



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **ABI E CAVI EM DOENTES DIABÉTICOS**

**Cátia Andreia Alves Moreira**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre no curso de

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador : Professor Doutor Miguel Castelo Branco Craveiro de Sousa

**Covilhã, Junho 2011**

## Dedicatória:

À minha mãe, uma das pedras angulares deste trabalho,  
ao meu pai e à minha avó materna, que sempre me apoiaram, e ao  
António, pelo tempo que deixei de estar com ele.

# Agradecimentos:

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, meu orientador, por ter aceite este desafio e pelo apoio e disponibilidade, no desenvolvimento de todas as etapas deste trabalho;

Ao Doutor Edmundo, pelo incentivo que me deu para avançar com este projecto;

Ao Doutor Celso Carrilho e família, por terem acreditado neste projecto, pelo incentivo, compreensão, espírito de ajuda e de amizade, quando ela foi necessária;

À minha mãe que, enquanto professora de Português, me ajudou a corrigir este trabalho e, enquanto mãe, esteve sempre presente, nos momentos mais difíceis da elaboração desta dissertação;

Ao meu querido pai, amigo e companheiro de todas as horas, pelo seu carinho e presença assídua em todas as vertentes da minha vida;

À minha avó materna, pelo apoio e compreensão sempre dispensados;

Ao António, por compreender que a ausência de hoje vai, com toda a certeza, contribuir para fortalecer a nossa relação de amanhã e ainda pela sua ajuda incondicional;

Aos meus amigos, em especial à Isabel e ao Miguel, que sempre acreditaram em mim e me deram forças para continuar neste projecto e também à Geninha, a amiga, a companheira e a confidente, de todos os momentos.

Às minhas amigas da C`a Tuna aos Saltos, que acreditaram e confiaram em mim como Magister e tornaram este ano inesquecível;

À Doutora Paula Raimundo, minha ex-professora, pela disponibilidade prestada.

*“ Vejo-o puro  
E afável ao paladar  
Como beijo de moça, água  
Na pele, flor  
Que se dissolve na boca. Mas este açúcar  
Não foi feito [para] mim”  
(Ferreira Gullar)*

## Resumo:

Estudar o *NOVO ÍNDICE PREDITIVO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR*, o CAVI, em doentes diabéticos, foi um desafio encorajado pelo forte impacto que a Diabetes e a Doença Cardiovascular apresentam na sociedade actual. Assim, foi objectivo do presente estudo abordar a diabetes de uma resumida, bem como divulgar as novas técnicas de diagnóstico de detecção precoce de risco cardiovascular, hoje em voga na sociedade Japonesa. Para além disso, este estudo pretende ainda verificar se o índice supra mencionado pode ser aplicado à população diabética, visto ser esta a que apresenta maior risco de doença cardiovascular.

A *Diabetes Mellitus* é uma situação clínica que, embora heterogénea na sua etiopatogenia e, mesmo, nas suas manifestações clínicas, tem vindo a aumentar de frequência em todo o mundo, sendo considerada uma doença em expansão epidémica, sobretudo nos países em desenvolvimento e industrializados. Embora ainda seja difícil estimar a prevalência da *Diabetes Mellitus* (pois sendo esta doença, muitas vezes, assintomática, o número de casos numa população pode não corresponder à prevalência real da doença), segundo a Organização Mundial de Saúde, actualmente, existem cerca de 220 milhões de pessoas doentes da diabetes e estima-se que, em 2030, este número duplique.

Assim, o seu diagnóstico e tratamento precoce, bem como o diagnóstico e tratamento das suas complicações (nomeadamente, a cegueira, a insuficiência renal crónica - com terapêutica dialítica crónica, ou com transplante renal -, a amputação do(s) membro(s) inferior(es), a doença cardiovascular incapacitante e a mortalidade elevada) constituem actualmente o maior desafio para os profissionais de Saúde.

A co-morbilidade mais associada à Diabetes é a aterosclerose e, consequentemente, a Doença Cardiovascular, havendo mesmo autores (Peter Savage) a afirmar que entre 2/3 a 3/4 dos doentes diabéticos irão, eventualmente, morrer de Doença cardiovascular. Desta forma, a *Diabetes Mellitus* tem vindo a manifestar-se como uma importante causa de Doença Cardiovascular na população. Assim sendo, várias organizações têm como objectivo comum focalizar a sua atenção na prevenção das complicações cardiovasculares da diabetes, isto porque recentes estudos confirmam e realçam que o risco absoluto de doença coronária, em pacientes com diabetes tipo 2, se aproxima do risco dos doentes não diabéticos, mas com patologia coronária pré-existente. Este quadro torna-se mais gravoso e o prognóstico mais sombrio, quando os doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 desenvolvem doença coronária clinicamente significativa.

Por este motivo, surgem novos métodos preditivos (mais simples e fáceis de utilizar pelos profissionais da saúde e menos incómodos para os doentes), que visam detectar precocemente a doença aterosclerótica e a doença cardiovascular. Destas novas técnicas, destacam-se o “ABI - Anckel-Brachial Index”, em associação com o “baPWV - Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity”, e o “CAVI- Cardio-Ankle Vascular Index”. O mais recente índice, o CAVI, chega mesmo a ser considerado pelos médicos japoneses como o índice mais promissor de detecção precoce de doença aterosclerótica coronária.

