corporal.

TABELA 2 - Caracterização dos pacientes quanto às medidas corporais

Medidas descritivas							
Medida	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
Peso (Kg)	Controle	54,0	100,0	73,0	72,8	14,7	0,481 C = D
	Diabético	47,0	118,0	76,0	76,2	16,8	
Altura (cm)	Controle	149,0	186,0	165,0	164,9	11,8	0,903 C = D
	Diabético	143,0	186,0	164,0	64,2	11,6	
Cintura (cm)	Controle	75,0	103,0	90,0	89,7	9,1	0,076 C = D
	Diabético	78,0	118,0	97,0	96,9	11,4	
Quadril (cm)	Controle	89,0	115,0	99,0	99,5	6,9	0,244 C = D
	Diabético	87,0	117,0	103,5	103,5	9,4	
IMC (Kg/m ²)	Controle	14,5	27,5	23,7	22,6	3,4	0,698 C = D
	Diabético	16,4	33,7	23,4	23,3	4,5	
Relação cintura / quadril	Controle	0,79	1,00	0,90	0,90	0,06	0,158 C = D
	Diabético	0,84	1,02	0,95	0,94	0,05	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético, IMC → índice de massa corporal.

Os dois grupos apresentaram medidas estatisticamente similares quanto às pressões arteriais sistólica e diastólica avaliadas em três posições (sentada, deitada e em pé), frequência cardíaca e pressão de pulso (calculada pela diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica na posição sentada). Estes resultados podem ser observados na Tabela 3.

TABELA 3 - Caracterização dos pacientes quanto às medidas de pressão arterial (em mmHg), frequência cardíaca (em bpm) e pressão de pulso (em mmHg)

Medidas descritivas							
Medida	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
PA Sistólica sentado	Controle	98,0	138,0	124,0	122,0	12,6	0,679 C = D
	Diabético	110,0	140,0	126,0	124,6	9,1	
PA Diastólica sentado	Controle	62,0	84,0	72,0	73,7	8,3	0,272 C = D
	Diabético	60,0	85,0	79,0	77,2	6,6	
PA Sistólica deitado	Controle	98,0	136,0	124,0	123,2	10,8	0,306 C = D
	Diabético	116,0	140,0	127,0	127,6	7,7	
PA Diastólica deitado	Controle	64,0	84,0	74,0	74,9	7,3	0,623 C = D
	Diabético	60,0	84,0	80,0	76,1	8,2	
PA Sistólica em pé	Controle	96,0	140,0	124,0	123,5	13,1	0,626 C = D
	Diabético	114,0	138,0	128,0	126,3	7,8	
PA Diastólica em pé	Controle	60,0	86,0	74,0	74,8	8,3	0,788 C = D
	Diabético	62,0	84,0	79,0	76,3	7,5	
Frequência Cardíaca	Controle	60,0	86,0	68,0	68,5	6,7	0,123 C = D
	Diabético	60,0	86,0	72,0	71,7	7,6	
Pressão de pulso	Controle	36,0	58,0	50,0	48,3	7,9	0,733 C = D
	Diabético	32,0	62,0	48,0	47,4	8,7	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético, PA → pressão arterial, Dp → desvio padrão.

Treze dos pacientes do grupo diabético (92,8%) faziam tratamento farmacológico para a doença, enquanto um dos pacientes (7,2%) encontrava-se em tratamento não medicamentoso. Dois dos pacientes diabéticos (14,3%) faziam uso de insulina NPH, sendo que um deles utilizava, concomitantemente, anti-diabéticos orais. Seis pacientes diabéticos (42,8%) utilizavam sulfoniluréias (clorpropamida ou glibenclamida), 7 (50%) utilizavam metformina e 3 (21,4%) utilizavam acarbose. Nenhum dos pacientes estudados utilizava tiazolinedionas ou metiglinidas. Cinco pacientes (35,7%) utilizavam esquema anti-diabético contendo dois ou mais medicamentos, sendo que 2 (14,3%) recebiam esquema contendo 3 classes de fármacos e 3 (21,4%) recebiam esquema com 2 classes de fármacos. Todos os pacientes informaram que faziam controle clínico ambulatorial regular do diabetes. Entre os pacientes do grupo controle não havia consumo de quaisquer medicamentos de uso contínuo.

4.3. AS CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

Quanto aos exames laboratoriais observou-se diferenças significativas entre os dois grupos, com valores significativamente superiores no grupo diabético, no que diz respeito à glicemia, HbA1c e ao potássio. Entre os 14 pacientes do grupo diabético, 10 (71,4%) apresentaram glicose de jejum elevada (acima de 125 mg/dL). Com relação à HbA1c, 7 (50%) dos indivíduos do grupo diabético apresentaram valores superiores a 8%

(controle glicêmico insatisfatório), 6 (14%) apresentaram valores entre 7% e 8% (controle glicêmico intermediário) e apenas 1 (7,1%) apresentou valores abaixo de 7% (controle glicêmico ideal). O potássio sérico, apresentou-se discretamente superior, porém estatisticamente significante, no grupo diabético. Observou-se, ainda, diferenças significativas em relação ao ácido úrico, no entanto, com valores superiores no grupo controle. Para as demais medidas constatou-se que os dois grupos são similares.

A microalbuminúria, calculada pela medida em amostra isolada de urina matinal, e cujo valor normal é considerado de até 30mg/g de creatinina, mostrou-se alterada de forma limítrofe em um paciente do grupo controle (31,7mg/g de creatinina) e outro do grupo diabético (33,7mg/g de creatinina), e mais expressivamente aumentada em apenas um paciente (7,1%) do grupo de diabéticos (164 mg/g de creatinina). Não se observou, contudo, diferença significativa entre as medias por grupos das dosagens de microalbuminúria. A Tabela 4 mostra esses resultados.

