

Análise Estrutural e Funcional Carotídea em Familiares de Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2

Carotid Artery Structural and Functional Evaluation in Relatives of Type 2 Diabetic Patients

Sônia Silva Prado¹, Mário Luiz Ribeiro¹, Gilberto Perez Cardoso², Kelb Bousquet-Santos³, Luis Guillermo Coca Velarde⁴, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega³

Hospital Universitário Antônio Pedro - UFF¹, Departamento de Ciências Médicas - UFF², Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFF³, Instituto de Matemática - UFF⁴; Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O diabetes melito tipo 2 (DM2) é a principal causa de morbidade e mortalidade nos países ocidentais, principalmente de origem cardiovascular. Com base na história familiar de diabetes, mesmo em indivíduos não-diabéticos, como aumento de risco de doença cardíaca coronariana, faz-se necessária a utilização de reconhecidos marcadores substitutos de aterosclerose precoce, como as medidas ecográficas carotídeas.

Objetivo: Comparar tanto características estruturais (espessura médio-intimal - EMI) quanto funcionais (medidas de distensibilidade) de artérias carotídeas dos indivíduos com história familiar (HF+) e dos não-parentes de portadores de DM2 (HF-), todos sem fatores de risco cardiovasculares reconhecidos.

Métodos: Trinta e dois indivíduos (19 HF+ e 13 HF-), com idade entre 21 e 47 anos, de ambos os sexos, foram submetidos a estudo ultra-sonográfico de alta resolução das carótidas (comuns e internas) bilateralmente. Os grupos apresentavam comparação ($p > 0,05$) no que tangia a idade, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, glicose e insulina de jejum, leptina e proteína C reativa (PCR).

Resultados: A espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns esquerdas (ACCE) foi estatisticamente mais elevada ($p = 0,029$) nos HF+ ($0,568 \pm 0,107$ mm) que nos HF- ($0,477 \pm 0,116$ mm). A análise de regressão múltipla identificou como prognosticadores independentes da EMI de ACCE a idade, o IMC acima da normalidade, a PCR e o LDL-colesterol.

Conclusão: Indivíduos com história familiar de DM2, mesmo sem desordens metabólicas laboratoriais detectadas, apresentaram maior espessamento médio-intimal em território carotídeo comum esquerdo que aqueles sem tal parentesco, no entanto não houve alteração funcional do vaso. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 196-202)

Palavras-chave: Artéria carótida primitiva/anatomia & histologia, diabetes melito tipo 2.

Summary

Background: In Western countries type 2 diabetes mellitus (DM2) is the leading cause of morbidity and mortality, particularly from cardiovascular causes. Since a family history of diabetes, even in non-diabetic subjects, is regarded as an increased risk of coronary heart disease, the use of approved surrogate markers of early atherosclerosis, specially of ultrasonic measurements of the carotid arteries, is of vital importance.

Objective: To analyze the structural properties (intima-media thickness) and functional properties (distensibility measurement) of the carotid arteries in subjects with (FH+) a family history of type 2 diabetes, in comparison to subjects without (FH-) a family history of type 2 diabetes, both groups with no known cardiovascular risk factors.

Methods: 32 individuals (male and female, age range, 21-47 years; 19 FH+, 13 FH-) had their right and left common and internal carotid arteries measured, using high-resolution B-mode ultrasonography. Both groups had similar ($p > 0.05$) age, BMI, blood pressure, and fasting blood glucose and insulin, leptin, and C-reactive protein (CRP) levels.

Results: The intima-media thickness (IMT) of the left common carotid artery (LCCA) in the FH+ group (0.568 ± 0.107 mm) was statistically greater ($p = 0.029$) than in the FH- group (0.477 ± 0.116 mm). Multiple regression analysis identified age, overweight and obesity (determined by BMI), CRP, and LDL-cholesterol levels as independent predictors of the IMT in the LCCA.

Conclusion: FH+ individuals with no metabolic disorders presented greater IMT of the left common carotid artery (structural alteration) than FH- individuals, but normal vessel function. (Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 186-192)

Key words: Carotid artery, common/anatomy & histology; diabetes mellitus type 2.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Sônia Silva Prado •

Rua Santa Clara, 41/201 - Copacabana - 22041-010 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: ssprado@cardiol.br

Artigo recebido em 28/04/08; revisado recebido em 22/06/08; aceito em 02/07/08.

Introdução

O diabetes melito do tipo 2 (DM2), uma enfermidade que está rapidamente atingindo proporções pandêmicas, é a principal causa de morbidade e mortalidade nos países ocidentais^{1,2}. A principal etiologia das mortes em portadores de DM2 é de origem cardiovascular, colocando-o, assim, como "risco coronariano equivalente"^{1,3}.

As evidências de aterosclerose já são elevadas antes mesmo do evento clínico manifesto, e existem muitos estudos (em portadores ou não de DM2), nos últimos vinte anos, sobre formas de detecção de aterosclerose precoce^{4,5}.