**Palavras Chave:** Diabetes Mellitus, aterosclerose, Doença Cardiovascular, Ankle-braquial Index (ABI), Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI).

## Abstract:

Studying the NEW PREDICTIVE INDEX OF THE CARDIOVASCULAR DISEASE, the **CAVI**, in diabetic patients was a challenge encouraged by the strong impact that the diabetes and the Cardiovascular Disease have on the current society. Thus, it was the goal of this study to approach the diabetes in a short way, as well as to give information about the new diagnosis technique of early detection of the cardiovascular risk, in vogue in the Japanese society nowadays. In addition, this study also intends to verify whether the indexes mentioned above may be applied to the diabetic population since this is the one that has greater risk of cardiovascular disease.

Mellitus Diabetes is a clinical situation that, in spite of heterogeneous in its etiopathogenesis and even in its clinical manifestations, has been increasing in frequency all over the world. It is considered a disease in epidemic expansion mainly in developing and industrialized countries. Although it is still difficult to estimate the prevalence of Diabetes Mellitus (for being often this disease asymptomatic, the number of cases in a population may not correspond to the real prevalence of the disease), according to the World Health Organization, there are circa 220 million of people with diabetes at present, and it is estimated that this number will double in 2030.

Thus, its early diagnosis and treatment, as well as the diagnosis and treatment of its implications (namely, blindness, chronic renal failure- with chronic dialytic therapy, or with kidney transplant -, the lower limb amputation, the disabling cardiovascular disease and high mortality) are the greatest challenge for Health professionals nowadays.

The co-morbidity mostly associated to Diabetes is the atherosclerosis and, consequently, the Cardiovascular Disease. There are authors (Peter Savage) that even state that two thirds to three quarters of the diabetic patients are likely to die from the Cardiovascular Disease. So, MD has been appearing as an important cause of the Cardiovascular Disease in the population. Consequently, organizations aim at focusing their attention on the prevention of the cardiovascular implications of Diabetes. This happens because recent studies have confirmed and emphasised that the absolute risk of coronary disease in patients with Diabetes Type 2 is getting closer to the risk of non-diabetic patient with pre-existing coronary pathology. This profile becomes more serious and the prognosis more sombre when patients with MD2 develop clinically significant coronary disease.

For this reason, new predictive methods (simpler and easier to be used by the Health professionals and less uncomfortable for the patients) appear aiming at the early detection of the atherosclerotic disease and the Cardiovascular Disease. Among these new techniques, the *ABI- Brachial Ankle Index*, in association with *baPWV - Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity*, and the *CAVI- Cardio-Ankle Vascular Index* stand out. Japanese doctors even consider that the most recent index, the CAVI, is the most promising index in the early detection of the coronary atherosclerotic disease.

**Key Words:** Mellitus Diabetes, Cardiovascular Disease, Ankle-Brachial Index (ABI), Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI).



# Índice:

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo.....	v
Abstract .....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras .....	xi
Lista de Gráficos .....	xii
Lista de Tabelas .....	xiii
Lista de Acrónimos .....	xiv
Introdução.....	1
Epidemiologia.....	3
A Diabetes: Um flagelo mundial.....	3
A Diabetes: Dados Epidemiológicos Portugueses .....	7
A Diabetes Mellitus: O maior Risco de Doença do Sistema Cardiovascular .....	9
Formas de Apresentação de Doença Cardiovascular em Diabéticos:.....	13
Doença aterosclerótica coronária.....	13
Doença Arterial Periférica .....	14
Acidente Vascular Cerebral .....	14
Cardiomiopatia Diabética:.....	15
Doença Renal.....	15
Factores de Risco de Doença Cardiovascular em Doentes Diabéticos .....	15
Hiperglicémia .....	16
Resistência Insulínica.....	17
Dislipidémia .....	17
Estado Pró-Trombótico .....	18
Hipertensão Arterial .....	18
Tabagismo, álcool e sedentarismo.....	19
Microalbuminúria.....	19
Rastreio de Doença Cardiovascular em Doentes Diabéticos .....	20

ABI - “ankle-brachial index” (índice Tornozelo - Anca) .....	20
baPWV-“ Braquial-Ankle Pulse Wave Velocity” .....	22
CAVI- “Cardio-Ankle Vascular Index” .....	25
Princípio de CAVI e método de Cálculo:.....	26
Correlação entre o ABI, o baPWV e o CAVI em doentes diabéticos: .....	30
Conclusões: .....	34
Bibliografia: .....	36

# Lista de Figuras:

<b>Figura 1:</b> Distribuição geográfica da Diabetes em Portugal	8
<b>Figura 2:</b> Principais Complicações da Diabetes	10
<b>Figura 3:</b> Medição do Ankle- Braquial Index	21
<b>Figura 4:</b> Ilustração dos registos para cálculo da velocidade de onda de pulso	23
<b>Figura 5:</b> Medição da vaPWV usando o pletismografo	24
<b>Figura 6:</b> Medição do CAVI	25
<b>Figura 7:</b> vaSera VS 100	26
<b>Figura 8:</b> Desenho esquemático de um vaso	27
<b>Figura 9:</b> Gráficos que mostram a Relação entre os achados da angiografia coronária	29
<b>Figura 10:</b> Relação entre o baPWV e o CAVI com o IMT	32
<b>Figura 11:</b> Gráficos ilustrativos da influência da pressão sanguínea nos CAVI e baPWV em doentes diabéticos e não-diabéticos	33

