

Edson Marcio NEGRÃO¹, Abel Portilho MAGALHÃES Jr², Alessandra de La Rocque FERREIRA³, André Gustavo Mesquita FERREIRA⁴, Dalton PORTUGAL⁵, Daniela Sebestyan MARTINS⁶, Ivar Viana BRANDI⁷

RESUMO

Fundamento: a ataxia de Friedreich é a mais freqüente das ataxias hereditárias, caracterizando-se, fundamentalmente, por um curso progressivo e elevada prevalência de comprometimento cardíaco. Resulta da síntese anormal da frataxina, proteína abundante em mitocôndrias e relacionada com a produção de energia. Além de comum, o comprometimento cardíaco é uma causa freqüente de morte. Há aproximadamente dez anos, tornou-se possível o diagnóstico molecular, o que levou a uma melhor caracterização dessa enfermidade. Nesse período ocorreram também mudanças significativas nos critérios de avaliação ecocardiográfica, bem como na qualidade das imagens obtidas por esse método diagnóstico. Esses fatores podem ter levado a mudanças na prevalência das alterações ecocardiográficas encontradas na ataxia de Friedreich. **Objetivo:** determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas, principalmente da geometria do ventrículo esquerdo, em uma população brasileira com diagnóstico molecular de ataxia de Friedreich considerando critérios ecocardiográficos recentes. **Métodos:** foram avaliados, retrospectivamente, 94 pacientes com diagnóstico molecular de ataxia de Friedreich que realizaram ecodopplercardiograma em quatro unidades da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. **Resultados:** a prevalência das alterações ecocardiográficas em relação à geometria do ventrículo esquerdo foi de 78%, sendo o remodelamento concêntrico a forma mais freqüente. A prevalência da disfunção sistólica e da diastólica foi de 9% e 10%, respectivamente. **Conclusão:** a prevalência de alterações ecocardiográficas, considerando critérios recentes, é elevada em pacientes com ataxia de Friedreich e superior à descrita em trabalhos prévios.

Descritores: Ecocardiografia; Ataxia; Hipertrofia ventricular esquerda.

SUMMARY

Introduction: Friedreich ataxia is the most frequent inherited ataxia. It is characterized by a progressive course and a high prevalence of cardiac involvement. It results from an abnormal synthesis of frataxin, an abundant protein in mitochondria and related to energy production. As the heart is often compromised, it becomes a frequent cause of death. Ten years ago molecular diagnosis became possible, leading to a better disease characterization. During this period echocardiographic criteria have changed and images obtained from this diagnostic method have improved. These factors could have changed the prevalence of echocardiographic abnormalities observed in Friedreich ataxia. **Objective:** To determine the prevalence of echocardiographic abnormalities, specifically in regard to left ventricle geometry, in a Brazilian population with Friedreich ataxia diagnosed by molecular test, considering recent echocardiographic criteria. **Methods:** 94 patients with molecular diagnosis of Friedreich ataxia that were submitted to echocardiography were studied retrospectively in four units of Sarah Network of Rehabilitation Hospitals. **Results:** the prevalence of left ventricle geometry abnormalities was 78%. Concentric remodeling was the most frequent form. The prevalence of systolic and diastolic dysfunction was 9% and 10% respectively. **Conclusion:** The prevalence of echocardiographic abnormalities considering recent criteria is elevated in Friedreich ataxia and higher than previously described.

Descriptors: Echocardiography; Ataxia; Hypertrophy, left ventricular

Instituição:

Hospital SARAH Brasília/DF

Correspondência:

SQN 212 bloco E ap 311 - Asa Norte, CEP 70864-050, Brasília, DF
(emarcio@terra.com.br)

Recebido em: 09/04/2007 - Aceito em: 30/05/2007

- 1 - Médico, Cardiologista, mestre em Ciências da Reabilitação, Hospital SARAH Brasília/DF
- 2 - Médico, Cardiologista, Hospital SARAH Rio de Janeiro/RJ
- 3 - Bióloga, Laboratório de Genética, Hospital SARAH Brasília/DF
- 4 - Médico, Cardiologista, Hospital SARAH Brasília/DF
- 5 - Médico, Neurologista, Hospital SARAH Fortaleza/CE
- 6 - Médica, Cardiologista, Hospital SARAH Brasília/DF
- 7 - Médico, Neurologista, Hospital SARAH Salvador/BA

Introdução

Ataxia, palavra derivada do grego (ataxia = desordem), é definida por alteração na coordenação dos movimentos. A ataxia de Friedreich (AF) é a mais freqüente das ataxias hereditárias, sendo o padrão de transmissão autossômico recessivo e com uma freqüência estimada de 1 a 2:50.000.^{1,2} É causada por uma diminuição da síntese da fra-taxina, proteína localizada na membrana interna das mitocôndrias, cuja função está relacionada ao metabolismo do ferro e sistemas antioxidantes. A anormalidade na síntese dessa proteína é explicada pelo número elevado de repetições do trinucleotídeo GAA (guanina-adenina-adenina) no gene FRDA, localizado no cromossomo 9q13 (*figura 1*).³ Normalmente, cada alelo possui menos de 33 repetições do trinucleotídeo GAA. Nos pacientes com AF, o número dessas repetições varia de 67 até mais de 1000. Em aproximadamente 94% dos casos, ambos os alelos apresentam a expansão dessa repetição.

Clinicamente a AF caracteriza-se por ataxia progressiva, disartria, deformidades esqueléticas, alterações do sistema nervoso periférico e sinais piramidais. O acometimento cardíaco, com destaque para a alteração da geometria do ventrículo esquerdo (VE), também é freqüente, sendo uma das causas de morte.⁴ Entretanto, a prevalência e o tipo desse acometimento pode ser variável de acordo com a população estudada e os critérios ecocardiográficos utilizados.

Muitas das alterações descritas na literatura baseiam-se em estudos nos quais o diagnóstico da AF era exclusivamente clínico.^{5,6} Apenas em 1996 o gene envolvido na AF foi identificado, tornando

possível o diagnóstico molecular.⁷ Soma-se a isso o fato de que a qualidade das imagens obtidas com os equipamentos de ecocardiografia, à época do diagnóstico clínico, ser muito inferior à disponível hoje. Estudos indexados na base de dados PubMed/Medline em populações brasileiras são escassos e com casuísticas pequenas.⁸ Por fim, os critérios para a classificação das alterações da geometria do VE foram alterados recentemente.⁹ O objetivo do presente estudo é determinar a prevalência das alterações ecocardiográficas, principalmente da geometria do VE, em uma população brasileira com diagnóstico molecular de AF, considerando critérios ecocardiográficos atuais.