TABELA 4: Características laboratoriais dos grupos.

continua

Medidas descritivas							
Medida	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
Glicemia (mg/dL)	Controle	84,0	121,0	102,0	100,9	9,5	0,002 C < D
	Diabético	89,0	314,0	171,5	174,3	65,9	
Hemoglobina (g%)	Controle	12,0	16,4	14,7	14,4	1,3	0,680 C = D
	Diabético	10,9	16,9	14,6	14,6	1,6	
Hematócrito (%)	Controle	36,0	50,0	42,0	43,0	3,9	0,732 C = D
	Diabético	34,0	50,0	44,0	43,3	4,2	
Plaquetas/mm ³	Controle	198000	359000	257000	256076,9	42169,2	0,409 C = D
	Diabético	154000	324000	236000	240642,9	44658,7	
Global de Leucócitos/mm ³	Controle	5600,0	9500,0	7100,0	7115,4	1091,5	0,644 C = D
	Diabético	5000,0	9600,0	6850,0	7128,6	1482,9	
HbA1c (%)	Controle	5,1	6,4	5,9	5,8	0,4	<0,001 C < D
	Diabético	5,4	14,8	8,2	9,3	2,7	

TABELA 4: Características laboratoriais dos grupos.

conclusão

Medida	Grupo	Medidas descritivas					p
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	
Creatinina (mg/dL)	Controle I	0,7	1,2	0,8	0,9	0,2	0,168 C = D
	Diabético	0,6	1,1	0,8	0,8	0,1	
Sódio (mEq/L)	Controle	136,0	142,0	139,0	138,5	1,6	0,883 C = D
	Diabético	136,0	144,0	138,0	138,8	2,6	
Potássio (mEq/L)	Controle	3,9	4,8	4,1	4,2	0,3	0,043 C < D
	Diabético	3,8	5,1	4,6	4,5	0,3	
Ácido úrico (mg/dL)	Controle	3,4	6,9	5,1	4,9	1,0	0,021 C > D
	Diabético	1,8	6,1	4,0	3,9	1,1	
Colesterol total (mg/dL)	Controle	162,0	280,0	235,0	223,2	33,5	0,085 C = D
	Diabético	169,0	291,0	199,0	203,6	30,1	
Triglicérides (mg/dL)	Controle	40,0	339,0	124,0	149,2	97,2	0,961 C = D
	Diabético	50,0	215,0	125,5	126,4	43,8	
Micro-albuminúria (mg/g creatinina)	Controle	3,8	31,7	7,2	12,5	9,5	0,126 C = D
	Diabético	6,5	164,0	13,1	24,6	40,8	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis**Legenda:** C → grupo controle, D → grupo diabético.

Não foram encontradas alterações significativas nos eletrocardiogramas, telerradiografias de tórax e análise de urina de rotina de quaisquer dos pacientes do estudo, independentemente dos grupos.

4.4. AS MEDIDAS DE RIGIDEZ ARTERIAL

4.4.1. As medidas de velocidade da onda de pulso (VOP)

Foram observadas diferenças significativas entre o grupo diabético e o grupo controle quanto à velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP-CF) ($10,61 \pm 1,76$ versus $8,89 \pm 0,74$; $p= 0,005$) e carótido-radial (VOP-CR) ($9,78 \pm 1,68$ versus $8,14 \pm 1,08$; $p= 0,0008$), sendo que o grupo diabético apresentou medidas mais elevadas. Esses resultados demonstram que, significativamente, observou-se maior rigidez arterial nos pacientes diabéticos tanto no segmento carótido-femoral (que avalia o trajeto da aorta, de componente arterial predominantemente elástico) quanto no segmento carótido-radial (de componente predominantemente muscular). A Tabela 5 mostra esses resultados.

TABELA 5 - Caracterização dos grupos quanto à velocidade de onda de pulso (VOP) em metros por segundo (m/s)

Medidas descritivas							
Medida	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
VOP Carótido- femoral	Controle	7,57	9,82	8,85	8,89	0,74	0,005 C < D
	Diabético	8,07	14,06	10,54	10,61	1,76	
VOP Carótido- radial	Controle	6,32	9,48	8,30	8,14	1,08	0,008 C < D
	Diabético	5,52	11,40	10,34	9,79	1,68	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético.

4.4.2. As medidas da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG)

Quanto às medidas da segunda derivada da fotopletismografia digital (SDPTG) observou-se diferenças significativas no SDPTGAI, onde resultados superiores foram identificados no grupo diabético em relação ao grupo controle ($-0,23 \pm 0,20$; versus $-0,44 \pm 0,33$; $p=0,025$, respectivamente). O SDPTGAI representa o índice de envelhecimento vascular avaliado pela fotopletismografia digital. Quanto menos negativo é o valor deste índice menor é a distensibilidade e maior é a rigidez das artérias. A diferença entre os grupos demonstra que os diabéticos, com SDPTGAI mais elevado, têm maior rigidez e menor distensibilidade arteriais, e, assim, um índice de envelhecimento vascular maior. Não foram observadas diferenças significativas no tocante aos demais índices avaliados pela fotopletismografia digital: relações b/a, d/a (Tabela 6).

TABELA 6 - Caracterização dos pacientes quanto às medidas da segunda derivada da pletismografia digital

		Medidas descritivas					
Medida	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
SDPTGAI	Controle	-1,45	-0,15	-0,38	-0,44	0,33	0,025
	Diabético	-0,72	0,03	-0,22	-0,23	0,20	
b/a	Controle	-1,05	-0,40	-0,49	-0,55	0,18	0,159
	Diabético	-0,66	0,28	-0,45	-0,42	0,22	
d/a	Controle	-0,51	0,07	-0,25	-0,24	0,13	0,145
	Diabético	-0,58	-0,11	-0,29	-0,31	0,12	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: N → grupo normal, D → grupo diabético, SDPTGAI= índice de envelhecimento vascular avaliado pela medida da segunda derivada da fotopletismografia digital, b/a e d/a: relações entre ondas medidas pela segunda derivada da fotopletismografia digital.

4.5. AS MEDIDAS DE SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

4.5.1. A sensibilidade do barorreflexo avaliada pela manobra de Valsalva

Não foi observada diferença significativa entre os grupos com relação ao índice de Valsalva (Tabela 7).

TABELA 7 - Caracterização dos pacientes quanto ao índice de Valsalva (em bpm/bpm)

Grupo	Medidas descritivas					p
	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	
Controles	1,15	1,77	1,46	1,47	0,22	0,055
Diabético	1,04	1,66	1,28	1,31	0,21	C = D

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético.

O índice de Valsalva é o resultado da divisão da maior frequência cardíaca da fase 2 pela menor frequência cardíaca da fase 4⁽⁶¹⁾. Apesar de utilizado em muitos trabalhos esse índice não leva em consideração as variações da pressão arterial que acompanham as modificações da frequência cardíaca. Por isso, realizamos as medidas de sensibilidade do barorreflexo a partir da aferição do reflexo de taquicardia da fase 2 e reflexo de bradicardia da fase 4, calculados pela divisão dos deltas (variações) de frequência cardíaca pelos deltas de pressão arterial sistólica nas respectivas fases da manobra de Valsalva. Assim, foi possível avaliar qual foi a variação da frequência cardíaca, em batimentos por minuto, para cada milímetro de

mercúrio de variação da pressão arterial sistólica.

Observou-se diferença significativa entre os dois grupos com relação à resposta de taquicardia na fase 2 de Valsalva, onde o grupo diabético apresentou menor sensibilidade barorreflexa avaliada por essa manobra ($0,55 \pm 0,63$ versus $0,77 \pm 0,31$; $p= 0,039$) quando comparado ao grupo controle, respectivamente. A Tabela 8 mostra esses resultados.