A ultra-sonografia carotídea de alta resolução, inicialmente descrita por Pignoli e cols.⁶ corroborada mais tarde pelo mesmo autor, tem-se mostrado uma ferramenta útil, em tempo real, não-invasiva, reproduzível, segura e a custo aceitável; uma verdadeira janela para a aterosclerose sistêmica⁷. Permite tanto análise estrutural (como espessamento médio-intimal, já considerado marcador substituto de doença cardiovascular subclínica e um forte marcador prognóstico de futuros eventos vasculares) quanto funcional (elasticidade) do vaso^{5,7-16}.

Assim, quando se considera a história familiar de diabetes, mesmo em indivíduos não-diabéticos e sem os fatores de risco cardiovascular conhecidos, como um aumento *per se* de risco de doença cardíaca coronariana, a utilização das medidas ecográficas carotídeas pode tornar-se importante marcador de aterosclerose precoce¹⁷⁻¹⁹.

Métodos

Foram convidados, pela imprensa do Rio de Janeiro e por intermédio dos pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (Huap) com diagnóstico de diabetes melito ao prontuário, parentes de primeiro e segundo grau destes portadores de diabetes melito tipo 2 (HF+) e de pacientes-controle (aqueles sem história familiar de diabetes melito tipo 2 – HF-) para entrevista no período de julho de 2004 a janeiro de 2006. Excluíram-se indivíduos com: idade inferior a 18 anos e/ou superior a 50; hábitos de tabagismo; atividade esportiva competitiva; história de doença cardiovascular, cerebrovascular e/ou de doença arterial periférica; relato de uso de qualquer terapêutica; e mulheres em fase gestacional. Ante o rigor de seleção, obtiveram-se inicialmente 31 voluntários HF+ e 15 HF. Destes, 12 HF+ e 2 HF- foram excluídos no exame clínico inicial, pois apresentavam pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg e glicemia capilar de jejum > 110 mg/dl. Na análise laboratorial, excluíram-se aqueles com glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dl e/ou glicemia após 2 horas de carga oral de 75 g de dextrose (TTOG) maior que 140 mg/dl, colesterol sérico total > 240 mg/dl e/ou triglicérides séricos > 150 mg/dl. Os grupos, de ambos os sexos, tiveram a seguinte característica: 19 HF+, idade variando de 23 a 47 anos (média 37,94); 13 HF-, idade de 21 a 46 anos (média 34).

Foi obtido consentimento informado de todos os voluntários antes de sua admissão no estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Huap envolvendo seres humanos.

À visita inicial, o voluntário foi submetido a questionário padronizado (dados pessoais e antecedentes mórbido-familiares) e procedeu-se à obtenção dos valores antropométricos - índice de massa corporal (IMC), peso/altura² (em kg/m²), perímetro da cintura (c) e do quadril (q) em centímetros - em consonância com o International Diabetes Federation (2005), em que a cintura corresponde à mínima circunferência entre o apêndice xifóide e o umbigo, e a relação entre eles [c/q] é o índice cintura-quadril (ICQ); da glicemia de jejum (de 12 horas) capilar (Accutrend, Roche, Inc.); da pressão arterial sistêmica (PA - fases I e V de Korotkoff), com o indivíduo na posição sentada, 10 minutos após repouso em ambiente tranqüilo, com temperatura de cerca de 22° C, utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio padrão, com manguito adequado às dimensões do braço, posicionado no nível do coração; da pressão de pulso (PAS - PAD), em milímetros de mercúrio.

À segunda visita, em um único centro laboratorial de análises clínicas, os indivíduos, após jejum de 12 horas, submeteram-se, por meio de coleta de sangue venoso (veia antecubital), à medida de: glicemia de jejum (G) e TTOG (método automatizado - glicose oxidase/peroxidase, Advia 1650 - kit Advia 1650, Bayer, Alemanha), insulina plasmática (I) (quimioluminescência, Immulite, 2000, kit DPC, EUA), colesterol total (método enzimático automatizado - colesterol oxidase/peroxidase, Advia 1650, kit Advia 1650, Bayer, Alemanha), triglicérides (método cinético enzimático automatizado), HDL-colesterol (método enzimático automatizado, Advia 1650, kit Advia Dasa (método direto, fabricação IN-HOUSE)), LDL-colesterol (calculado pela equação de Friedewald (LDL-colesterol = colesterol total - (HDL-colesterol + triglicérides /5)), PCR-us (turbidimetria - Born, BN II Dade Berhing, kit Dade Berhing, EUA) - em que valores inferiores a 0,05, por limitação do método, foram considerados iguais a 0,05 - e leptina (radioimunoensaio, manual com Alto Delfio, kit IN-HOUSE). A partir da obtenção dos valores G e I, foi calculado o índice de resistência à insulina com a utilização do modelo matemático do Homa-IR ((I* G/22,5)* 0,0555).