Métodos:

Foram estudados, de maneira retrospectiva, pacientes admitidos ambulatorialmente entre 05/2000 e 06/2006, em quatro unidades da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação (Brasília, Fortaleza, Salvador e São Luís), com diagnóstico molecular de AF. O valor da massa do VE foi calculado pela fórmula adotada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁹ Dividindo-se a massa do VE pela superfície corporal, obteve-se o índice de massa, considerado normal até 95g/m² para o sexo feminino e até 115g/m² para o sexo masculino. A espessura relativa do VE (2 x parede posterior do VE/dimensão diastólica do VE) foi admitida como normal até 42%. Em relação à geometria do VE, os pacientes foram classificados em quatro grupos, conforme critérios atuais: normal, remodelamento concêntrico (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa e espessura relativa aumentados) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal).⁹ As hipertrofias foram subclassificadas em assimétricas quando a relação septo interventricular/parede posterior do VE era maior que 1,3; e, de acordo com o índice de massa do VE, subclassificadas também em discreta, moderada e importante.⁹ A função sistólica normal foi definida como fração de ejeção superior ou igual a 55%. A disfunção sistólica foi considerada discreta quando a fração de ejeção era menor que 55% e maior ou igual a 45%, moderada quando menor

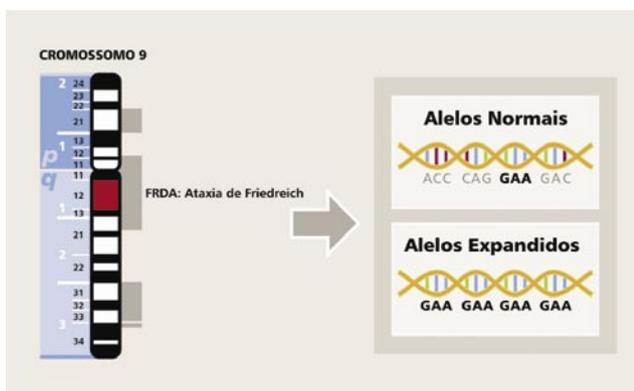


Figura 1 – Base molecular da ataxia de Friedreich.

que 45% e maior ou igual a 30%, e importante se menor que 30%. Para o estudo da função diastólica foram considerados o Doppler mitral, o Doppler tecidual do anel mitral e o Doppler das veias pulmonares. A disfunção diastólica foi graduada de I a IV, segundo critérios já publicados.¹⁰ Para efeito da análise da geometria do VE, os pacientes nos quais não foi possível o cálculo da superfície corporal foram excluídos. Na determinação do volume do átrio esquerdo utilizou-se o método de Simpson. Verificou-se também, através de busca em prontuário eletrônico, a presença de comorbidades que de alguma maneira pudessem ser responsáveis por alterações ecocardiográficas, notadamente a hipertensão arterial sistêmica. Os exames foram realizados por examinador único (EMN), seguindo técnica padrão, em equipamentos da marca ATL, modelo HDI 5000, com transdutor setorial multi-freqüencial (2-4 MHz).

Com relação ao diagnóstico molecular, a análise da expansão GAA no íntron 1 do gene FRDA foi realizada utilizando o DNA extraído de leucócitos de sangue periférico, segundo método previamente descrito,¹¹ em pacientes com fenótipos característicos para AF. Através de reação de PCR, na qual se utilizou a enzima *Elongase* (Invitrogen) e *primers* sob condições já descritas,¹² foi amplificada a região da repetição GAA dos 2 alelos. Os fragmentos obtidos nessa PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1% e analisados por comparação com marcador de peso molecular 1KB ladder (Invitrogen). Essa PCR gera fragmentos de 500+3N pares de bases (N= número de trinças GAA). Dessa maneira foi possível diferenciar os alelos normais dos expandidos.

Utilizou-se estatística descritiva no tratamento dos dados, com valores expressos em média \pm 1 desvio-padrão.

O comitê de ética da Rede Sarah de Hospitais aprovou o presente estudo sem restrições.

Resultados:

Durante o período do estudo, 129 pacientes foram admitidos com quadro clínico de AF e, posteriormente, confirmados com diagnóstico molecular, nos quatro hospitais participantes. Noventa e

quatro pacientes realizaram ecodopplercardiograma, sendo então considerados na presente análise. Cinquenta e cinco por cento eram do sexo feminino. A idade média foi de 30 ± 10 anos. O tempo médio de evolução da doença, desde o início dos sinais/sintomas até a realização do ecocardiograma, foi de 15 ± 8 anos.

Em apenas um caso, devido à janela ultra-sônica desfavorável, não foi possível a realização da análise quantitativa. Especificamente, para o estudo da geometria do VE, mais onze pacientes foram excluídos pela ausência de dados para a determinação da superfície corporal. Portanto, para a avaliação da função sistólica e diastólica foram considerados 94 pacientes e, para análise da geometria do VE, 82. Considerando apenas os pacientes que realizaram ecodopplercardiograma, 31% foram admitidos na unidade de Brasília, 21% em Fortaleza, 22% em Salvador e 26% em São Luís. A (figura 2) mostra a distribuição dos pacientes em relação à naturalidade.

As alterações relacionadas à geometria do VE encontram-se detalhadas nos (figuras 3 e 4), com exemplo de ecocardiograma na (figura 5). Dentre os trinta pacientes que apresentaram hipertrofia, concêntrica ou excêntrica, 20% foram consideradas assimétricas. A disfunção diastólica foi diagnosticada em 10% (9/94) dos casos, sendo oito classificadas como grau I e uma como grau II. A disfunção sistólica esteve presente em 9% (8/94) dos pacientes, sendo duas de grau discreto, três de

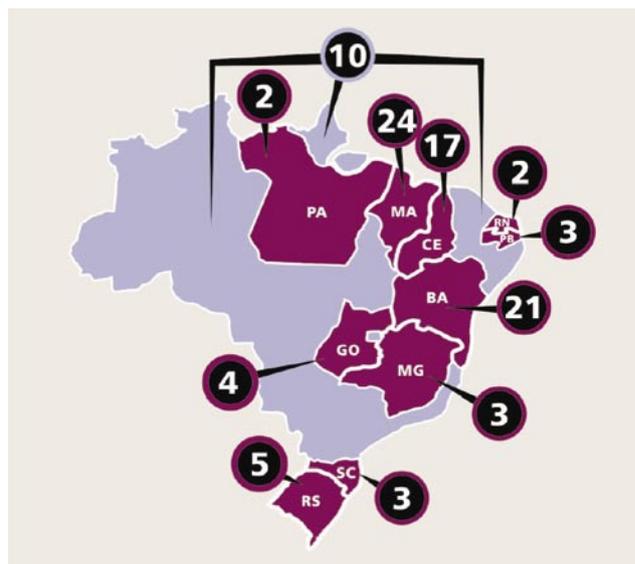


Figura 2 – Naturalidade dos pacientes.