TABELA 8 - Caracterização dos pacientes quanto ao reflexo de taquicardia na fase 2 ao reflexo de bradicardia na fase 4 da manobra de Valsalva (em bpm/mmHg)

Medidas descritivas							
Reflexo/Fase	Grupo	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
Taquicardia fase 2	Controle	1,12	0,28	0,71	0,73	0,31	0,039
	Diabético	2,47	0,06	0,30	0,55	0,63	
Bradicardia fase 4	Controle	0,00	1,67	0,31	0,43	0,45	0,452
	Diabético	-0,47	0,83	0,28	0,25	0,33	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético, bpm → batimentos por minuto.

4.5.2. As respostas à nitroglicerina e à fenilefrina

Houve diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à avaliação da sensibilidade do baroreflexo em resposta à nitroglicerina e à fenilefrina. Tais respostas foram calculadas pela inclinação da reta de regressão linear entre a elevação ou queda na pressão sistólica induzidas

pelos referidos fármacos e os conseqüentes aumentos ou reduções dos intervalos R-R. Esses valores expressam a variação da frequência cardíaca, demonstrada pelo intervalo R-R do eletrocardiograma (em milisegundos), face às variações da pressão arterial sistólica (em mmHg). O grupo diabético apresentou menor sensibilidade barorreflexa, tanto no estímulo com nitroglicerina ($3,5 \pm 4,1$ versus $8,1 \pm 5,9$; $p= 0,015$) quanto na resposta à fenilefrina ($6,8 \pm 4,4$ versus $14,5 \pm 8,8$; $p= 0,019$) quando comparada ao grupo controle, respectivamente. A Tabela 9 mostra esses resultados.

TABELA 9 - Caracterização dos pacientes quanto à sensibilidade do barorreflexo aos estímulos com nitroglicerina e fenilefrina (ms/mmHg)

Teste	Grupo	Medidas descritivas					
		Mínimo	Máximo	Mediana	Média	D.p.	p
Nitroglicerina	Controle	2,50	25,1	6,1	8,1	5,9	0,015
	Diabético	-2,1	11,3	2,7	3,5	4,1	
Fenilefrina	Controle	1,4	30,3	14,2	14,5	8,8	0,019
	Diabético	-0,8	14,4	5,9	6,8	4,5	

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Kruskal-Wallis

Legenda: C → grupo controle, D → grupo diabético, ms → milisegundos.

Os dados e características individuais encontram-se descritos no anexo.

4.6. AS CORRELAÇÕES

Uma vez identificadas as alterações da rigidez arterial e também as

disfunções do barorreflexo no grupo diabético quando comparado ao grupo controle, foi utilizado o método de Spearman para avaliar as correlações entre essas e as demais variáveis estudadas.

4.6.1. As correlações entre a rigidez arterial e a sensibilidade do barorreflexo

A medida da velocidade de onda de pulso no segmento carótido femoral (VOP-CF), que avalia a rigidez da aorta, de componente predominantemente elástico, apresentou correlação negativa significativa com o reflexo de taquicardia em resposta à nitroglicerina ($r=-0,465$, $p=0,015$) e o reflexo de taquicardia da fase 2 da manobra de Valsalva ($r=-0,501$, $p=0,009$). Esses dados indicam que quanto maior a rigidez aórtica (VOP-CF) menor é a sensibilidade do barorreflexo (avaliada pelo reflexo de taquicardia à nitroglicerina e pelo reflexo de taquicardia da fase 2 de Valsalva). Não foi significativa a correlação entre a VOP-CF e a sensibilidade do barorreflexo no estímulo com fenilefrina. A VOP-CR e o SDPTGAI não apresentaram correlação significativa com as medidas de sensibilidade do barorreflexo. Os Gráficos 3 e 4 mostram as correlações significativas entre VOP-CF e a sensibilidade do barorreflexo.

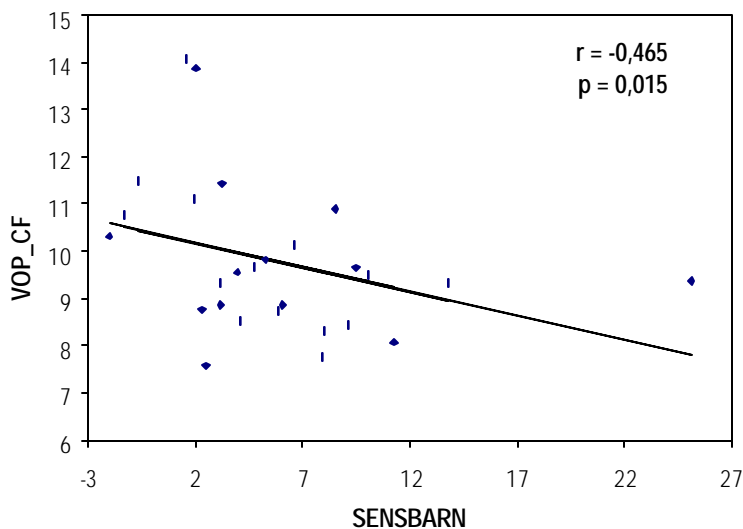


GRÁFICO 3. Correlação entre VOP-CF e a sensibilidade do barorreflexo em resposta à nitroglicerina

Nota: r = correlação de Spearman, p = probabilidade de significância, SENSBARN= sensibilidade do barorreflexo em resposta à nitroglicerina (reflexo de taquicardia), VOP-CF= velocidade de onda de pulso em segmento carótido-femoral.

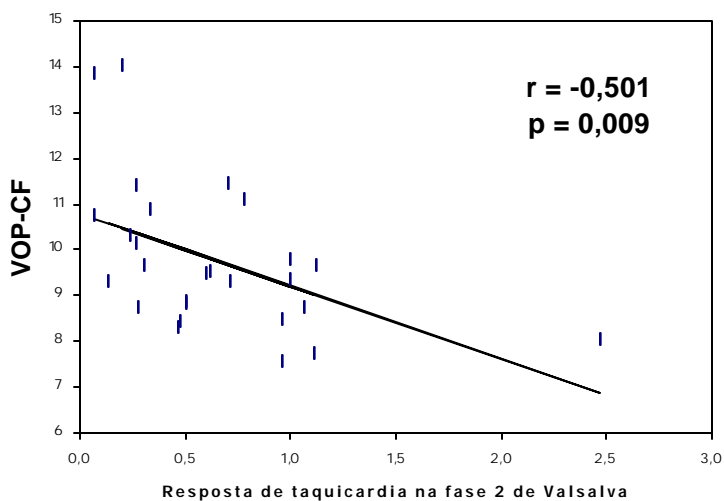


GRÁFICO 4 - Correlação entre VOP-CF e a sensibilidade do barorreflexo na resposta de taquicardia na fase 2 da manobra de Valsalva.