A terceira visita foi realizada no laboratório de ecocardiografia do serviço de cardiologia do Huap, em sala climatizada (22 e 24°C), com aparelho ecográfico de alta resolução (Vivid 3 - General Electric) - capacidade de aferição de até centésimo de milímetros - com transdutor linear 13 MHz, em que todos os estudos foram realizados por um dos dois médicos treinados, "cegos" à condição clínica dos examinados, atendendo às especificações das sociedades nacionais de ecocardiografia, com reanálise das medidas por outro médico (diferente do examinador), com todos os dados gravados e estocados em CD-ROM, para subsequente processamento *off-line*. Ao estudo carotídeo, bilateral - examinado em posição supina - com preliminar varredura explanatória transversa (para acessar a anatomia do mesmo), seguida de análise longitudinal (para obtenção das imagens, em modo B, e medidas), com a cabeça girada a 45°, para acesso oblíquo anterior, lateral e posterior (sendo, contudo, considerado acesso de análise o posterior), para o lado contrário à localização da artéria a ser estudada, em que a espessura médio-intimal (EMI), definida como a distância entre a borda de destaque lúmen-intimal carotídea

e a borda de destaque ecográfico médio-adventícia da parede posterior das artérias carotídeas comum (ACC) e interna (ACI), foi obtida. Os pontos de referência para mensuração da ACC foram: no ponto antes de a ACC se dilatar para sua bifurcação (ponto zero), 5 mm distais do ponto 0 (ponto 1), 10 mm distais do ponto 0 (ponto 2) e 15 mm distais do ponto 0 (ponto 3). Ao nível da ACI, as medidas foram: no nível do bulbo (ponto 0'), a 2,5 mm proximais do ponto 0' (ponto 1') e a 5 mm proximais do ponto 0' (ponto 2'). As aferições da EMI foram realizadas em consonância com o ponto máximo da onda R do eletrocardiograma (ECG) - fase diastólica - de gravação simultânea ao aparelho de ecografia. Os valores utilizados para análise estatística foram gerados por único examinador e a partir da média das diferentes medidas de cada segmento arterial estudado, ou seja, artéria carótida comum esquerda (ACCE), artéria carótida comum direita (ACCD), artéria carótida interna esquerda (ACIE), artéria carótida interna direita (ACID).

Após a obtenção da EMI e do raio interadventício (R) [ao corte longitudinal - durante as fases sistólica (ao final da onda T do ECG) e diastólica] das artérias carótidas comuns, utilizamos as medidas da ACCE (pelo fato de a EMI ser de relevância, em relação aos dois grupos estudados) como fonte de análise dos parâmetros de distensibilidade arterial, de acordo com as formulações, apontadas mais adiante, do *Aric Study* e do *Smart Study*¹⁴⁻¹⁶:

- a) $CAS = [D(s) - D(d)]/D(d)$;
- b) $SI = \ln [PAS / PAD]/CAS$;
- c) $CAC = ([Ds-Dd]/Dd) / (PAS - PAD)$;
- d) $YEM = (R/EMI) \times \{ [PAS - PAD] / CAS \}$,

onde CAS = tensão arterial circunferencial; D(s) = diâmetro carotídeo à sístole; D(d) = diâmetro carotídeo à diástole; SI = índice de rigidez arterial carotídeo (ou índice β); ln = logaritmo natural; CAC = coeficiente de complacência arterial carotídea; YEM = módulo elástico de Young.

Após a consecução dos dados pelos dois examinadores, foi calculado o coeficiente de variabilidade interobservador. Para o estudo da concordância das aferições dos valores de EMI carotídea (variáveis numéricas) entre os dois observadores, nos dois grupos estudados, utilizaram-se a correlação de Spearman e o método gráfico de Brand & Altman.

Foram utilizados os testes *t* de Student e Wilcoxon para comparação dos níveis médios de variáveis numéricas. Para o estudo da influência de diversos fatores sobre variáveis respostas, como ACCD, ACCE, ACID e ACIE, utilizaram-se modelos de regressão linear múltipla, com todas as medidas clínicas e laboratoriais como variáveis independentes em cada um dos modelos. O programa estatístico utilizado para análise foi o S-Plus 6.0, considerando-se *p* significativo quando menor que 0,05 ($p < 0,05$).

O cálculo amostral, para o atendimento do objetivo principal do estudo, utilizando como referência o estudo de Pannacchiulli e cols.¹⁷, que separaram seus voluntários de forma semelhante ao nosso interesse (entre HF+ e HF-), na realização de um teste-t, baseou-se na diferença esperada entre as medidas de 0,07 mm, em um desvio padrão esperado de 0,05 para um poder estatístico de 0,8 e um valor de *p* de 0,05, encontrando, assim, um valor de 10 indivíduos em cada grupo¹⁷.