## Lista de Gráficos:

<b>Gráfico 1:</b> Número de adultos com diabetes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (em 2010 e 2030), de acordo com grupos etários	5
<b>Gráfico 2:</b> Número de doentes diabéticos em 2030 nos países Desenvolvidos	6
<b>Gráfico 3:</b> Número de doentes diabéticos em 2030 nos países em Desenvolvimento	6
<b>Gráfico 4:</b> Prevalência da Diabetes dividida por grupos etários e por sexo	7
<b>Gráfico 5:</b> Prevalência da HTA, tabaco, hipercolesterolemia, obesidade e DM em (1952-1974) versus (1975-1998)	12
<b>Gráficos 6 e 7:</b> Relação entre baPWV e CAVI com o número d vasos coronários acometidos visualizados por Angiografia Coronária	31

# Lista de Tabelas:

**Tabela 1:** Incidência anual de doenças cardiovasculares por 1000 habitantes, separados por sexo e idade 9

**Tabela 2:** Valores de Referência do ABI 22

**Tabela 3:** Relação entre o CAVI e diversos parâmetros 29

**Tabela 4:** Características clínicas dos doentes diabéticos 31

**Tabela 5:** Factores clínicos associados ao CAVI e baPWV 32

## Lista de Acrónimos:

1.	DM	Diabetes Mellitus
2.	ABI	Ankle-Braquial Index
3.	baPWV	Braquial-Ankle Pulse Wave Velocity
4.	CAVI	Cardio-Ankle Vascular Index
5.	EUA	Estados Unidos da América
6.	TDG	Tolerância Diminuída à Glicose
7.	DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
8.	DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
9.	WHO	World Health Organization
10.	EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
11.	DCV	Doença Cardiovascular
12.	DAP	Doença Arterial Periférica
13.	AVC	Acidente Vascular Cerebral
14.	HTA	Hipertensão Arterial
15.	GJ	Glicémia em Jejum
16.	GJ2	Glicémia 2 horas pós - sobrecarga oral glicose
17.	TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
18.	LDL	Low Density Lipoproteins
19.	RI	Resistência Insulínica
20.	HDL	High Density Lipoproteins
21.	VLDL	Very Low Density Lipoproteins
22.	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

23.	PAS	Pressão Arterial Sistólica
24.	HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluations
25.	PWV	Velocidade da Onda de Pulso
26.	DAC	Doença Arterial Coronária

## Introdução:

*“Era um daqueles dias de Inverno em que chuva não pára, e ela foi buscar o seu irmão mais novo à escola, que era demasiado pequeno para ir sozinho para casa. Nessa altura, estava a passar uma fase em que só lhe apetecia comer coisas doces, o que era estranho, pois até então, nunca tinha acontecido. Sede de doces era seguida de uma grande sede de água e de constantes idas à casa de banho, o que não era normal no seu quotidiano. Algo de estranho se passava sem que ela se desse conta! Até que, naquele dia chuvoso de Inverno, quando esperava que o irmão saísse da Escola, algo de embaraçoso lhe aconteceu. Desesperada e sem saber o que fazer, permaneceu junto ao portão até que o irmão, finalmente, apareceu e, juntos, correram para casa. Ela a desfazer-se em lágrimas salgadas, que se tornavam doces, ao mesmo tempo que a água da chuva lhe batia na face. Depois de várias idas ao médico e análises feitas, disseram-lhe que era **Diabética**.”* [in Sociedade Portuguesa de Diabetologia].

Foi no ano 70 da Era de Cristo que o médico Areteu da Capadócia, na Grécia, descreveu a Diabetes (palavra grega que quer dizer “Sifão”). Este grande médico observou que a diabetes era a doença dos quatro “Pês”. Isto é, apesar dos doentes comerem muito (Polifagia), terem muita sede (Polidípsia), beberem muita água e produzirem muita urina (Poliúria), cada vez ficavam mais fracos e macilentos (Poliastenia), entrando quase sempre em coma antes da morte. Nessa época, a Diabetes era, ainda, uma doença misteriosa, porque apesar da fartura de alimentos que entrava pela boca, as energias corporais desfaziavam-se e eram expelidas pela urina, fazendo do corpo um verdadeiro sifão. Ainda no século II, Galeno, contemporâneo de Areteu, também se referiu à diabetes, atribuindo-a à incapacidade dos rins em reter água como deveriam.

Nos séculos posteriores, não se encontram, nos escritos médicos, referências a esta doença e foi em 1679, que Thomas Willis fez uma magistral descrição da diabetes para a época, ficando desde então reconhecida, pela sua sintomatologia, como entidade clínica. Foi ele quem, referindo-se ao sabor doce da urina “*multíssimo doce, cheia de açúcar*”, lhe deu o nome de *diabetes mellitus* (sabor de mel) [wikipédia].

Actualmente, a diabetes é uma das principais causas de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida, prevendo-se um aumento desta doença, nas próximas décadas, com consequente aumento da frequência de consultas e de serviços de urgência, assim como um significativo número de internamentos hospitalares. Tais factos colocam a diabetes como um problema de Saúde Pública de elevada magnitude, sendo previsível que constitua uma das principais causas de morbilidade e incapacidade total ou parcial no século XXI [2].