Nota: r = correlação de Spearman, p = probabilidade de significância, VOP-CF= velocidade de onda de pulso em segmento carótido-femoral.

4.6.2. Outras correlações

Houve correlação entre a VOP-CF e HbA1c ($r= 0,652$; $p< 0,001$), VOP-CF e glicemia ($r= 0,554$; $p= 0,003$), VOP-CR e HbA1c ($r= 0,553$; $p= 0,003$), SDPTGAI e HbA1c ($r= 0,497$; $p= 0,008$) e SDPTGAI e glicemia ($r= 0,445$; $p= 0,02$), segundo o método de Spearman. Esses dados demonstram que quanto maiores os níveis de glicose e HbA1c maior é a rigidez arterial.

As alterações da sensibilidade do barorreflexo, demonstradas pelas respostas à nitroglicerina e à fenilefrina, correlacionaram-se também com a glicemia de jejum e HbA1c ($r= -0,466$; $p= 0,014$ e $r= -0,549$; $p= 0,003$, respectivamente), indicando que quanto mais insatisfatório o controle glicêmico menor é a sensibilidade do barorreflexo. A glicemia de jejum apresentou correlação significativamente apenas com a resposta barorreflexa à nitroglicerina ($r= -0,493$; $p= 0,009$). As TABELAS 10 e 11 mostram essas correlações.

TABELA 10 - Análise da relação entre glicemia, HbA1c e medidas de rigidez arterial

Variáveis	VOP_CF		VOP_CR		SDPTGAI	
	r	p	r	p	r	p
Glicemia	0,554	0,003	0,372	0,056	0,445	0,020
HbA1c	0,652	<0,001	0,553	0,003	0,497	0,008

Nota: r → correlação de Spearman e p → probabilidade de significância

Legenda: VOP-CF: velocidade de onda de pulso no segmento carótido-femural, VOP-CR: velocidade de onda de pulso no segmento carótido-radial SDPTGAI: índice de envelhecimento vascular da segunda derivada da fotopleisimografia digital, HbA1c= hemoglobina glicada.

TABELA 11 - Análise da relação entre glicemia, HbA1c e a sensibilidade do barorreflexo

Variáveis	SENSBARN		SENSBARF	
	r	p	r	p
Glicemia	-0,493	0,009	-0,312	0,113
HbA1c	-0,466	0,014	-0,549	0,003

Nota: r → correlação de Spearman e p → probabilidade de significância

Legenda: SENSBARN: sensibilidade do barorreflexo em resposta à nitroglicerina, SENSBARF: sensibilidade do barorreflexo em resposta à fenilefrina, HbA1c= hemoglobina glicosilada.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, pudemos demonstrar pela primeira vez, em diabéticos normotensos, sem sinais clínicos de doença cardiovascular aterosclerótica, sem sintomas de disautonomia ou outras formas de neuropatia diabética e mesmo sem microalbuminúria significativa, que já ocorre o aumento da rigidez arterial associado à atenuação da sensibilidade do barorreflexo. De fato, as medidas de rigidez arterial realizadas por VOP-CF, VOP-CR e SDPTGAI apresentaram-se 12%, 17% e 47%, respectivamente, mais elevadas no grupo diabético. Já as respostas de sensibilidade do barorreflexo, nos testes de taquicardia reflexa (nitroglicerina) e bradicardia reflexa (fenilefrina), apresentaram-se reduzidos em 57% e 53%, respectivamente, nos diabéticos.

Pudemos também verificar que o maior enrijecimento arterial nos diabéticos correlaciona-se inversamente com a sensibilidade do barorreflexo, indicando, pela primeira vez que, em diabéticos normotensos e sem alterações crônicas da doença, quanto maior a rigidez arterial menor é a sensibilidade do barorreflexo.

Estes achados sugerem que os barorreceptores, que representam a via aferente do controle reflexo da circulação e estão localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, podem apresentar um comprometimento funcional precoce relacionado às modificações estruturais dessas artérias, que precede a lesão estrutural neuropática do diabetes.

Sabemos, no entanto, que os testes utilizados para avaliação do barorreflexo são complexos e que as respostas fisiológicas aos mesmos envolvem a participação de outros reflexos (como o quimio e o cardiopulmonar), podendo ainda sofrer influência dos componentes centrais e periféricos do sistema nervoso autônomo. Contudo, é provável que a menor sensibilidade aos testes fisiológicos, nos diabéticos, se deva predominantemente ao comprometimento do barorreflexo. Um desses indicativos é o fato de termos encontrado reduções semelhantes nas respostas tanto no teste para taquicardia reflexa (nitroglicerina) como na resposta de bradicardia reflexa (fenilefrina).

Essas mesmas ferramentas de avaliação do barorreflexo, por meio de testes fisiológicos, já foram validadas, predominantemente em hipertensos, para demonstrar a redução da sensibilidade barorreflexa por alterações funcionais nos barorreceptores⁽⁴⁴⁾. Está amplamente demonstrado que, na hipertensão crônica, ocorre adaptação dos barorreceptores com queda da sensibilidade e conseqüente diminuição das respostas reflexas no controle da freqüência cardíaca e da resistência periférica. Há também amplas evidências de que a alteração no funcionamento dos barorreceptores se

deva às alterações mecano-elásticas provocadas nos vasos pela hipertensão⁽⁶³⁾. Existem ainda, evidências de que, além das alterações estruturais das artérias onde se localizam os barorreceptores, existem disfunções autócrinas e parácrinas que podem participar do quadro de adaptação e alteração na sensibilidade dos barorreceptores na hipertensão⁽⁴⁶⁾. Portanto, as alterações da distensibilidade frequentemente verificadas de forma precoce nos indivíduos diabéticos, seriam responsáveis pelo comprometimento da sensibilidade dos barorreceptores com conseqüente diminuição da resposta barorreflexa, de forma semelhante ao que ocorre na hipertensão arterial.

5.1. O AUMENTO DA RIGIDEZ ARTERIAL NO DIABETES

Nossos dados revelaram um aumento na velocidade da onda de pulso no grupo diabético, tanto em território carótido-femoral (de componente predominantemente elástico) como no segmento carótido-radial (de componente predominantemente muscular). Além disso, demonstramos que, nos diabéticos avaliados, houve aumento do SDPTGAI (índice de envelhecimento vascular avaliado pela SDPTG). Uma vez que estudamos diabéticos normotensos e sem complicações crônicas clinicamente evidentes, esses achados revelam um aumento da rigidez arterial e conseqüente redução da distensibilidade vascular em uma fase precoce da evolução do diabetes.