Resultados

Os dados gerais, bioquímicos e ultra-sonográficos são apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

Os parentes de diabéticos (HF+) e os controles (HF-) são comparados, sem diferença significativa, no que tange a idade, sexo, IMC, cintura, quadril, ICQ, pressão arterial sistólica, PP (pressão de pulso), HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, teste de tolerância oral à glicose, insulina de jejum, leptina e PRC-us. A EMI de ACCE foi significativamente maior em indivíduos HF+ em relação aos HF- ($p < 0,03$). Há que ressaltar que, pelo fato de os valores encontrados estarem dentro dos limites de normalidade, pelos

Tabela 1 – Características básicas dos voluntários, conforme história familiar de DM2 (n = 32)

	HF+	HF-	p
Total	19	13	
Idade (anos)	38 ± 8	34 ± 9	0,184
Sexo			
Feminino (%)	14 (73,68)	9 (69,23)	0,901
Masculino (%)	5 (26,32)	4 (30,77)	
IMC (kg/m ²)	25,040 ± 3,240	24,244 ± 3,660	0,347
Cintura (cm)	85,640 ± 7,460	83,510 ± 11,270	0,525
ICQ	0,868 ± 0,080	0,825 ± 0,072	0,135
PAS (mmHg)	120,260 ± 11,590	115,000 ± 8,440	0,172
Pressão de pulso (mmHg)	45,420 ± 12,340	47,538 ± 10,870	0,621

Valores são média ± desvio padrão; IMC - índice de massa corporal; PAS - pressão arterial sistólica; HF+ = positiva história familiar de diabetes melito tipo 2 (DM2); HF- = ausência de história familiar de diabetes melito tipo 2.

Tabela 2 – Análise laboratorial dos voluntários, conforme história familiar de DM2 (n = 32)

	HF+	HF-	p
Colesterol total (mg/dl)	190,150 ± 29,940*	162,850 ± 34,900	0,024
Glicemia de jejum (mg/dl)	88,260 ± 6,930	84,770 ± 5,890	0,148
HOMA-IR	1,420 ± 0,670*	0,929 ± 0,540	0,037
Insulina de jejum (mU/ml)	6,460 ± 2,939	4,460 ± 2,650	0,058
HDL-colesterol (mg/dl)	56,680 ± 8,370	54,920 ± 8,780	0,571
LDL-colesterol (mg/dl)	118,740 ± 29,190	102,080 ± 26,040	0,109
Triglicérides (mg/dl)	77,630 ± 24,550	64,460 ± 25,820	0,155
TTOG (mg/dl)	92,220 ± 14,330	92,460 ± 22,080	0,971
Leptina (mg/dl)	17,950 ± 11,860	13,980 ± 6,680	0,284
PCRus†	0,358 ± 0,250	0,240 ± 0,180	0,159

Valores são média ± desvio padrão; DM2 - diabetes melito tipo 2; HF+ = positiva história familiar de DM2; HF- = negativa história familiar de DM2; PCRus - proteína C reativa ultra-sensível; TTOG - teste de tolerância oral à glicose; HDL - high density lipoprotein; LDL - low density lipoprotein; VLDL - very low density lipoprotein; †Valores obtidos, ao laboratório, inferiores a 0,05 foram convertidos em 0,05, para fins de cálculo; * $P < 0,05$.

Tabela 3 – Análise ecográfica dos voluntários, conforme história familiar de DM2

	HF+	HF-	p
EMI ACCD (mm) *	0,561 ± 0,115	0,521 ± 0,117	0,604
EMI ACID (mm)	0,464 ± 0,126	0,421 ± 0,076	0,275
EMI ACCE (mm)†	0,568 ± 0,107*	0,477 ± 0,116	0,030
EMI ACIE (mm)	0,480 ± 0,125	0,404 ± 0,123	0,095
EMI ACCD + ACID (mm)	1,026 ± 0,061	0,941 ± 0,230	0,247
EMI ACCE + ACIE (mm)	1,048 ± 0,022*	0,881 ± 0,312	0,025
EMI ACCE+ACIE +ACCD +ACID (mm)	2,075 ± 0,015	1,822 ± 0,520	0,641
SI	1,410 ± 0,198	1,379 ± 0,150	0,617
CAC (mm ² Kpa ⁻¹)	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,967
YEM (Kpa) *	471,240 ± 305,960	327,620 ± 145,270	0,305
Raio (mm)	3,537 ± 0,300	3,482 ± 0,370	0,650

Valores são média ± desvio padrão; DM2 - diabetes melito tipo 2; HF+ = positiva história familiar de DM2; HF- = negativa história familiar de DM2; IRA - índice de rigidez arterial; YEM - módulo elástico de Young; CAC - complacência arterial carotídea; ACCE - artéria carótida comum esquerda; EMI - espessura médio-intimal; ACCD - artéria carótida comum direita; ACID - artéria carótida comum esquerda; ACIE - artéria carótida interna esquerda; VE - ventrículo esquerdo; SI - índice de rigidez arterial carotídeo; CAC - coeficiente de complacência arterial carotídea; YEM - módulo elástico de Young; *Os valores de ACCD e YEM foram logaritmicamente transformados; † P < 0,05.

métodos empregados, ocorreu também diferença significativa dos níveis de HOMA-IR e colesterol total entre os HF+ e os HF-, sendo maior nos primeiros (p < 0,05 em ambos), sem, contudo, haver correlação entre os níveis de colesterol e a EMI de ACCE.