Associada a esta patologia, encontra-se o aumento exponencial da mortalidade e da morbilidade, devido à aterosclerose e, consequentemente, à Doença Cardiovascular (DCV). Assim, devido à marcante associação entre a diabetes e a DCV, torna-se imperativo identificar quais são os indivíduos de mais alto risco para, assim, poder controlar e tratar os factores de risco associados à DCV. A *American Heart Association* e a *American Diabetes Association* recomendam a estratificação do risco de pacientes sintomáticos por testes diagnósticos. O desafio está, pois, em identificar pacientes diabéticos assintomáticos que se beneficiariam de testes diagnósticos para detecção precoce de DCV, visando viabilizar medidas preventivas ou terapêuticas, capazes de reduzir morbi-mortalidade. É, então, crucial implementar novas medidas de detecção precoce de Risco de doença cardiovascular em doentes diabéticos. No Japão, já emergem novos métodos (ainda pouco divulgados na Europa e, consequentemente, em Portugal) que visam essa detecção de uma forma mais prática e acessível para os profissionais de saúde e para os doentes.

O presente trabalho resulta de uma revisão bibliográfica sobre a Diabetes e a Doença Cardiovascular, e pretende, de forma abrangente, reunir a informação mais relevante acerca dos temas, bem como divulgar as novas técnicas de diagnóstico de detecção precoce de risco cardiovascular, em voga na sociedade Japonesa.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, realizou-se uma pesquisa em vários motores de busca disponíveis na *internet*, como o PubMed (<http://www.pubmed.com>), o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>), Wikipedia (<http://wikipedia.com>), e o Medscape (<http://www.medscape.com/home>). De todos os artigos encontrados, foram seleccionados os mais actuais e aqueles que tiveram origem em estudos epidemiológicos correctamente conduzidos. Foram ainda inseridas neste trabalho outras referências consideradas úteis que reportam a obras publicadas sobre o assunto em estudo.

# Epidemiologia:

## A Diabetes: Um flagelo mundial

A diabetes é um problema à escala mundial que atinge milhões de seres humanos, considerando-se, inclusive, a existência de uma epidemia global da diabetes.

Com efeito, a *Diabetes Mellitus* é uma situação clínica que, embora heterogénea na sua etiopatogenia e, mesmo, nas suas manifestações clínicas, tem vindo a aumentar de frequência em todo o mundo, sendo considerada uma doença em expansão epidémica, sobretudo nos países em desenvolvimento e industrializados, merecendo, por isso, uma atenção especial da Organização Mundial de Saúde [1]. Segundo dados estatísticos divulgados por esta Organização, actualmente, existem cerca de 220 milhões de pessoas doentes da diabetes, sendo que esse índice tem vindo a aumentar vertiginosamente, estimando-se já que, em 2030, esse número duplique [2-3]. Assim, a DM é um grave problema de Saúde Pública, que envolve não só custos sociais e económicos (associado a uma morbilidade e mortalidade aumentadas), mas também despesas, as quais advêm da vigilância e da terapêutica crónicas.

O aumento da **prevalência** em idades cada vez mais baixas e, em especial, na juventude, vem, por seu turno, constituir um desafio à capacidade dos dirigentes governamentais e da sociedade civil para implementar medidas de prevenção e fomentar a educação para a Saúde [1].

Os custos e os sofrimentos pessoais relacionados com a presença das complicações tardias da DM, que se traduzem, na sua forma final, em cegueira, insuficiência renal crónica (com terapêutica dialítica crónica, ou com transplante renal), amputação do(s) membro(s) inferior(es), doença cardiovascular incapacitante e a mortalidade elevada, não podem ser quantificados [4-5].

Actualmente, ainda é difícil estimar a prevalência da DM, pois sendo esta doença, muitas vezes, assintomática, o número de casos numa população pode não corresponder à prevalência real da doença. Assim, muitos dos dados conhecidos de prevalência em determinadas populações são baseados em rastreios populacionais, onde é habitual serem encontrados, em grande número, diabéticos que o desconheciam ser [1].

Dos escassos dados que possuímos, calcula-se que entre a raça caucasiana, nos EUA, a prevalência de DM, acima dos 35 anos, atinja os 8,1% e que, se forem incluídos os casos com Tolerância Diminuída à Glicose (TDG), estes números cheguem aos 23% [6].

Na Europa, a percentagem de doentes diabéticos é menor (4 - 6%). Todavia, mesmo em países sanitariamente evoluídos, como é o caso do Reino Unido, é habitual existir, por cada diabético conhecido, um outro por diagnosticar, podendo estes dados ser comprovados pelos diversos rastreios que vão sendo efectuados [7].

No que concerne à **incidência**, sabe-se que a DM tem vindo a aumentar, acompanhando a industrialização progressiva da sociedade e o natural envelhecimento da população. Este crescimento exponencial da DM leva alguns estudiosos da doença a referi-la como uma verdadeira “*epidemia global*” da diabetes [1].