Muitos dos relatos de aumento da rigidez arterial, avaliada pela VOP, associam esses achados ao aumento da pressão de pulso^{(33),(64)}. Em nosso estudo, a pressão de pulso nos pacientes diabéticos estava normal e estatisticamente semelhante aos valores encontrados no grupo controle. Esse dado reforça a precocidade dos nossos achados, ao demonstrar o aumento da VOP, mesmo antes do surgimento das alterações na pressão de pulso.

Existem amplas evidências do aumento da rigidez arterial em diabéticos, porém na imensa maioria desses relatos as populações estudadas apresentavam elevado percentual de hipertensão e de diferentes complicações clínicas associadas. Woolan et al.⁽³⁶⁾, por exemplo, fizeram um dos primeiros relatos de aumento da rigidez arterial em diabéticos dos tipos 1 e 2 tratados, porém não excluíram qualquer tipo de complicação da doença ou fatores de influência concomitantes. Scarpello et al.⁽⁶⁵⁾, também relataram a elevação da VOP nos membros inferiores de pacientes diabéticos, que, contudo, já apresentavam neuropatia periférica e pés diabéticos ulcerados. Há ainda relatos de aumento da rigidez arterial em diabéticos com insuficiência renal crônica⁽⁶⁶⁾, microalbuminúria⁽⁶⁷⁾, neuropatia autonômica^{(37),(55),(57)}, hipertensão^{(68),(21)}, acidente vascular cerebral isquêmico⁽⁶⁹⁾, entre outras complicações associadas. Nossos dados revelam a possibilidade de detecção sub-clínica do aumento da rigidez arterial em fases precoces da doença, em consonância com outros relatos da literatura^{(37),(70),(71)}. Além disso, nosso estudo, demonstra o aumento da VOP em dois segmentos arteriais (carótido-femoral e carótido-radial), ao contrário

da maioria dos trabalhos que, em geral, avaliaram um só território vascular.

Em nosso estudo, além da VOP, utilizamos também, pela primeira vez em diabéticos, um novo método de avaliação da distensibilidade arterial que utiliza a segunda derivada da fotopletismografia (SDPTG) medida em falange distal dos dedos das mãos, cujos resultados expressam a integração de componentes centrais e periféricos da onda de pulso⁽³⁵⁾. O referido método vem sendo utilizado em recentes estudos clínicos, porém não existem ainda relatos na literatura de sua aplicação no estudo de diabéticos. O método da SDPTG está validado e existem publicações correlacionando seus achados com as medidas da VOP, idade e condições clínicas como hipertensão, envelhecimento e aterosclerose^{(13),(35),(72)}. Na nossa pesquisa, o SDPTGAI, índice de envelhecimento vascular, revelou, pela primeira vez na literatura, valores significativamente maiores no grupo de pacientes diabéticos normotensos e sem complicações clínicas, o que indica uma menor distensibilidade arterial que aquela encontrada no grupo controle. Esses dados reforçam e ampliam os achados de maior rigidez arterial, e conseqüente menor distensibilidade, precocemente detectados, entre os diabéticos.

Em nosso estudo demonstramos também que o aumento da rigidez nos diabéticos normotensos correlaciona-se diretamente com o controle glicêmico insatisfatório, demonstrado pela elevação dos níveis de glicemia e HbA1c. Nossos dados indicam que há correlação entre VOP-CF, VOP-CR e SDPTGAI com a elevação da HbA1c e de VOP-CF e SDPTGAI com

aumentos da glicemia de jejum, de tal forma que quanto maiores os níveis de glicemia e HBA1c maior é a rigidez arterial. Esses dados confirmam relatos da literatura onde a relação entre o controle glicêmico e o aumento da rigidez arterial também pode ser estabelecida^{(37),(68),(71)}.

O aumento da rigidez arterial têm sido cada vez mais associado a um maior risco cardiovascular e global^{(24),(25)}. Recentemente, Cruiksank et al.⁽⁷³⁾, comprovaram que o aumento da velocidade de onda de pulso em diabéticos do tipo 2 e indivíduos com tolerância diminuída à glicose, avaliada pelo método de ultrassonografia com Doppler, destaca-se como um importante preditor independente de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. O fato de termos demonstrado um maior enrijecimento arterial em diabéticos normotensos em estágio anterior ao surgimento de agravos crônicos da doença indica que esse tipo de avaliação pode ser utilizada para estratificação de risco de pacientes diabéticos.

5.2. A SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO NO DIABETES

Em nosso estudo, a sensibilidade do barorreflexo esteve significativamente reduzida no grupo diabético, especificamente nos testes com nitroglicerina (taquicardia reflexa), fenilefrina (bradicardia reflexa) e na resposta de taquicardia da fase 2 da manobra de Valsalva. Ressaltamos que essas alterações do barorreflexo foram demonstradas em diabéticos

normotensos, não complicados e sem sinais clínicos evidentes de comprometimento da regulação vagal (taquicardia de repouso) ou do sistema nervoso simpático (hipotensão postural). Assim, nossos resultados, apesar da possível interferência de outros componentes do arco reflexo do controle da circulação nas respostas encontradas, indicam que há um comprometimento precoce da sensibilidade dos barorreceptores nos pacientes diabéticos.

Existem muitos relatos na literatura de alterações da sensibilidade do barorreflexo em diabéticos, porém sem a distinção da ocorrência de fatores associados como hipertensão, neuropatia autonômica ou as demais formas de neuropatia diabética^{(55),(56),(74)}.

De fato, a avaliação da sensibilidade do barorreflexo, e em especial da função dos barorreceptores, no diabetes, tem merecido menor atenção que o estudo dos componentes eferentes do controle reflexo cardiovascular, principalmente em pesquisas clínicas. Estudos em modelos animais de diabetes demonstram que a via aferente do barorreflexo (barorreceptores) é afetada por alterações morfológicas, funcionais e estruturais no nervo depressor aórtico⁽⁷⁵⁾. Esse dado reforça a interpretação de nossos achados, de que a queda da sensibilidade do barorreflexo nos indivíduos diabéticos deve-se predominantemente à parte aferente, ao menos na fase precoce. Outros experimentos em ratos, demonstram que a atenuação da sensibilidade dos barorreceptores pode estar associada a alterações nos componentes central e eferente da regulação⁽⁷⁶⁾. Bernardi⁽⁷⁷⁾, em uma

revisão dos estudos em animais e humanos diabéticos, relata que a alteração funcional do barorreflexo parece preceder a instalação da neuropatia estrutural em todos os componentes do arco reflexo.

Em nossa presente pesquisa, demonstramos também que a redução da sensibilidade do barorreflexo correlacionou-se significativamente com o controle glicêmico insatisfatório. Quanto maiores os níveis de HbA1c e glicemia de jejum menor foi a sensibilidade barorreflexa.