Não se observou, todavia, diferença significativa no que diz respeito a parâmetros de distensibilidade arterial carotídea, entre os HF+ e os HF-, como demonstrado (tab. 4) nos coeficientes angulares da análise de regressão (expressos em p) entre esses parâmetros, em separado, e outras variáveis. Denotou-se, porém, positiva correlação entre os três parâmetros (SI, CAC e YEM) e idade (com p < 0,05), com a glicemia de jejum correlacionada ao CAC e ao SI (p < 0,05) e à PAS com YEM e CAC (p < 0,04). Não se detectou, contudo, correlação de significância estatística entre o raio e as medidas de distensibilidade e de estrutura arterial (tab. 5).

Os resultados da análise de regressão de EMI de ACCE com outras variáveis independentes em todos os indivíduos (tab. 6) denotaram correlação positiva com IMC (p < 0,001), idade (p = 0,001), PCR-us (p = 0,007), PAD (p < 0,05) e fator parente de portador de DM2 (p = 0,03).

Em tempo, consideramos cintura alterada aquela que excede os parâmetros normais adotados pela International Diabetes Federation, que estabelece, para nosso país, cintura feminina ≤ 80 cm e masculina ≤ 90 cm, ou e pelo NCEP ATP III (feminina ≤ 88 cm e masculina ≤ 102 cm).

No que concerne à correlação interobservador, utilizando-se as medidas de ACCE, observou-se que os níveis aferidos pelos dois observadores foram semelhantes (p = 0,2944) e

Tabela 4 – Influências das variáveis independentes sobre SI, CAC (em mm²Kpa⁻¹) e YEM (em Kpa), utilizando análise de regressão, nos indivíduos estudados, tendo os resultados em valor de p (n = 32)

	SI	CAC†	YEM
Idade (anos)	<0,001*	0,002*	<0,001*
IMC (kg/m ²)	0,374	0,867	0,092
Sobrepeso/obesidade	0,193	0,720	0,090
Cintura alterada (#)	0,888	0,614	0,938
PAS (mmHg)	0,406	0,034*	0,006*
PAD (mmHg)	0,433	0,062	0,803
CT (mg/dl)	0,109	0,233	0,068
HOMA - IR	0,029*	0,076	0,443
LDL-colesterol (mg/dl)	0,058	0,264	0,040*
TG (mg/dl)	0,295	0,241	0,559
HDL-colesterol (mg/dl)	0,944	0,704	0,786
Glicemia de jejum (mg/dl)	0,043*	0,016*	0,129
TTOG (mg/dl)	0,768	0,818	0,929
PCR-us	0,775	0,798	0,348
Insulina de jejum (mcU/ml)	0,070	0,166	0,610
Leptina (mg/ml)	0,114	0,328	0,395
Raio (mm)	0,075	0,110	0,118
Ser parente de portador de DM2	0,617	0,967	0,186

SI - índice de rigidez arterial carotídeo; CAC - coeficiente de complacência arterial; YEM - módulo elástico de Young; IMC - índice de massa corporal; sobrepeso/obesidade - indivíduos que apresentaram IMC anormal (quer por sobrepeso, quer por obesidade); PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; CT - colesterol total; TG - triglicerídeos; HOMA-IR - homeostasis model assessment; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein; TTOG - teste de tolerância oral à glicose; PCR-us - proteína C reativa ultra-sensível; # - quer pelos critérios da IDF, quer pelos do NCEP ATP III; † - multiplicação do coeficiente angular obtido por 10.000; * P < 0,05.

Tabela 5 – Influências das variáveis estruturais e funcionais arteriais carotídeas sobre o raio (em centímetros) de artéria carótida comum nos indivíduos estudados (n = 32)

	Coefficiente angular	p
Média de ACCD (mm)	0,119	0,311
Média de ACID (mm)	0,054	0,380
Média de ACCE (mm)	0,013	0,840
Média de ACIE (mm)	0,036	0,622
Média de YEM (Kpa)	-0,488	0,118
Média de CAC (mm ² Kpa ⁻¹)	0,0007	0,110
Média de SI	-0,174	0,075

ACCD - artéria carótida comum direita; ACID - artéria carótida interna direita; ACCE - artéria carótida comum esquerda; ACIE - artéria carótida interna esquerda; YEM - módulo elástico de Young; CAC - coeficiente de complacência arterial carotídea; SI - índice de rigidez arterial.