Existem duas formas, ou tipos principais, de diabetes totalmente distintos nas suas características etiopatogénicas e, consequentemente, epidemiológicas - a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Assim sendo, à forma mais comum de apresentação - a Diabetes tipo 2 - correspondem cerca de 90 - 95 % das situações, existindo dados que apontam para uma **prevalência** de 3 -10 %, na maioria dos países, com uma **incidência** sempre crescendo, e que, em alguns povos (nomeadamente, índios asiáticos e americanos e povos do Pacífico), tem vindo a atingir proporções epidémicas. A incidência da DM2 aumenta com a idade e, na sua etiopatogenia, estão implicados factores genéticos (ainda não definitivamente esclarecidos), hábitos de vida e alimentares errados, que conduzem ao sedentarismo e à obesidade e que, sendo comuns às chamadas “doenças crónicas não transmissíveis”, podem e devem ser objecto de medidas de intervenção na comunidade, com o objectivo de uma prevenção primária integrada. Múltiplos estudos indicam que a prevalência mundial da DM2 tem vindo a aumentar, não apenas devido ao aumento das taxas da expectativa de vida, mas também devido a um aumento das taxas de incidência específicas por idade. De salientar ainda que se tem vindo a constatar o aparecimento da DM2 em idades cada vez mais baixas e que este fenómeno se verifica nos grupos étnicos em que a percentagem de diabéticos tipo2 é superior, com aumentos de cerca de 50%, na adolescência. Muito embora os dados epidemiológicos sejam ainda escassos, devido à relativa “novidade deste fenómeno”, estima-se que entre os grupos étnicos de risco, a sua prevalência atinja os 2-5%, entre os 10-20 anos. Entre os novos casos de diabetes, na adolescência, estudos clínicos estimam já a existência de uma prevalência de 30-40% de diabetes tipo 2, entre os Hispânicos e afro-americanos, e de 8-16%, quando se incluem caucasianos do mesmo etário.

Por sua vez, a diabetes tipo 1 (DM1), ou a diabetes Insulinodependente, que é estudada, quase exclusivamente, no início da infância, ou na idade juvenil (embora possa ocorrer em

qualquer idade), desenvolve-se em indivíduos geneticamente predispostos e em consequência de factores ambientais não totalmente esclarecidos, que induzem uma resposta imunitária. A DM1 é prevalente praticamente em todo o mundo, mas apresenta uma distribuição geográfica muito variada, tendo maior incidência nos países nórdicos europeus (Escandinavos) e na América do Norte. Sabe-se que existe um gradiente Norte-Sul, na distribuição da doença, com algumas excepções, nomeadamente, na Europa, onde existe, por exemplo, na Sardenha, uma incidência semelhante à dos países escandinavos. A incidência actual da DM1 varia dos mais de 35/100000, na Finlândia, para cerca de 20/100000, em certas zonas dos Estados Unidos e Canadá; 15/100000, no Reino Unido; 10/100000, nos países Ibéricos; 5/100000, na Grécia e menos de 5/100000, no Chile, no Peru, na Tanzânia ou na Coreia do Sul. Estes números resultam de estudos internacionais (realizados em países ou áreas/zonas geográficas - piloto dos mesmos) referentes à incidência de DM1, antes dos quinze anos de idade (EuroDiab e Diamond) [8-9].

Recentemente, foi publicado, na revista “Diabetes Research and Clinical Practice”, um estudo com o objectivo de “*Estimar a prevalência global dos diabetes, em 2010 e 2030*”. Envolvendo 216 países e tomando como base os critérios de diagnóstico da WHO e da American Diabetes Association, este estudo verificou que a prevalência mundial da DM entre os adultos (com idade compreendida entre os 29 e os 70 anos), seria de 6,4% e que esta afectava 285 milhões de pessoas. O mesmo estudo verificou ainda que a doença iria aumentar até 7,7%, no ano de 2030. Deste modo, poder-se-á concluir que haverá um aumento, entre 2010 e 2030, de 69 % de adultos com DM, nos países em desenvolvimento, e um aumento de 20%, nos países desenvolvidos, conforme demonstra o gráfico abaixo apresentado. [10].

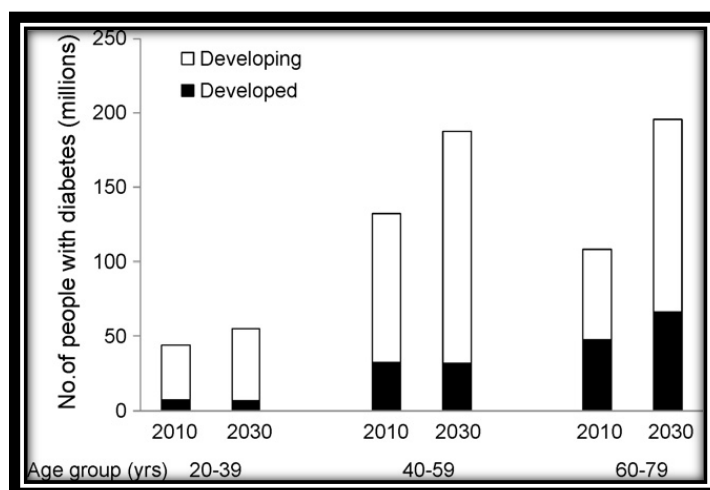


Gráfico 1: Número de adultos com diabetes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (em 2010 e 2030), de acordo com grupos etários disponível em J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet, Global Estimates The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030, Diabetes Research and Clinical Practice, 87, 2010, 4-14

De referir que estes dados são corroborados por um outro estudo que, para projectar uma estimativa da prevalência da Diabetes, em 2030, se apoiou em dados fornecidos pela Organização Mundial de Saúde de 2000, conforme ilustra o seguinte gráfico [11].