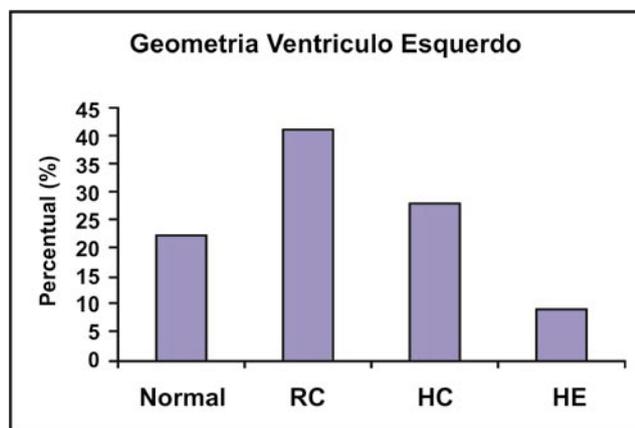


Figura 3 – Classificação da geometria do VE de acordo com o índice de massa e da espessura relativa. RC= Remodelamento Concêntrico; HC = Hipertrofia Concêntrica; HE = Hipertrofia Excêntrica.

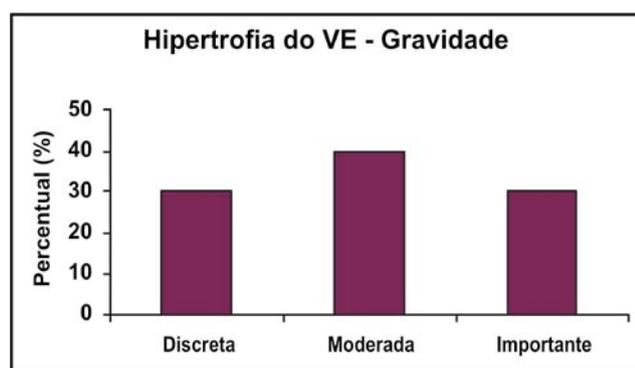


Figura 4 – Classificação da gravidade da hipertrofia do VE (excêntrica e concêntrica), baseada no índice de massa.



Figura 5 – Corte paraesternal longitudinal de paciente com diagnóstico de ataxia de Friedreich

grau moderado e três de grau importante. Em um caso foi descrita a presença de trombo em ápice do ventrículo esquerdo. Os demais dados ecocardiográficos encontram-se sumarizados na (Tabela 1).

Apenas um paciente apresentava diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, porém não foi excluído do estudo.

PARÂMETRO	MÉDIA (± DP)
Diâmetro da aorta (mm)	27 (± 3,5)
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	31,6 (±5,1)
Volume do átrio esquerdo (ml/m ²)	20 (± 9,0)
Diâmetro diastólico do VE (mm)	41 (± 6,5)
Diâmetro sistólico do VE (mm)	25,2 (± 6,1)
Septo Interventricular (mm)	11,3 (± 2,6)
Parede Posterior (mm)	10,2 (±2,1)
Relação Septo intervent./Parede posterior	1,1 (± 0,2)
Fração de ejeção (Teichholz) (%)	68 (± 12,5)
Fração de encurtamento (%)	39 (± 7,5)
Espessura relativa (%)	49,7 (± 13,7)
Índice de massa do VE (g/m ²), sexo fem.	94 (± 34,3)
Índice de massa do VE (g/m ²), sexo masc.	107,7 (± 33,9)
Superfície corporal (m ²), sexo fem.	1,54 (± 0,19)
Superfície corporal (m ²), sexo masc.	1,65 (± 0,21)

Tabela I – Análise ecocardiográfica quantitativa da amostra estudada.

Discussão:

No presente estudo, dos 82 pacientes nos quais foi possível a avaliação da geometria do VE, 64 (78%) apresentaram algum tipo de alteração. A mais prevalente foi o remodelamento concêntrico, responsável por pouco mais da metade dessas alterações. Outro achado significativo foi a baixa prevalência da disfunção diastólica, encontrada em apenas 10% dos casos estudados.

Do ponto de vista metodológico, a investigação realizada possui três limitações que devem ser ressaltadas. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo com características retrospectivas, uma vez que buscou informações armazenadas em prontuários. Entretanto, o percentual de perdas foi baixo, dentre outros motivos, pelo fato de todas as unidades hospitalares participantes utilizarem sistema de prontuário eletrônico para armazenamento dos dados em todo o período da investigação. Em segundo lugar, todas as medidas foram obtidas por um único examinador, de modo “não-cego” (o diagnóstico do paciente era conhecido). Contudo essa abordagem permitiu uma alternativa de padronização (único examinador) para diferentes regiões do país. Em terceiro lugar, por não ser uma investigação prospectiva, a prevalência das alterações ecocardiográficas po-

deria ser subestimada pela inclusão de pacientes muito novos ou com pouco tempo de diagnóstico da doença. Entretanto, isso não aconteceu, como pode ser visto na seção de resultados onde o perfil da população é descrito (idade média e tempo médio de diagnóstico de 30 e 15 anos, respectivamente).

A seleção dos pacientes para cada unidade hospitalar seguiu o critério de admissão próprio de cada região. A AF representa um diagnóstico incomum em serviços de cardiologia geral. Todavia, por estarmos em uma rede de hospitais de referência na área da reabilitação do aparelho locomotor, concentramos um número relativamente grande desses casos.