Tabela 6 – Influências das variáveis independentes sobre a EMI de ACCE, utilizando análise de regressão, nos indivíduos estudados (n=32)^a

	Coefficiente angular	p
Idade (anos)	0,008*	0,001
IMC (kg/m ²)	0,020*	<0,001
Sobrepeso/obesidade	0,121*	0,002
Cintura alterada (†)	0,056	0,190
PAS (mmHg)	0,003	0,092
PAD (mmHg)	0,005*	0,045
CT (mg/dl)	0,001	0,143
HOMA – IR	0,060	0,061
LDL-colesterol (mg/dl)	0,002*	0,019
TG (mg/dl)	0,0005	0,578
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,001	0,710
Glicemia de jejum (mg/dl)	0,003	0,392
TTOG (mg/dl)	0,0005	0,681
PCR-us	0,269*	0,007
Insulina de jejum (mU/ml)	0,013	0,081
Leptina (mg/ml)	0,0003	0,882
Raio (mm)	0,013	0,840
Ser parente de portador de DM2	0,091*	0,030

IMC - índice de massa corporal; sobrepeso/obesidade - indivíduos que apresentaram IMC anormal (quer por sobrepeso, quer por obesidade); PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; CT - colesterol total; HOMA-IR - homeostasis model assessment-insulin resistance; LDL - low density; HDL - high density lipoprotein; TG - triglicérides; TTOG - teste de tolerância oral à glicose; PCR-us - proteína C reativa ultra-sensível; † - quer pelos critérios da IDF, quer pelos do NCEP ATP III; DM2 - diabete melito tipo 2; * p < 0,05.

apresentaram uma correlação significativa ($r = 0,737$ e $p = 0,0109$). Para as medidas de ACIE, embora, em média, as aferições entre os observadores tenham sido semelhantes (0,7637), não se detectou correlação significativa ($r = 0,1641$ e $p = 0,5761$).

Discussão

Este é primeiro estudo com parentes de diabéticos em que se analisam, em separado, os seguimentos arteriais carotídeos, além da associação de avaliação dos parâmetros estruturais e funcionais da carótida.

No que tange à análise estrutural carotídea, observou-se o mesmo achado de maior EMI carotídea comum em parentes de diabéticos (também em adultos jovens), quando comparados aos controles, como no estudo de Pannacciulli e cols.¹⁷. O nosso estudo, contudo, demonstrou que os valores de EMI e IMC (em ambos os grupos) foram menores do que no estudo referido. A média de EMI foi de 0,840 mm \pm 0,010 em HF+ e 0,770 mm \pm 0,001 nos HF- versus 0,560 mm \pm 0,107 em HF+ e 0,477 mm \pm 0,110 em HF-, este último em nosso estudo. A média de IMC (kg/m²) por eles encontrada foi de 30,0 \pm 0,500 em HF+ e 29,400 \pm 0,500 em HF-

versus 25,040 \pm 3,240 e 24,240 \pm 3,660, respectivamente, em nosso estudo. Não detectamos também associação com glicemia de jejum e/ou com o TTOG.

A ACC (independentemente da associação com doença arterial coronariana) demonstra alto grau de reprodutibilidade, em que a manifestação do processo aterosclerótico é de espessamento difuso por proliferação progressiva de células musculares lisas e deposição de matriz; um segmento superficial, de paredes retas, que repousa em paralelo à superfície da pele, de fácil análise; diferindo da ACI, em que a manifestação se dá por lesão focal aterosclerótica (ou placas), de localização profunda no pescoço, com paredes de origem não-paralelas, assim como seu repouso (em relação à superfície cervical).

Em nosso estudo, a correlação significativa dos valores obtidos de EMI de ACCE pelos dois observadores reforça tal reprodutibilidade do método ultra-sonográfico na prática clínica, em conformidade com estudos prévios. Essa correlação não se aplica aos valores de ACI, reforçando seu aspecto anômico limitante de análise.

Ressalta-se, todavia, que, considerando que a ACCE nasce diretamente do arco aórtico, com menor estresse de cisalhamento (EC - *shear stress*) - com, também, associação de DM2 com menor EC da ACC - é o local onde as lesões ateroscleróticas desenvolvem-se mais precocemente²⁰⁻²³.

Reafirma-se, ainda, em estudo de Balletshofer, a associação entre disfunção endotelial e resistência insulínica em jovens filhos de diabéticos, independentemente dos clássicos fatores de risco cardiovasculares²⁴.

Em estudos observacionais e clínicos, à exceção de um único de fraca correlação, a EMI mostrou-se um marcador de doença cardíaca vascular subclínica, associada com tradicionais fatores de risco de doença cardíaca coronariana (em conformidade com nossos resultados - a PCR, o LDL-colesterol e a PAD) e carga aterosclerótica coronariana, sendo preditivo de subseqüentes eventos cardiovasculares e um precoce indicador de aterosclerose, além de valioso marcador de risco por análise não-invasiva^{7,10-11,14,20-27}.