Alterações na sensibilidade barorreflexa podem promover o aumento da labilidade pressórica e exacerbação da reatividade da pressão arterial, podendo, estas disfunções, elevar os níveis tensionais e facilitar o aparecimento das alterações estruturais produzidas pela hipertensão arterial⁽⁷⁸⁾. La Rovere et al.^{(52),(79)}, demonstraram que alterações da sensibilidade do barorreflexo, entre outras demonstrações de disfunção do controle reflexo da circulação, associam-se à maior ocorrência de morte súbita e maior mortalidade cardiovascular global em pacientes diabéticos e não diabéticos. Com base nessas informações e tendo em vista os achados de nosso presente estudo, acreditamos que a manutenção da hiperglicemia possa promover uma arteriosclerose precoce e aumento da rigidez arterial, levando ao comprometimento da sensibilidade dos barorreceptores localizados nas grandes artérias, associadas ou não, nesta fase, às alterações nos componentes centrais e eferentes do controle autonômico cardiovascular. A queda da sensibilidade do barorreflexo, que pode ser detectada em uma fase precoce como demonstramos, poderá contribuir para

o aparecimento de hipertensão e maior risco de complicações cardiovasculares fatais e não fatais.

5.3- A DISAUTONOMIA NO DIABETES

A neuropatia autonômica cardiovascular tem alta prevalência na população diabética, constituindo-se como a mais freqüente complicação crônica da doença⁽⁸⁰⁾.

O estudo multicêntrico francês, recentemente publicado⁽⁸⁰⁾, demonstrou que 50% dos pacientes diabéticos avaliados, apresentam resposta anormal em pelo menos um teste de avaliação da função autonômica cardiovascular. Há informações de que diabéticos com neuropatia autonômica cardiovascular, evidenciada pela redução da variabilidade da freqüência cardíaca, apresentaram mortalidade de 29% em 10 anos, contra 6% nos diabéticos sem essa disfunção para o mesmo período de tempo⁽⁸¹⁾.

Os estudos de Ewing et al. revelaram que a neuropatia autonômica cardiovascular associa-se a um pior prognóstico em pacientes diabéticos^{(82),(83),(84)}. Sinais como taquicardia de repouso, hipotensão postural e infarto sem dor, entre outros achados clínicos, são resultantes da disfunção autonômica que, pode ser detectada na fase sub-clínica, por meio de testes reflexos. Os testes de Ewing, associados às medidas de sensibilidade do barorreflexo e avaliação da variabilidade da freqüência

cardíaca foram utilizados por Gerristen et al. no Hoorn Study⁽⁸⁵⁾, que examinou 605 indivíduos com idades entre 50 e 70 anos, acompanhando-os por 9 anos. Nesse estudo, indivíduos diabéticos com alterações autonômicas, demonstradas pelos referidos testes apresentaram mortalidade duas vezes maior.

Nos relatos de Ewing et al.⁽⁸⁶⁾ o comprometimento da função parassimpática, em diabéticos, foi mais freqüente e mais precoce, enquanto as alterações da regulação simpática surgiram mais tardiamente e, em geral, associadas aos sintomas clínicos. Segundo esses autores, as fibras mais longas são afetadas antes e com maior gravidade. No sistema nervoso autônomo, as fibras mais longas são as do nervo vago. Assim, uma das primeiras manifestações clínicas da neuropatia autonômica do sistema cardiovascular é o aumento da freqüência cardíaca. Mais tarde, à medida que as fibras eferentes curtas do sistema nervoso simpático se tornam comprometidas, a freqüência cardíaca reduz, mas não normaliza. Torna-se, na verdade, um coração desnervado. A perda das fibras aferentes promove também a perda da percepção da dor, o que explica a alta incidência de infartos do miocárdio sem dor em diabéticos, demonstrada em importantes estudos clínicos⁽⁸⁷⁾.

Um dos indicadores clínicos mais sensíveis de neuropatia autonômica cardíaca é a perda da arritmia sinusal normal com a respiração, o que reflete uma lesão no sistema nervoso parassimpático⁽⁸⁶⁾. De forma mais precisa e sofisticada, a análise espectral computadorizada da freqüência cardíaca

permite que também seja avaliada a regulação autonômica cardiovascular^{(88),(76)}. Mais tarde, na evolução da neuropatia autonômica cardiovascular do diabético, o aparecimento da ortostasia (queda da pressão arterial superior a 30 mmHg ao se levantar da posição deitada) reflete lesão no sistema nervoso simpático. A perda segmentar de fibras nervosas simpáticas no coração dos diabéticos, tem sido responsabilizada pelo desequilíbrio do suprimento nervoso do miocárdio, induzindo arritmias que podem levar à morte súbita⁽⁸⁴⁾.

Tendo em vista que os pacientes diabéticos de nosso estudo não apresentavam taquicardia de repouso (disfunção parassimpática), hipotensão postural ou arritmias importantes (disfunção simpática), além de não demonstrarem alterações clínicas ou laboratoriais de disfunções dos aparelhos cardiovascular, renal, neurológico ou digestivo, acreditamos que os nossos achados de aumento da rigidez arterial e menor resposta aos testes fisiológicos da atividade reflexa traduzem, principalmente, a ocorrência arteriosclerose precoce de grandes artérias, sobretudo da aorta, com conseqüente alteração funcional dos barorreceptores, em uma fase sub-clínica. Não podemos afastar completamente, no entanto, que já existam alterações funcionais intercorrentes do vago e do simpático, sem manifestações clínicas evidentes, que estejam contribuindo para determinar o comprometimento da sensibilidade do barorreflexo encontrado. Digno de nota é que, pela primeira vez, se demonstrou que as alterações da sensibilidade do barorreflexo, acompanhadas do aumento da rigidez arterial, se correlacionam com os níveis glicêmicos. Um outro dado relevante de

nossa pesquisa é que, no grupo diabético estudado, não foi observado microalbuminúria significativa, considerada como parâmetro laboratorial precoce de complicação diabética. Este achado indica, de forma original, que o aumento da rigidez arterial e a redução da sensibilidade do barorreflexo precedem o surgimento da microalbuminúria em diabéticos do tipo 2.