Em relação ao fenótipo cardíaco, ainda é admitido por alguns autores, notadamente não-cardiologistas, que a cardiomiopatia hipertrófica é um achado freqüente e que a hipertrofia do VE, quando presente, seria principalmente da forma assimétrica.⁶ O remodelamento concêntrico, em grande parte das vezes, não é relatado. Estudos prévios mencionam que o comprometimento cardíaco pode ser detectado pela ecocardiografia em aproximadamente 40% a 60% dos casos.^{3,13}

Em nossa opinião, não se deve mais utilizar o termo cardiomiopatia hipertrófica para alterações, ainda que exuberantes, encontradas na AF. Trata-se de doenças com padrão de herança, fisiopatologia e evolução bem distintos.

O presente estudo, avaliando trabalhos indexados na base de dados Pubmed/Medline, é o primeiro em uma população brasileira com número expressivo de casos incluídos, todos com diagnóstico molecular de AF, das mais diferentes regiões do país, utilizando critérios ecocardiográficos atuais e com equipamentos de qualidade de imagem superior. É possível que a elevada prevalência do acometimento cardíaco encontrada seja fruto principalmente desses dois últimos fatores.

Contrariando em parte nossos resultados, estudos recentes que analisaram a deformação e a velocidade da deformação do miocárdio regional com técnicas conhecidas como strain e strain rate, mostram que as alterações tanto da sístole quanto da diástole, também podem ser freqüentes, ainda

que não detectadas pelas técnicas tradicionais.¹⁴ Essas anormalidades foram descritas tanto em segmentos considerados hipertróficos como em segmentos normais. Importante destacar que alterações semelhantes não foram encontradas no ventrículo direito, supostamente devido ao menor gasto energético dessa câmara cardíaca.

Uma questão não respondida e que merece estudos mais aprofundados é a prevalência de alterações da geometria do VE na população em geral (com ausência de doença cardíaca), uma vez que o número elevado encontrado no trabalho atual pode ser também um somatório de acometimento da AF mais a presença de remodelamento concêntrico em indivíduos normais. Esse fato pode ser considerado uma possível limitação do presente estudo.

Outras duas questões importantes a serem também avaliadas são: a mensuração ao longo do tempo (acompanhamento seriado) para melhor entendimento da história natural do acometimento cardíaco, e o acompanhamento ecocardiográfico após a instituição de novos tratamentos para se avaliar o efeito sobre o coração, mas com um delineamento melhor do que os já publicados.

Recentemente tem sido descrito na literatura o uso de antioxidantes como a coenzima Q10, idabene e vitamina E, como forma de reduzir a hipertrofia do VE, porém ainda com resultados conflitantes.² Há relato também de um caso em que foi realizado transplante cardíaco.¹⁵

Conclusões:

Em uma população brasileira com diagnóstico molecular de AF, observou-se que a prevalência das alterações ecocardiográficas (considerando critérios atuais) é mais elevada do que a previamente descrito, sendo o remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo a forma mais freqüente. A prevalência da disfunção ventricular tanto diastólica quanto sistólica foi, em concordância com a literatura, baixa.

Referências

1. Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, Reutenauer L, Moutou C, Mandel JL, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; **94**(14):7452-7.
2. Lynch DR, Farmer JM, Balcer LJ, Wilson RB. Friedreich Ataxia: effects of genetic understanding on clinical evaluation and therapy. *Arch Neurol*. 2002; **59**(5):743-7.
3. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med*. 1996; **335**(16):1169-75.
4. Hewer RL. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *Br Med J*. 1968; **3**(619):649-52.
5. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1986; **7**(6):1370-8.
6. Gunal N, Saraclar M, Ozkutlu S, Senocak F, Topaloglu H, Karaaslan S. Heart disease in Friedreich's ataxia: a clinical and echocardiographic study. *Acta Paediatr Jpn*. 1996; **38**(4):308-11.
7. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996; **271**(5254):1423-7.
8. Albano LM, Nishioka SA, Moyses RL, Wagenfuhr J, Bertola D, Sugayama SM, et al. Friedreich's ataxia: cardiac evaluation of 25 patients with clinical diagnosis and literature review. *Arq Bras Cardiol*. 2002; **78**(5):444-51.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; **18**(12):1440-63.
10. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; **17**(3):290-7.
11. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; **16**(3):1215.
12. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet*. 1996; **59**(3):554-60.
13. Filla A, Moss AJ. Idebenone for treatment of Friedreich's ataxia? *Neurology*. 2003; **60**(10):1569-70.
14. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Di SG, Strotmann J, Buyse G, et al. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *Am J Cardiol*. 2003; **91**(5):622-6.
15. Sedlak TL, Chandavimol M, Straatman L. Cardiac transplantation: a temporary solution for Friedreich's ataxia-induced dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2004; **23**(11):1304-6.

Espessamento do complexo médio-intimal das carótidas em pacientes portadores de Diabetes mellitus do tipo 2 e sua relação com fatores de risco cardiovascular e complicações vasculares.

Carotid intimal-medial thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationships with cardiovascular risk factors and vascular complications.

Marco Antonio Aguiar Carneiro de ALBUQUERQUE¹, Francisco Alfredo BANDEIRA², Jenncy Sales CAVALCANTI³, Germana Madeira Campos KEHRLE⁴, Ivaldo Pedrosa CALADO⁵

RESUMO

Objetivo: Determinar o espessamento do complexo médio-intimal (ECMI) das carótidas em pacientes portadores de diabetes tipo 2 e sua relação com fatores de risco cardiovascular e complicações vasculares do diabetes mellitus. **Material e métodos:** Corte transversal com amostra de demanda onde 118 indivíduos foram divididos em dois grupos: grupo A (n=64), portadores de diabetes tipo 2 e grupo B, sem essa condição. Todos foram submetidos ao Ecodoppler de carótidas para medida do ECMI e comparação dos resultados. **Resultados:** A presença do ECMI foi observada nos pacientes do grupo A quando comparados aos do grupo B ($p < 0,001$), com expressividade proporcional ao tempo de duração da doença. Em relação às complicações microvasculares do diabetes e às doenças cardiovasculares associadas, houve correlação apenas com a neuropatia periférica do tipo sensitiva. A presença de placas ateroscleróticas nas carótidas foi mais observada nos pacientes do grupo A (43,8%). Em ambos os grupos, o ECMI aumentou com a idade e o grau da estenose das placas ($p < 0,05$). **Conclusões:** A espessura médio-intimal é aumentada nos pacientes diabéticos, sendo que os fatores determinantes de sua maior expressividade são: a idade, o tempo de duração da doença, a presença de neuropatia periférica e de placas ateroscleróticas nas carótidas.