No que se relaciona às propriedades estruturais carotídeas, nenhuma comparação com estudos prévios, com um mesmo perfil de indivíduos de análise, pôde ser realizada, por não se ter encontrado na literatura médica. Quando se faz referência a outra população de estudo, verifica-se concordância nos achados de correlação de SI e CAC com glicemia de jejum, além de ratificar que a rigidez arterial não é independente dos fatores de risco de eventos vasculares, com relação direta (em nosso estudo apenas no que tange à complacência arterial e ao módulo elástico) com os níveis de PAS. Há que se salientar que os indivíduos, dos dois grupos, por nós analisados não apresentavam diferenças significativas entre eles, no que se relaciona a níveis de pressão arterial, além de possuírem valores normais (pelos critérios do JOINT VII)²⁸. Acresce-se, também, que nossos grupos de estudo (tanto HF+ quanto HF-) não possuíam os clássicos fatores de risco cardiovasculares do escore de Framingham e, às expensas de maiores valores de HOMA-IR e colesterol total (dentro, contudo, dos limites da normalidade), não foram suficientes para produzir alteração funcional vascular, com níveis detectáveis de parâmetros de distensibilidade inferiores aos outros estudos pertinentes. Reafirma-se, ainda,

que a retirada dos maiores valores de HOMA-IR e CT dos HF+, como uma análise à parte, manteve a diferença significativa dos níveis de EMI de ACCE entre os grupos estudados, reforçando, dessa forma, a influência da hereditariedade.

Outro componente da aterogênese, funcionando como freio no desenvolvimento do significativo comprometimento do lúmen arterial - o remodelamento²⁹-, também não foi por nós detectado (faixa etária média inferior a 50 anos?, baixos índices médios de EMI?), em virtude de não ter sido detectada diferença significativa das medidas de raio entre os HF+ e os HF-.

Vários estudos sugerem fatores genéticos como influenciadores da EMI carotídea, podendo ser esta de maior poder discriminatório entre os pacientes de maior e menor risco cardiovascular que a análise da distensibilidade arterial, em especial em grupos de parentes de diabéticos, e a ultra-sonografia é a oportunidade valiosa e prática de estudar a evolução precoce de aterosclerose³⁰. Uma nova proposta de marcador de risco cardiovascular, para avaliação da suscetibilidade de doença cardíaca coronariana, considera ainda as limitações de todos os escores de risco²⁶.

Existem várias limitações de nosso estudo. A utilização de medidas físicas para definir doença cardiovascular em atividade, além de auto-relato de inexistência de sintomas correspondentes (ou seja, indivíduos aparentemente saudáveis), é uma delas, sendo, todavia, a metodologia utilizada por vários estudos relevantes a esse tipo de análise¹⁸. O número pequeno de indivíduos estudados, o que não permitiu a avaliação em separado por sexo, preenche os critérios de marcador substituto - os três critérios de Boissel [mais sensível, mais prontamente avaliável e conveniente (por ser método não-invasivo), com comprovada relação causal entre este e o objetivo clínico], cujas vantagens vão desde o menor número de amostra até a comprovação de os objetivos serem mais diretamente associados com o processo da doença^{8,30}. A ultra-sonografia não permite diferenciar processo aterosclerótico intimal de hipertrofia medial (por efeitos da pressão arterial), o que, a princípio, pode ser entendido como limitador do método; há, porém, dados que corroboram que a EMI está em relação mais direta com aterosclerose intimal. Em nosso estudo, a não-utilização de medidas de forma automatizada está em concordância com outras análises recentes, em que a abordagem de caráter manual, quando bem padronizada por técnicos treinados, é tão boa quanto a obtida de forma automatizada. A análise ecográfica apenas na parede posterior, diferenciando de alguns estudos prévios (com análise das duas paredes), foi baseada na consideração de reduzirmos risco de nossa acurácia se incluíssemos a parede anterior (não permitindo fidedigna separação das medidas íntima e média, e da utilização de excesso de ganho para obtê-la). A aferição de níveis de pressão arterial de modo indireto, via braquial, sabendo-se que a pressão arterial braquial é usualmente de 10% a 15% maior que a da artéria carótida comum, baseia-se nos estudos de Borow e Newburger³¹ que evidenciaram excelente correlação entre a PA obtida de forma invasiva e via pressão braquial¹⁵. A utilização de métodos indiretos de avaliação de resistência insulínica (RI) (insulinemia de jejum, HOMA-IR e TTOG), além de marcadores indiretos de RI

(IMC, circunferência abdominal e concentração sérica de triglicérides) e não do padrão-ouro da *American Diabetes Association - clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico - deu-se pelo fato de, às expensas deste, fornecer informação mais pura e reprodutível sobre a ação tecidual da insulina, demanda elevado tempo de realização, aparelhagem de análise instantânea de níveis de glicemia, bombas de infusão e necessidade de pessoal altamente especializado e treinado. Até o momento, todavia, não se dispõe de um método de investigação laboratorial que preencha todos os critérios para universal aceitação e utilização de análise de RI, considerando os métodos indiretos, como em vários estudos, mais passíveis de utilização na prática clínica³². Não se realizou análise por grupo racial ante a miscigenação racial de nosso país. A não-utilização de sorteio aleatório pode ser um viés do estudo, contudo a busca pela eliminação de fatores que pudessem obscurecer nossos resultados nos tornou tão obstinados na procura por "voluntários-padrões".