Em síntese, nossos dados demonstram que diabéticos do tipo 2 normotensos desenvolvem, anteriormente ao aparecimento de manifestações clínicas das complicações crônicas da doença, o aumento da rigidez arterial e a redução da sensibilidade do barorreflexo. A rigidez arterial correlaciona-se inversamente com a sensibilidade do barorreflexo, sugerindo que, em fases iniciais da doença, os barorreceptores, localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, possam apresentar um comprometimento funcional precoce relacionado às modificações estruturais e mecânicas dessas artérias, precedendo a lesão neuropática do diabetes. Além disso, o controle glicêmico insatisfatório, demonstrado pelas elevações de glicemia e HbA1c, correlaciona-se tanto com o aumento da rigidez como com a redução da sensibilidade barorreflexa, que segundo dados da literatura já discutidos, associam-se ao aumento do risco cardiovascular e global. Portanto, a avaliação da rigidez arterial e da sensibilidade barorreflexa podem colaborar para a estratificação de risco de pacientes diabéticos do tipo 2.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em nosso estudo, foi utilizada a classificação da American Diabetes Association⁽¹⁾, cujo diagnóstico de diabetes é determinado por pelo menos 2 glicemias de jejum maiores que 125 mg/dL ou glicemia casual, ou mesmo após 75 gramas de glicose oral, maior que 200 mg/dL. A mesma classificação conceitua como “tolerância à glicose diminuída”, quando a glicemia de jejum é inferior a 126 mg/dL e associa-se a uma glicemia, medida após 2 horas da administração de 75 gramas de glicose oral, entre 140 e 200 mg/dL. A referida classificação considera ainda como “glicemia de jejum alterada” o achado de uma só glicemia, após 12 a 14 horas de jejum, entre 111 e 125 mg/dL, recomendando que os indivíduos nessa categoria realizem o teste de sobrecarga oral de 75 g de glicose para melhor definição diagnóstica. Em nosso estudo, como não foi realizado o teste de sobrecarga de 75 gramas de glicose, classificamos os indivíduos apenas como “diabéticos” e “não diabéticos (grupo controle)”, não tendo sido considerada a possibilidade diagnóstica de “tolerância à glicose diminuída”. Foram excluídos indivíduos com apenas uma glicemia superior a 125 mg/dL, assim como foram considerados como “não diabéticos” os indivíduos com uma

glicemia de jejum simplesmente “alterada” (inferior a 126 mg/dL). Assim, existe a possibilidade de que alguns dos pacientes classificados como controles normais, que apresentaram glicemia de jejum levemente alterada, fossem reclassificados mediante a realização de um teste de sobrecarga de 75 g de glicose.

Segundo Tarnow et al.⁽⁸⁹⁾, em 549 indivíduos diabéticos do tipo 2 avaliados, 80% apresentaram hipertensão arterial associada. O percentual de hipertensão entre os diabéticos, naquele estudo, apresentou relação direta com a excreção renal de proteína. Entre os diabéticos normoalbuminúricos, 71% eram hipertensos e esse percentual se elevou para 90% e 93%, respectivamente, nos microalbuminúricos e macroalbuminúricos. Também é elevada a prevalência de obesidade entre os diabéticos tipo 2⁽⁹⁰⁾. Essas informações demonstram a dificuldade de seleção de voluntários para o presente estudo que excluiu indivíduos hipertensos e com IMC igual ou maior que 35 Kg/m².

Por se tratar de estudo em humanos, não foi possível excluir todos os outros fatores de risco cardiovascular intercorrentes. Assim, 2 (14,3%) indivíduos diabéticos e 3 (23,1%) dos indivíduos do grupo controle apresentavam o hábito de fumar. Contudo, não ocorreram diferenças significativas entre os dois grupos no tocante ao número de fumantes, quantidade média de cigarros fumados por dia e tempo de tabagismo.

Foi também observado que 1 (7,1%) dos diabéticos e 5 (38%) dos controles apresentavam níveis de colesterol total acima de 240 mg/dL. Com

relação aos níveis de triglicérides, 1 (7,1%) dos diabéticos e 4 (30,7%) dos controles apresentaram cifras superiores à 200mg/dL. Não houve, entretanto, diferença significativa, entre os grupos, no que se refere aos valores médios de colesterol total e triglicérides. A elevação destes elementos lipídicos têm sido associados à maior ocorrência de doença cardiovascular, porém não há dados da literatura que associem as elevações de colesterol e triglicérides ao aumento da rigidez arterial ou alterações do barorreflexo.

Outra limitação do estudo encontra-se no número de pacientes estudados. Em uma amostragem maior, provavelmente poderíamos encontrar maiores informações relevantes, principalmente no estudo de correlação entre a rigidez e as alterações do barorreflexo. De fato, encontramos correlação significativa somente para a taquicardia reflexa e não para a bradicardia reflexa, na amostra de 14 diabéticos. Contudo, levando-se em consideração as recomendações atuais de pesquisa em humanos, pudemos alcançar os objetivos propostos e propiciar conclusões relevantes, mesmo com um grupo pouco numeroso de voluntários.

A interpretação dada para a queda da sensibilidade barorreflexa foi do aumento precoce da rigidez arterial, alterando a sensibilidade dos barorreceptores. No entanto, não pudemos comprovar que, de fato, a curva de funcionamento dos barorreceptores (pressão x descarga) esteja alterada, uma vez que esta constatação não é possível em humanos, mas já foi demonstrada no rato diabético⁽⁷⁵⁾.

Também seria conveniente testar a integridade funcional do vago e do simpático no domínio da frequência cardíaca. Nesse sentido, constatamos, apenas, que não havia evidências clínicas de neuropatia diabética, assim como outras anormalidades crônicas da doença, nos pacientes estudados.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que, em pacientes diabéticos do tipo 2, normotensos e sem evidências clínicas de complicações crônicas da doença:

- 1) Ocorre aumento da rigidez arterial.
- 2) Ocorre diminuição da sensibilidade do barorreflexo.
- 3) O aumento da rigidez aórtica correlaciona-se inversamente com a redução da sensibilidade do barorreflexo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(7):1256-8.
2. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 1992;15(11):1509-16.
3. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
4. Pirart T. Diabetes mellitus and its degenerative complications. a prospective study of 4,400 patients observed between 1974 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-252.
5. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-38.
6. Sprafka M, Burke GL, Folsom AR, Mc Govern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. *Diabetes Care* 1991;14:537-543.

7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 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):229-234.
9. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1998: Epidemiology and neuropathy. *Diabetes Care* 1998;21(11):2023-2027.
10. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;13(6865):813-20.
11. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26(3):503-8.
12. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):657-63.
13. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000;13(2):165-71.
14. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks AP, Safar ME. Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl* 1992;10(6):S87-91.

15. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):90-7.
16. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29(4):999-1006.
17. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99(18):2434-9.
18. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, Lacroix C, Asmar R, London GM, et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):837-42.
19. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94(4):698-703.
20. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Increased aortic stiffness in women with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39(7):870-1.
21. Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995;23(6):423-30.
22. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 2):889-92.

23. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275(20):1571-6.
24. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33(5):1111-7.
25. Blacher J, Bortolotto L, Iaria P, London G, Safar M. Evaluation of the individual absolute cardiovascular risk. A mathematical equation and/or arterial measurement? *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92(7):887-91.
26. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension : prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34(3):375-80.
27. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *Jama* 1999;281(7):634-9.
28. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13(4):392-400.
29. Simon A, Levenson J. Stratification of vascular risk in hypertension and therapeutic perspective. *Am J Hypertens* 1995;8(10 Pt 2):45S-48S.
30. London GM, Marchais SJ, Safar ME. Arterial compliance in hypertension. *J Hum Hypertens* 1989;3(Suppl 1):53-6.

31. Safar ME, Peronneau PA, Levenson JA, Toto-Moukouo JA, Simon AC. Pulsed Doppler: diameter, blood flow velocity and volumic flow of the brachial artery in sustained essential hypertension. *Circulation* 1981;63(2):393-400.
32. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26(3):485-90.
33. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
34. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000;36(6):952-6.
35. Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A, et al. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J Hypertens* 2002;20(12):2415-22.
36. Woolan G, Schnur P, Vabona C, Holf HE. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 1962;25:533-9.
37. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(7):1562-8.

38. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553-79.
39. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15(12):1926-75.
40. Vinik AI, Leichter SB, Pittenger GL, Stansberry KB, Holland MT, Powers AC, et al. Phospholipid and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18(9):1225-32.
41. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979;17(4):195-212.
42. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinnck JW, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7(5):447-53.
43. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86(3):309-12.
44. Sleight P, ed. *Arterial Baroreceptors and Hypertension*. Oxford: Oxford University Press; 1980.
45. Vanoli E, Cerati D, Pedretti RF. Autonomic control of heart rate: pharmacological and nonpharmacological modulation. *Basic Res Cardiol* 1998;93:133-42.
46. Chappleau MK, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:1-19.

47. Jordan D. Central nervous integration of cardiovascular regulation. In Cardiovascular regulation., ed. D. Jordan & J. Marshall. Translated by P. Press. London: Physiological Society, 1995, pp. 1-14.; 1995.
48. Franchini KG, Cestari IA, Krieger EM. Restoration of arterial blood oxygen tension increases arterial pressure in sinoaortic-denervated rats. *Am J Physiol* 1994;266:H1055-61.
49. Krieger EM. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (The J W Mc Cubbin Memorial Lecture). *Clin Exper Phamacol Physiol* 1989;Suppl 15:3-17.
50. Irigoyen MC, Cestari IA, Moreira ED, Oshiro MS, Krieger EM. Measurements of renal sympathetic nerve activity in conscious sinoaortic denervated rats. *Braz J Med Biol Res* 1988;21:869-72.
51. Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 1964;15:511-521.
52. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351(9101):478-84.
53. Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 2):H232-7.
54. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol* 1995;268(1 Pt 2):H411-8.

55. Okada S, Ishii K, Hamada H, Tanokuchi S, Ichiki K, Ota Z, et al. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and diabetic microangiopathies and macroangiopathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1996;24(1):92-8.
56. Okada S, Tanokuchi S, Ishii K, Hamada H, Ichiki K, Ota Z, et al. Diversity of the neuropathies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1996;24(1):122-31.
57. Ahlgren AR, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Lanne T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 1999;16(4):291-7.
58. Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Mortara A, Bigger JT, Schwartz PJ. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1494-5.
59. Bennett T, Hosking DJ, Hampton JR. Baroreflex sensitivity and responses to the Valsalva manoeuvre in subjects with diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39(2):178-83.
60. Tank J, Neuke A, Molle A, Jordan J, Weck M. Spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability are not superior to classic autonomic testing in older patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2001;322(1):24-30.
61. Hamilton WF, Woodburry RA, Harper Jr HT. Physiologic relationships between intrathoracic, intraspinal and arterial pressures. *J Am Med Assoc* 1959;107:853-6.

62. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method for assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109-21.
63. Krieger EM. Aortic diastolic caliber changes as determinant for aortic baroreceptor resetting. *Fed Proc* 1987;46(1):41-45.
64. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999;100(13):1387-93.
65. Scarpello JH, Martin TR, Ward JD. Ultrasound measurements of pulse-wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects. *Clin Sci (Lond)* 1980;58:53-7.
66. Aoun S, Blacher J, Safar M E, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *Hum Hypertens* 2001;15(10):693-700.
67. d'Esteve-Bonetti L, Amar J, Hanaire-Broutin H, Brillac T, Calazel-Fournier C, Hernandez G, et al. Microalbuminuria, pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes. *Arch Mal Coeur Vais* 2001;94(8):795-8.
68. Amar J, Chamontin B, Pelissier M, Garelli I, Salvador M. Influence of glucose metabolism on nycthemeral blood pressure variability in hypertensives with an elevated waist-hip ratio. A link with arterial distensibility. *Am J Hypertens* 1995;8:426-8.
69. Ogawa O, Onuma T, Kubo S, Mitsuhashi N, Muramatsu C, Kawamori R. Brachial-ankle pulse wave velocity and symptomatic cerebral infarction in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2(1):10.

70. Lo CS, Relf IR, Myers KA, Wahlqvist ML. Doppler ultrasound recognition of preclinical changes in arterial wall in diabetic subjects: compliance and pulse-wave damping. *Diabetes Care* 1986;8(1):27-31.
71. Wahlqvist ML, Relf IR, Myers KA, Lo CS. Diabetes and macrovascular disease: risk factors for atherogenesis and non-invasive investigation of arterial disease. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984;38(3):175-84.
72. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998;32(2):365-70.
73. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106(16):2085-90.
74. Olshan AR, O'Connor DT, Cohen IM, Mitas JA, Stone RA. Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am J Med* 1983;74(2):233-42.
75. Salgado HC, Fazan Junior R, Fazan VP, Da Silva VJ, Barreira AA. Arterial baroreceptors and experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:20-7.
76. De Angelis K, Schaan BD, Maeda CY, Dall'Ago P, Wichi RB, Irigoyen MC. Cardiovascular control in experimental diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(9):1091-100.
77. Bernardi L. Clinical evaluation of arterial baroreflex activity in diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13(6):331-40.

78. Krieger EM. The acute phase of neurogenic hypertension in the rat. *Experientia* 1970;26:628-9.
79. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, et al. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias : Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
80. Valensi P, Paries J, Attali JR, French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications-the French multicenter study. *Metabolism* 2003;52(7):815-20.
81. Ziger D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1994;1994:339-83.
82. Ewing DJ, Clarke BF. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15(4):855-88.
83. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986;9(6):648-65.
84. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34(3):182-5.
85. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24(10):1793-8.

86. Ewing DJ, Campbell IW, F. CB. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981;24(1(8213)):183-6.
87. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984;311(18):1144-7.
88. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Winter A, Klinkenberg N, Ruddel H. Early autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus assessed by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Clin Physiol* 1999;19(2):97-106.
89. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994;17(11):1247-51.
90. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.