Descritores: Diabetes mellitus / complicações, Lesões das artérias carótidas, Ecocardiografia Doppler, Fatores de risco.

SUMMARY

Objective: To determine carotid intimal-medial thickness (IMT) in patients with Type 2 Diabetes mellitus and its relationship with cardiovascular risk factors and vascular complications of diabetes. **Research designs and Methods:** Cross-sectional, sample of demand, with a total of 118 individuals separated in two groups: 64 with type 2 diabetes diagnosis (group A) and 54 healthy controls (group B). All individuals had been submitted to carotid Echo-Doppler for IMT measures and comparison of results. **Results:** IMT was present in group A, when compared to group B ($p < 0,001$) and also correlated to duration of diabetes. In relationship to microvascular complications of diabetes and associated cardiovascular diseases, we found IMT correlation only with sensory neuropathy. On the other hand, carotid atherosclerotic plaques was observed in larger proportion in the patients of the group A (43,8%). In both groups, the IMT correlated to age and the grade of carotid stenosis ($p < 0,05$). **Conclusions:** – IMT was observed in diabetic patients and the main associated factors were: age, duration of diabetes, the presence of peripheral neuropathy and atherosclerotic lesions in the carotid arteries.

Descriptors: Diabetes mellitus / complications; Carotid artery injuries; Echocardiography, Doppler; Risk factors.

Instituição:
Universidade de Pernambuco

Correspondência:
Marco Antonio Aguiar Carneiro de Albuquerque
Endereço: Avenida Domingos Ferreira, 4060/901
Boa Viagem Recife (PE) - CEP:51021-040
Fone: (081) 34656500/99754434 – Fax: (081) 33261483
e-mail: maaguiar@cardiol.br

Recebido em: 09/05/2007 - Aceito em: 20/06/2007

- 1 - Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Universidade de Pernambuco
- 2 - Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade de Pernambuco
- 3 - Professor Adjunto do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco
- 4 - Médica Radiologista do Hospital de Aeronáutica do Recife
- 5 - Professor Auxiliar do Departamento de Medicina Interna da Universidade de Pernambuco

Introdução

O Diabetes mellitus é uma doença crônica definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma desordem metabólica de múltiplas etiologias e caracterizada por um estado de hiperglicemia crônica resultante de inadequada secreção ou ação periférica de insulina, ou ainda, de ambas¹. São duas as formas clínicas de apresentação: tipo 1 ou Diabetes mellitus insulino-dependente e tipo 2 ou Diabetes mellitus não-insulino-dependente²⁻⁴. No Brasil a incidência do diabetes situa-se em torno de 7,8% da população geral, sendo 7,6% no grupo correspondente a faixa etária compreendida entre 30 e 69 anos, igualmente distribuídos para o sexo⁵. Conforme projeções de estudos epidemiológicos, a incidência da doença é crescente e estima-se que até 2010 cerca de 200 milhões de pessoas, em todo o Mundo, serão acometidas pelo Diabetes⁶.

O acometimento vascular no diabetes está fortemente associado a lesões ateroscleróticas, sendo a disfunção endotelial a base fisiopatogênica para o desenvolvimento da aterosclerose⁷⁻⁹. Esta, por sua vez, é conseqüência de um processo inicial de inflamação vascular que pode ser representado, do ponto de vista anátomo-patológico, por um espessamento da parede vascular, particularmente da camada médio-intimal que, por sua vez, pode ser avaliada com relativa facilidade pelo Eco-Doppler de carótidas¹⁰⁻¹³. Atualmente, está bem estabelecido que a inflamação é um fenômeno intimamente relacionado ao desenvolvimento da doença aterosclerótica⁹, com conseqüente aumento do risco cardiovascular.

Material e Métodos

No período de 01/10/2004 a 30/04/2005 foram avaliados com Eco-doppler de carótidas 118 indivíduos de ambos os sexos, todos provenientes da região metropolitana do Recife e que foram divididos em 2 grupos: no grupo A (n=64), todos os indivíduos tinham diagnóstico confirmado de Diabetes mellitus do tipo 2, enquanto que o grupo B era constituído de indivíduos saudáveis, não-portadores de diabetes ou de nenhuma outra doença cardiovascular (principalmente hipertensão e doença coronariana) que sabidamente pudesse

induzir ao espessamento do complexo médio-intimal (ECMI). O estudo foi aprovado Pelo Comitê de Ética e Pesquisa e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Outros dados de interesse como sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, tempo de duração da doença e complicações microvasculares do Diabetes foram considerados para análise e correlação com o ECMI, bem como a presença de Hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença aterosclerótica coronariana (DAC) e doença aterosclerótica de carótidas.

Para obtenção da medida do ECMI, foi utilizado equipamento de ultra-sonografia de marca ATL – Apogee 800 plus com transdutor linear de frequência multivariável de 4 a 7 MHz (Phillips Medical Systems, Bothell, WA), com capacidade para cálculos e obtenção de medidas de até 0,01 milímetros. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, que não conhecia os pacientes e nem sabia da presença de complicações microvasculares ou de outras doenças associadas. O paciente foi colocado em decúbito dorsal, com a cabeça estendida e o pescoço voltado levemente para o lado oposto da carótida examinada¹⁴⁻¹⁵. Foram utilizadas as técnicas de bidimensional, Doppler pulsátil e de mapeamento de fluxos em cores. A medida da espessura da camada médio-intimal¹⁴⁻¹⁶ foi obtida através de um corte longitudinal da carótida comum, bilateralmente, cerca de 1 a 3 cm antes da bifurcação e em sua parede mais profunda. Na região de maior espessamento, em ambas as carótidas comuns, foi medida a distância entre a interface lúmen-íntima e a interface média-adventícia, sendo a média dessas duas medidas, o valor final considerado (*Figura 1*). Uma imagem projetada para o interior do vaso, com espessura igual ou maior que 2 mm foi considerada como placa aterosclerótica¹⁶ que, quando observada, era classificada em quatro graus, conforme o percentual de estenose estimado pela superposição dos seguintes métodos: planimetria (através do eco-bidimensional), análise da curva espectral e das velocidades (Doppler pulsado) e pelo método ECST (mapeamento de fluxos a cores com power-doppler)¹⁷. Classificamos como grau 0 (zero) a ausência de do-