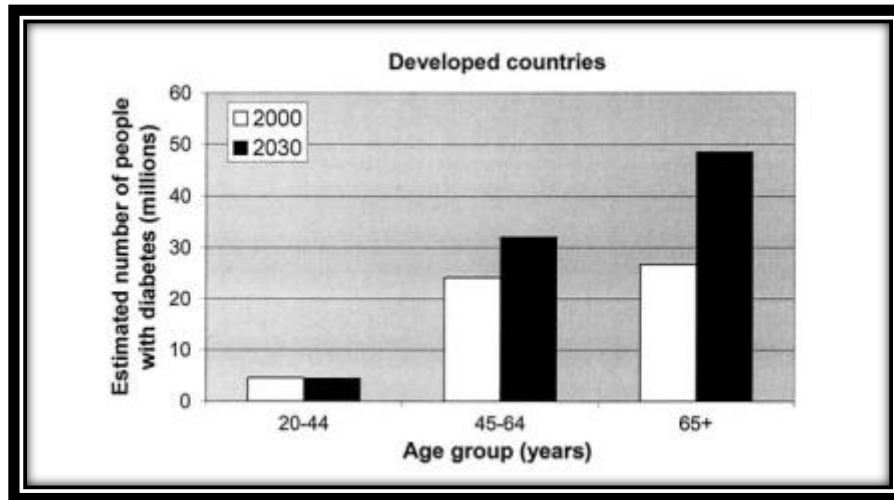


Gráfico 2 : Número de doentes diabéticos em 2030 nos países Desenvolvidos disponível em Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, Global Prevalance of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, Diabetes Care, 2004, 27 (5):1047-1053

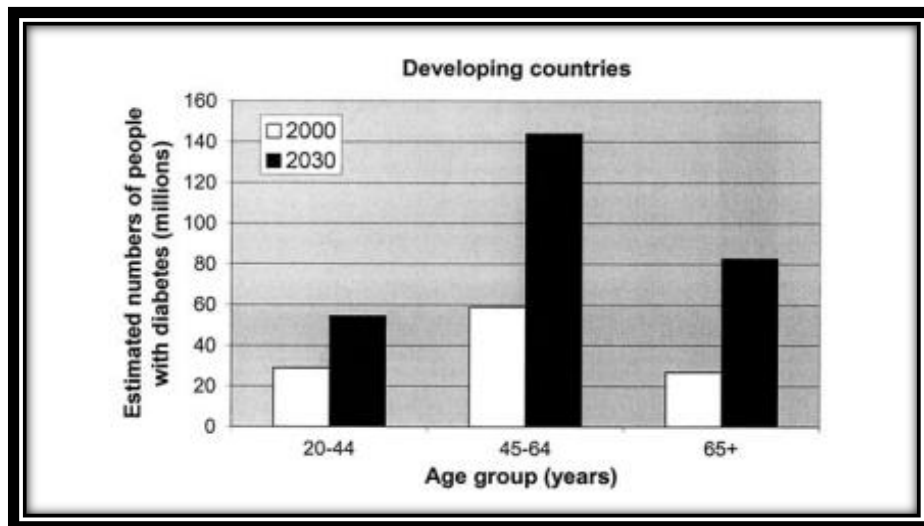


Gráfico 3: Número de doentes diabéticos em 2030 nos países em Desenvolvimento disponível em Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, Global Prevalance of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, Diabetes Care, 2004, 27 (5):1047-1053

## A Diabetes: Dados Epidemiológicos Portugueses

Relativamente à situação da DM em Portugal, foram publicados alguns dados, pela Sociedade Portuguesa de Diabetes, em Dezembro de 2010, na “Revista Portuguesa da Diabetes” e atentam a 2009.

Segundo os estudos aí publicados, a prevalência da diabetes na população portuguesa, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, é de 11,7%, o que corresponde a um total de cerca de 905 mil indivíduos. Verifica-se, ainda, a existência de uma diferença estatisticamente relevante, na prevalência da Diabetes, entre os homens e as mulheres, sendo que a maior prevalência, no sexo masculino, se manifesta nas idades mais jovens (inferior a 60 anos).

Salienta-se, também o facto de mais de um quarto da população portuguesa, integrada no escalão etário 60-79 anos, sofrer da diabetes, facto que se pode verificar, no gráfico 4, abaixo apresentado.

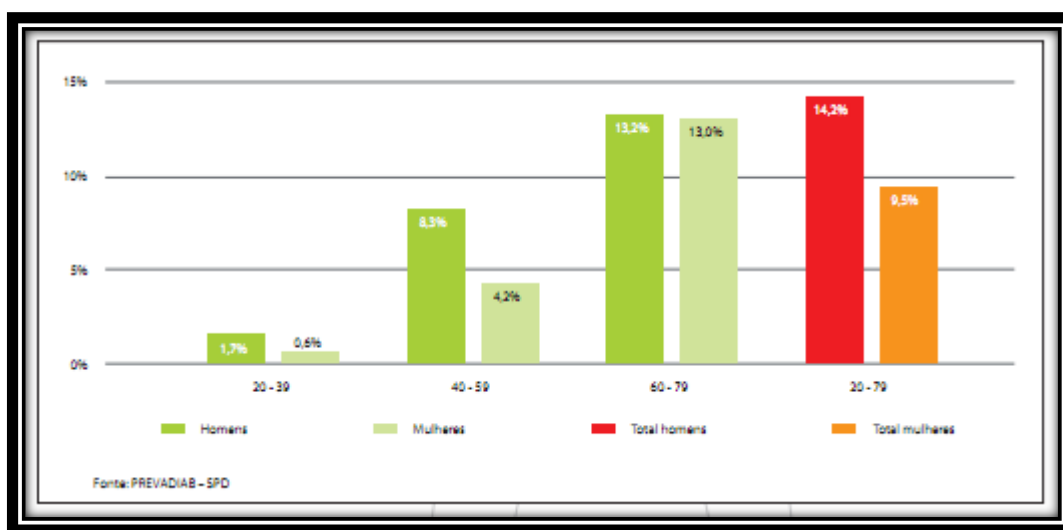


Gráfico 4 : Prevalência da Diabetes dividida por grupos etários e por sexo disponível em Observatório Nacional de Diabetes, Diabetes Factos e Números de 2009: relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes, Revista Portuguesa de Diabetes. Dezembro 2010, 5(4): 178-187.