Salienta-se ainda que, até a data de conclusão do estudo, os valores de referência de normalidade de EMI foram ratificados pela *American Society of Echocardiography*, datados de 2006, que em muito excediam aos encontrados em nosso estudo³³. Contudo, o trabalho de Lim e cols.³⁴, com 137 indivíduos "saudáveis", demonstrou-se valores de normalidade de EMI de ACC em consonância, de acordo com a faixa etária, com aqueles por nós encontrados em indivíduos não-parentes de portadores de DM2 (idade entre 35 e 39 anos - $0,49 \pm 0,06$; entre 40 e 49 anos - $0,52 \pm 0,06$ - no estudo de Lim e cols.³⁴), colocando, em termos de valores correspondentes, os parentes de portadores de DM2 por nós estudados em uma faixa etária mais velha (de 50 a 59 anos de idade - $0,56 \pm 0,08$ - no estudo de Lim e cols.³⁴), ratificando, talvez, a frase de *sir William Osler* (em 1897): "Nós temos a idade de nossas artérias"³⁴.

Conclusões

Os indivíduos com história familiar de DM2, mesmo na ausência de intolerância à glicose e/ou níveis basais de insulina alterados, apresentaram maiores valores de espessamento médio-intimal (EMI) carotídeo (alteração estrutural), em especial no território carotídeo comum esquerdo, quando comparados com um grupo sem tal parentesco, não manifestando, todavia, alteração funcional do vaso.

A inferência da predisposição genética ao DM2, provavelmente em associação à resistência insulínica, sobre os níveis de EMI carotídeo, em especial no território carotídeo comum esquerdo, precedendo a alteração funcional vascular, necessita de maiores estudos para elucidar tal associação.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os voluntários, à equipe médica do serviço de endocrinologia do Huap e ao Laboratório Bronstein, sem os quais seria inviável a realização deste estudo.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Mestrado de Sônia Silva Prado pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005; 365: 610-2.
2. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1588-93.
3. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1071-7.
4. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50: 304-12.
5. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002; 20: 159-69.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Poletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-406.
7. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey BP, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995; 92: 2127-34.
8. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl IV): IV-22-IV-30.
9. Duggirala R, Villalpando CG, O'Leary DH, Stern MP, Blangero J. Genetics basis of variation in carotid artery wall thickness. *Stroke*. 1996; 27: 833-7.
10. Bos MJ, Schipper MA, Koudstaal PJ, Wittman JCM, Hofman A, Breteler MMB. High serum c-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006; 114: 1591-8.
11. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, et al. Correlation between flow-mediated vasodilation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2795-800.
12. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care*. 1999; 22: 233-40.
13. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001; 44: 2107-14.
14. Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL. Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1992; 23: 952-6.
15. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1213-20.
16. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated stiffness indexes: the ARIC Study. *Circulation*. 1995; 91: 1432-43.
17. Pannaciuoli N, De Pergola G, Ciccone M, Rizzon P, Giorgino F, Giorgino R. Effect of family history of type 2 diabetes on the intimal-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1230-4.
18. Lange LA, Bowden DW, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Carr JJ, Rich SS, et al. Heritability of carotid artery intima-medial thickness in type 2 diabetes. *Stroke*. 2002; 33: 1876-81.
19. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Ferrannini E. Parenteral history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 1989; 9: 928-33.
20. Kornet L, Lambregts J, Hoeks APC, Reneman RS. Differences in near-wall shear rate in the carotid artery within subjects are associated with different intima-media thicknesses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18: 1877-84.
21. Gnaso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, de Novara G, Mattioli PL, et al. Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation*. 1996; 94: 3257-62.
22. Irace C, Carallo C, Crescenzo A, Motti C, de Franceschi MS, Mattioli PL, et al. NIDMM is associated with lower wall shear stress of the common carotid artery. *Diabetes*. 1999; 48: 193-7.
23. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes*. 1995; 44: 369-74.
24. Balletshofer BM, Ritting K, Enderle MD, Volk A, Maeker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000; 101: 1780-4.
25. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW, et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke*. 1994; 25: 66-73.
26. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newmann III WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1650-6.
27. Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 177-92.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
29. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. (abstract). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1371-5.
30. Kao WHL, Hsueh W-C, Rainwater DL, O'Leary DH, Imumorin IG, Stern MP, et al. Family history of type 2 diabetes is associated with increased carotid artery intimal-medial thickness in Mexican Americans. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1882-9.
31. Borow KM, Newburger JW. Noninvasive estimation of central pressure using the oscillometric method for analyzing systemic arterial pulsatile flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *Am Heart J*. 1992; 103: 879-86.
32. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.
33. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman MJ, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 955-72.
34. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooneer J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness - A surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 112-6.