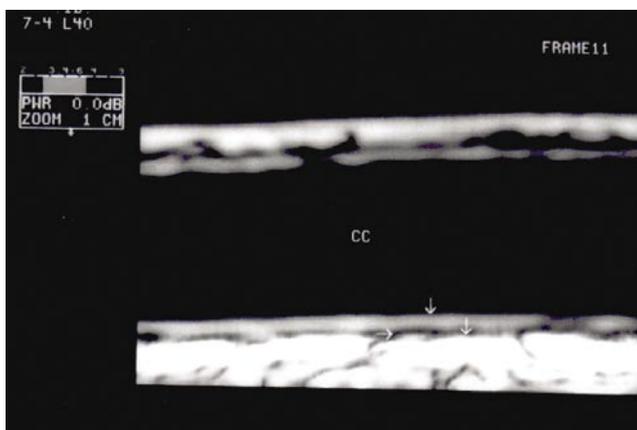


Figura 1 - Exame de Eco-Doppler de carótida identificando as 3 túnicas da parede do vaso

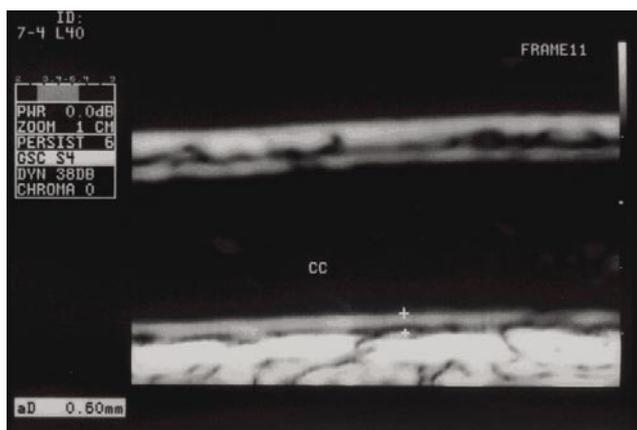


Figura 2 - Espessura médio-intimal da carótida normal (0,6 mm) em paciente do grupo B.

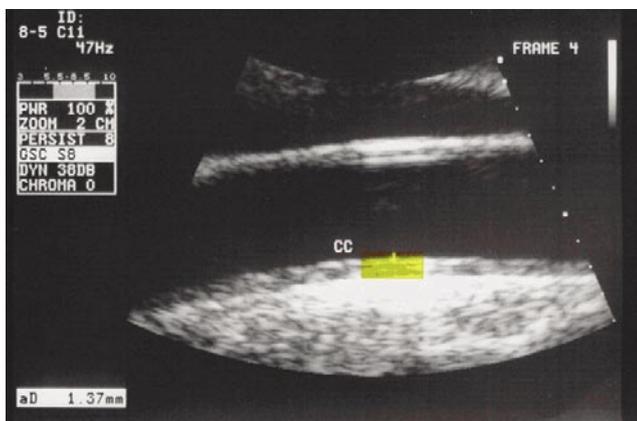


Figura 3 - Espessura médio-intimal da carótida aumentada (1,37 mm) em paciente do grupo A

ença ateromatosa; grau 1, quando o percentual de estenose era de 1 a 16%; grau 2, quando a estenose era acima de 16% e até 49%; e grau 3, quando a estenose era igual ou maior que 50%.

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais (uni e bivariadas) e medidas descritivas como valor mínimo, valor máximo, média, mediana, desvio padrão e coeficiente

de variação. Para comparação foram utilizados teste Qui-quadrado, de igualdade de proporções ou o teste exato de Fisher, quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas, teste t-Student para variâncias de iguais ou desiguais e teste F (ANOVA). Destaca-se que a verificação da hipótese de igualdade de variâncias entre os grupos ou categorias de uma variável foi realizada com o teste F de Levene (técnicas de estatística inferencial). Os dados foram digitados e processados no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%.

Resultados

Dos 118 indivíduos estudados 62,7% eram do sexo feminino. No grupo A, a idade variou de 34 anos a 78 anos com média de 54,1 anos e no grupo B a média foi de 58 anos. Aproximadamente metade dos participantes (51,7%) tinha até 59 anos de idade e o restante tinha 60 anos ou mais. Verificou-se ainda que a média da idade foi um pouco mais elevada entre os não diabéticos do que entre os diabéticos, sem diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). O IMC foi considerado alto para a maioria dos participantes (67,8%), observando-se médias mais elevadas entre os pacientes do grupo de diabéticos do que no grupo dos não diabéticos (Tabela 1), porém sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,075$). Em relação ao tabagismo, aproximadamente 75,4% dos participantes nunca tinham fumado. Apenas 8,5% eram fumantes na data da pesquisa, enquanto 16,1% eram ex-fumantes.

O ECMI (Tabela 1) apresentou-se com médias mais elevadas entre os pacientes do grupo A. Quanto ao sexo e ao IMC, não houve diferença estatística significativa em relação às médias do ECMI nos dois grupos ($p > 0,05$) sendo, porém, correspondentemente mais elevado entre os pesquisados do grupo A do que entre os do grupo B, para ambas as variáveis. Em relação à idade, e classificando os indivíduos por faixa etária, em ambos os grupos o valor da média do ECMI foi mais elevado entre os pacientes com mais de 60 anos do que entre os que tinham até 59 anos ($p < 0,05$). Através de análise

por regressão linear verifica-se, com os dados dessa amostra, uma progressão anual do ECMI em ambos os grupos, sendo essa progressão mais expressiva nos indivíduos do grupo A (em média, 0,0067 mm/ano), enquanto que nos indivíduos do grupo B o aumento foi menor, em média 0,0052 mm/ano ($p < 0,05$).

A presença de doença ateromatosa de carótidas ocorreu em 43,8% dos pacientes do grupo A e em 20,4% dos pacientes do grupo B. O local onde foi observada a maior incidência de placas ateroscleróticas, em ambos os grupos, foi em nível de bulbo e bifurcação (87%), seguida do ramo interno (33%) e da carótida comum (12,8%). O grau de estenose também foi mais elevado entre os diabéticos do que entre os não diabéticos, bem como a incidência de pacientes com algum grau de lesão estenótica de carótidas. Houve aumento proporcional entre o ECMI e o grau da estenose em ambos os grupos ($p <$

0,001 para o grupo A e $p < 0,05$ para o grupo B). Através dos testes de comparações pareadas de Tukey, comprova-se diferença estatística significativa entre aqueles que não apresentavam doença ateromatosa de carótidas e os que apresentavam algum grau de estenose provocada por placas ateroscleróticas (Tabela 2).