No que diz respeito à disposição geográfica portuguesa (e conforme pode ser comprovado pela figura), é de referir que, apesar da existência de diferenças regionais em Portugal, estas não se apresentam estatisticamente significativas.

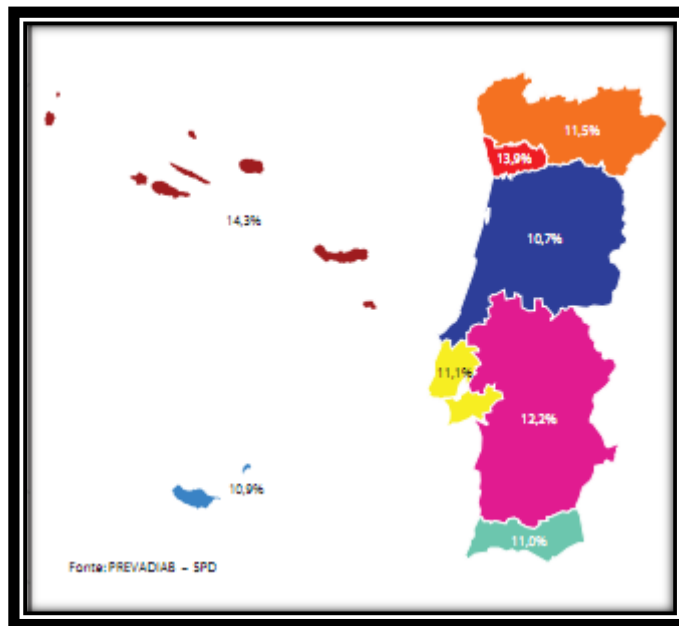


Figura 1: Distribuição geográfica da Diabetes em Portugal disponível em Observatório Nacional de Diabetes, Diabetes Factos e Números de 2009: relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes, Revista Portuguesa de Diabetes. Dezembro 2010, 5(4): 178-187.

No que concerne à disposição geográfica portuguesa, estima-se que, anualmente, sejam diagnosticados em Portugal, entre 500 e 700 novos casos de Diabetes, por 100 000 habitantes. Estima-se, também, que, para além do aumento da taxa de mortalidade, o número de doentes saídos/internados nos hospitais do SNS, em que a Diabetes se assume como diagnóstico principal ou associado, tem vindo a aumentar significativamente, ao longo dos últimos anos (aumentou 85%, no período considerado).

Salienta-se, ainda, o facto de que, ao nível dos internamentos por Diabetes, o aumento do número de pessoas internadas com manifestações oftalmológicas triplicou, ao longo do período em análise (2009), registando-se, no entanto, que o número de internamentos associados a complicações da diabetes tem vindo a diminuir.

Sabe-se que, actualmente, em Portugal, 25% dos internamentos com diagnóstico de AVC são pessoas com Diabetes, e 29% dos internamentos por IAM correspondem a pessoas também diagnosticadas com DM.

Para concluir, dever-se-á referir que a Diabetes, em Portugal, no ano de 2008, representou, para o SNS, um custo directo, entre 900 a 1100 milhões de euros e que estes dados, por si só, são suficientes para verificar a importância que a diabetes assume na sociedade portuguesa [12].

# A Diabetes Mellitus: O maior Risco de Doença do Sistema Cardiovascular

O impacto deletério do diagnóstico da Diabetes Mellitus (na morbilidade cardiovascular) foi definitivamente comprovado em 1998, com a publicação de Haffner e Cols. Estes cientistas apontavam que a presença da DM conferia risco de evento coronário isquémico similar ao de indivíduos não-diabéticos, mas diagnosticados como coronariopatas. Ambos os autores atribuíram à DM tipo 2 o termo “*Equivalente Coronário*”, quando verificaram que, ao fim de sete anos, a incidência equivalente de Enfarto Agudo do Miocárdio (EAM), em doentes com DM2 e IAM prévio, era igual à daqueles com DM2, sem IAM anterior [13].

Por altura desta publicação, já o estudo de Framingham, sobre os factores de risco da doença cardiovascular, datado de 1979, chamava a atenção para o facto de que a DM duplica o risco de doença cardiovascular (DCV), em homens e triplica-o em mulheres, facto esse que pode observar-se na tabela que abaixo se apresenta [14].