Nos pacientes do grupo A foi constatado a associação com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 50% dos indivíduos, enquanto que a doença aterosclerótica coronariana (DAC) foi constatada em apenas 7,8% desses. O ECMI foi praticamente igual entre os pacientes com e sem HAS enquanto que entre os portadores de DAC as médias foram mais elevadas, porém sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$). O tempo de duração do diabetes variou de 1 a 30 anos, sendo a média de $9,88 \pm 6,18$ anos. Aproximadamente metade (51,6%) dos pacientes tinha menos de 10 anos de diabetes e 48,4% tinha 10

ou mais anos de diagnóstico da doença e a média do ECMI foi mais elevada neste último grupo ($p < 0,05$), conforme ilustrado na (Tabela 3).

Em relação às complicações microvasculares específicas para o grupo de diabéticos os dados estatísticos referentes à incidência das mesmas e o valor da média do EMI encontrado, segundo a presença ou ausência de cada uma dessas complicações, estão demonstrados na (Tabela 4). Constata-se não ter havido diferença significativa em relação ao EMI para os pacientes que apresentavam ou não essas complicações (exceção para os que apresentavam neuropatia periférica do tipo neuro-sensitiva).

Tabela 1 – Características basais dos grupos: idade, sexo, IMC e médias do EMI

Variáveis	Diabéticos (grupo A) Média ± D.P	Não diabéticos (grupo B) Média ± D.P	
• Idade (anos)	54,11 ± 9,20 (34,00 – 74,00)	57,98 ± 12,31 (37,00 – 78,00)	($p^{(1)} = 0,66$)
• IMC (Kg/m ²)	27,61 ± 4,78 (18,25 – 44,86)	26,10 ± 4,23 (17,47 – 42,06)	($p^{(2)} = 0,07$)
• EMI (mm)	0,96 ± 0,18 (0,62 – 1,51)	0,74 ± 0,12 (0,56 – 1,08)	($p^{(1)} < 0,01$)*
• Faixa etária x EMI			
< 59 anos	0,90 ± 0,18 (0,63 – 1,51)	0,68 ± 0,08 (0,56 – 0,90)	
? 60 anos	1,01 ± 0,16 (0,62 – 1,31) ($p^{(1)} < 0,01$ *)	0,81 ± 0,13 (0,61 – 1,08) ($p^{(2)} < 0,001$ *)	
• Sexo x EMI			
Feminino	0,96 ± 0,15 (0,62 – 1,21)	0,74 ± 0,13 (0,56 – 1,06)	
Masculino	0,96 ± 0,21 (0,63 – 1,51) ($p^{(2)} = 0,976$)	0,75 ± 0,11 (0,61 – 1,08) ($p^{(2)} = 0,713$)	
• IMC x EMI			
Alto (>25)	0,93 ± 0,16 (0,62 – 1,31)	0,75 ± 0,11 (0,59 – 1,06)	
Normal (?25)	1,02 ± 0,21 (0,68 – 1,51) ($p^{(2)} = 0,066$)	0,74 ± 0,15 (0,56 – 1,08) ($p^{(2)} = 0,882$)	

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste t-Student com variâncias desiguais; (2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 2 – Médias do EMI (em mm) segundo o grau da estenose

Graus da estenose	Grupo A - Diabéticos		Grupo B - Não diabéticos	
	N (%)	ECMI (Média ± D.P)	N (%)	ECMI (Média ± D.P)
0	56,2	0,88 ^(A) ± 0,14	79,6	0,72 ^(A) ± 0,10
1	21,9	1,02 ^(B) ± 0,10	11,1	0,81 ^(B) ± 0,18
2 e 3	21,9	1,09 ^(B) ± 0,21 $p^{(1)} < 0,001$ *	9,3	0,84 ^(B) ± 0,17 $p^{(1)} = 0,039$ *

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Através do teste F (ANOVA).

Obs: Letras distintas entre parênteses indica diferença significativa entre as categorias.

Tabela 3 – Médias do EMI quanto ao tempo de duração da Diabetes e presença de co-morbidades

Variáveis do estudo	ECMI (Média ± DP) em mm
<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de diabetes 	
< 10 anos	0,92 ± 0,18 (0,62 – 1,22)
? 10 anos	1,00 ± 0,17 (0,73 – 1,51)
	p⁽¹⁾ = 0,047*
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão (HAS) 	
Sim	0,95 ± 0,16 (0,62 – 1,25)
Não	0,96 ± 0,20 (0,63 – 1,51)
	p⁽¹⁾ = 0,735
<ul style="list-style-type: none"> • Doença coronariana 	
Sim	1,03 ± 0,07 (0,95 – 1,12)
Não	0,95 ± 0,18 (0,62 – 1,51)
	p⁽¹⁾ = 0,363

Notas: (1) – Através do teste F (ANOVA); (2) – Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Tabela 4 - EMI x complicações microvasculares do Diabetes

Variável	N (%)	ECMI (Média ± DP)
<ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia 		
Sim	35,9	0,97 ± 0,15 (0,72 – 1,22)
Não	64,1	0,95 ± 0,20 (0,62 – 1,51)
		p⁽¹⁾ = 0,758
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periférica 		
Sim	71,9	0,98 ± 0,18 (0,63 – 1,51)
Não	28,1	0,91 ± 0,16 (0,62 – 1,12)
		p⁽¹⁾ = 0,162
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações da sensibilidade 		
Sim	57,8	1,00 ± 0,19 (0,63 – 1,51)
Não	42,2	0,90 ± 0,15 (0,62 – 1,12)
		p⁽¹⁾ = 0,035*
<ul style="list-style-type: none"> • Alteração dos reflexos 		
Sim	37,5	1,00 ± 0,18 (0,69 – 1,51)
Não	62,5	0,93 ± 0,17 (0,62 – 1,31)
		p⁽¹⁾ = 0,102
<ul style="list-style-type: none"> • monofilamento 		
Sim	37,5	0,99 ± 0,19 (0,72 – 1,51)
Não	62,5	0,94 ± 0,17 (0,62 – 1,22)
		p⁽¹⁾ = 0,247
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcera no pé 		
Sim	18,7	0,92 ± 0,15 (0,72 – 1,20)
Não	81,3	0,97 ± 0,18 (0,62 – 1,51)
		p⁽¹⁾ = 0,386

Notas: (*) – Diferença significativa ao nível de 5,0%; (1) – Teste t-Student com variâncias iguais.

Discussão

O ECMI tem sido amplamente utilizado como um marcador sub-clínico da presença ou progressão da doença aterosclerótica tanto em diabéticos como em indivíduos não-diabéticos, tendo sido

sugerido a sua utilização para identificar indivíduos em alto risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular¹⁸. A sua constatação através do exame Eco-Doppler das carótidas tem sido descrita como uma observação que reflete a lesão histopatológica inicial da aterosclerose¹⁹. O Diabetes mellitus, isoladamente, induz ao ECMI²⁰ e diversos estudos demonstraram este achado, independente de serem pacientes com ou sem complicações cardiovasculares diagnosticadas²¹⁻²⁴.

Este estudo demonstra a ocorrência do ECMI em pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 quando comparados ao grupo de pacientes saudáveis (*Figuras 2 e 3*). Esta condição representa um marcador de risco cardiovascular, visto que decorre de um processo de disfunção endotelial, base fisiopatológica do processo inicial de aterosclerose²⁵, e devido à estreita correlação entre as lesões ateroscleróticas das carótidas e a presença de DAC²⁴.

A correlação entre o ECMI e a presença de complicações microvasculares foi observada por Visoná et al²⁶. Em nosso estudo, apesar de termos observado uma maior expressão do ECMI em pacientes complicados por retinopatia e neuropatia periférica, apenas aqueles com alterações do tipo neuro-sensitivas apresentaram diferença estatística significativa (p < 0,05).

Quanto à presença de doenças associadas, como HAS e DAC, também não foi demonstrado, em nosso estudo, diferença estatística em relação ao ECMI, embora suas médias estivessem mais elevadas, quando comparados aos pacientes não-diabéticos. Ademais, em relação à DAC, o ECMI foi observado em 100% dos indivíduos com esta condição. Entretanto, como o universo de pacientes portadores dessa patologia foi pequeno (n=5), esta pode ser uma explicação para a ausência de forte correlação (p>0,05). Outros autores, todavia, demonstraram correlação positiva tan-

to entre ECMI e HAS^{16,27,28}, como entre ECMI e a DAC^{22,24,28}.

Este estudo concluiu que os pacientes portadores de diabetes do tipo 2 apresentam aumento na espessura da camada médio-intimal das carótidas, não havendo diferença significativa entre o sexo, tabagismo, IMC e nem em relação às complicações microvasculares (exceto a neuropatia periférica do tipo sensitiva) e a presença de co-morbidades, como HAS e DAC. Os fatores determinantes de uma maior expressão do EMI, em nosso estudo, foram: a idade, o tempo de duração da doença diabética e a presença de placas ateromatosas de carótidas, com respectiva correlação quanto ao grau de estenose. Esses resultados reforçam a hipótese que o EMI representa um fator pré-clínico, e de risco subsequente, para o desenvolvimento e progressão da doença vascular aterosclerótica.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito de interesse foi declarado neste estudo.

Agradecimentos

Ao Hospital Jayme da Fonte/Cecordis que disponibilizou o Serviço de Imagem para realização dos respectivos exames.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surviellane. 1999.59p.
2. Thai AC, Eisenbarth GS. The natural history of IDDM. *Diabetes Rev.* 1993;**1**(1):1-14.
3. Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997; **20**:1183-97.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; **11**(26):3116-67.
5. 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 Brazilien Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992; **15**(11): 1509-16.
6. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; **21**:1414-31.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.*1999;**34**:115-26.
8. Stephenson, JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabete: the WHO the Multinacional Steidy of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetic Med.* 1995; **12**:149-55.
9. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Med.* 2002; **8**:1211-7.
10. Kawamori R, Yamasaki Y, Matsushima H, Nishizawa H, Nao K, Hougaku H, et al. Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1992;**15**:1290-4.
11. Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Carson J, Romont A, Furberg CD. Realibility of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. *Stroke.* 1996; **27**: 480-5.
12. Lehman ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assesment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet.* 1997; **350** (Suppl 1): 14-9.
13. Wagenknecht LE, D'Agostino R, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke.* 1997; **28**:999-1005.
14. Pimentel P. Estudo eco-color-doppler normal. In: Pimentel P, Ristow AV, Araújo WB. Eco-doppler das artérias carótidas e vertebrais: avaliação diagnóstica e correlação angiográfica e cirúrgica. Rio de Janeiro: Revinter. 1993.
15. Pignoli P, Tremoli E, Poll A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; **74**: 1399-406
16. Freitas, EV Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Faça MF, Castier MB, et al. Estudo do espessamento médio-intimal em idosos sadios e portadores de hipertensão sistólica isolada.. In: 54º Congresso Brasileiro de Cardiologia; Recife. Anais. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 1999.p.40.
17. European Carotid Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70%-99%) or with mild (0%-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991; **337**:1235-43.
18. Del Sol AI, Moons KG, Hollander M, Hofman A, Kovdstaal PJ, Grobber DE, et al. Is Carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk

- assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001; **32**: 1532-8.
19. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bod MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;**13**:482-6.
 20. Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Sarna SS, Mattson Hultén L, et al. Low-grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2004; **256**: 119-27
 21. Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Leonhardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, et al. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care*. 1999; **22**: 333-8.
 22. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, et al. Carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol*. 2000; **85**:1395-400.
 23. Leinonen ES, Salonen JT, Salonen RM, Keistinen RA, Leinonen PJ, Sarna SS, et al. Reduced IGFBP-1 is associated with thickening of the carotid wall in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; **25**(10): 51807-12.
 24. Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. **11**:1245-9,1991.
 25. Wierzbicki AS, Chowienzyk PJ, Cockcroft JR, Brett SE, Watts GF, Jenkins BS, et al. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction. *Clin Sci*. 2004; **107**: 609-15.
 26. Visoná A, Luisiani L, Bonanome A, Beltramello G, Confortin L, Papesso B, et al. Wall thickening of common carotid arteries in patients affected by noninsulin-dependent diabetes mellitus: relationship to microvascular complications. *Angiology*. 1995;**46**:793-9.
 27. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *J Cardiovasc Risk*. 2002; **9**: 97-103.
 28. Rosa EM, Kramer C, Castro I. Association between coronary artery atherosclerosis and the media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography. *Arq Bras Cardiol*. 2003;**80**(6):589-92.