Tabela 1: Incidência anual de doenças cardiovasculares por 1000 habitantes, separados por sexo e idade [14]

IDADE (na altura do exame)	Homens		Mulheres	
	Diabéticos	Não Diabéticos	Diabéticas	Não Diabéticas
45-54	31,7	12,3	24,8	4,3
55-64	48,1	25,1	37,9	12,6
65-74	57,5	28,4	40,4	22,4
Total	39,1	19,1	27,2	10,2

Segundo este estudo, sabe-se que, aproximadamente, 13% dos pacientes com DM, acima de 65 anos, já tiveram um episódio de acidente vascular cerebral (AVC) e, no que se refere à doença arterial periférica (DAP), esta afecta de 8 a 10 milhões de americanos com incidência crescente. Estudos epidemiológicos apontam, ainda, a DM e o tabagismo como importantes factores de risco para DAP, aumentando de duas a quatro vezes o risco relativo.

Também Peter Savage se preocupou com a doença cardiovascular em doentes diabéticos, afirmando que entre 2/3 a 3/4 dos doentes diabéticos irão, eventualmente, morrer de DCV. Desta forma, a DM está a tornar-se uma importante causa de DCV na população (o aumento



da sua prevalência deve-se, essencialmente, à sua alta incidência na população, bem como ao aumento do número de pessoas obesas) [15].

Assim sendo, é possível afirmar que os doentes com DM1 e DM2 têm um risco mais elevado de sofrer de patologia cardiovascular, nomeadamente, de doença coronária cardíaca, doença arterial periférica, AVC, cardiomiopatia, e doença microvascular (que inclui a retinopatia e a nefropatia) [16,65]. Para além disso, quando sofrem de evento coronário, e comparados à população geral, os indivíduos diabéticos apresentam o dobro do risco de morte por causa cardiovascular que os indivíduos não diabéticos [16,17,18].

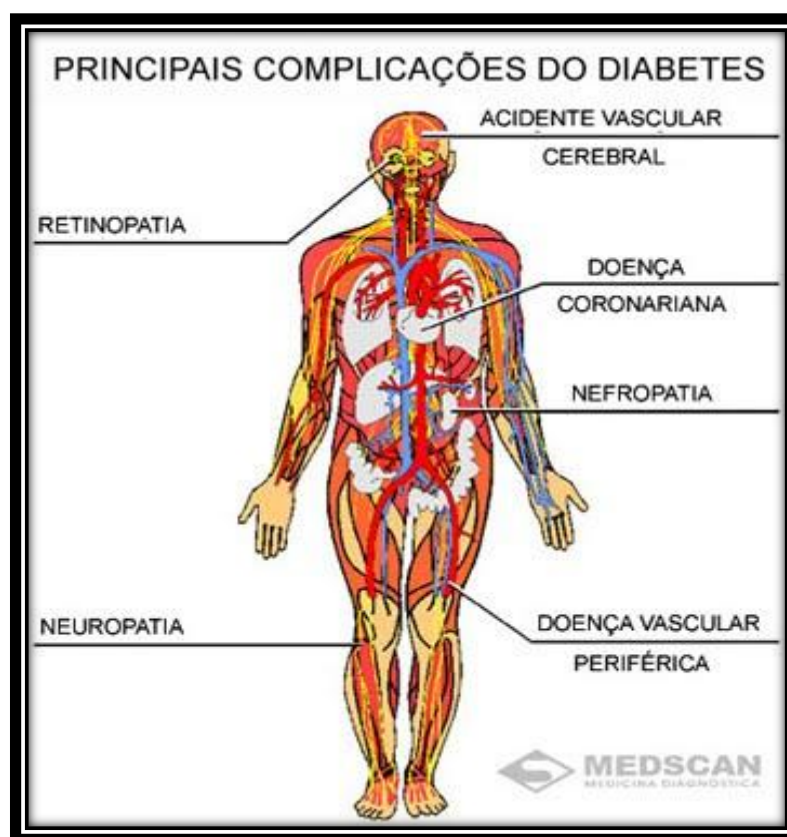


Figura 2 : Principais Complicações da Diabetes disponível em URL:[http://1.bp.blogspot.com/\\_Hc9TsuG3hao/TBPUFbRyk\\_I/AAAAAAAAABw/alsbyUxjzGs/s1600/Diabetes%25204%5B1%5D.jpg](http://1.bp.blogspot.com/_Hc9TsuG3hao/TBPUFbRyk_I/AAAAAAAAABw/alsbyUxjzGs/s1600/Diabetes%25204%5B1%5D.jpg) [19]

Actualmente, a maioria dos diabéticos morre por doença cardiovascular e a aterosclerose é responsável por cerca de 80% da mortalidade da diabetes, apontando-se, assim, várias justificações como responsáveis para esse forte impacto. Em primeiro lugar, surge o facto de a DM aumentar com a idade e o número de pessoas idosas, na sociedade actual, ser cada vez maior. Em segundo lugar, a insulinoaterapia tem prolongado, em muito, a esperança média de vida dos doentes com DM1 e cada ano de vida adicional acarreta um aumento do risco de

DCV. Por último, a diabetes tipo 2 ocorre prematuramente em doentes obesos e a percentagem dos mesmos está a aumentar, quer nos países em desenvolvimento, quer nos países desenvolvidos. Este risco é agravado, devido ao estilo de vida sedentário que a população, cada vez mais, apresenta [16].

Devido ao aumento da prevalência da diabetes na nossa sociedade, esta patologia, a DM (como factor de risco para a DCV), é, hoje, uma rival do tabagismo, da hipertensão e do colesterol, sendo mesmo o factor de risco preponderante entre as mulheres e na população idosa cada vez mais crescente.

Desta forma, e devido ao facto da DM aumentar, em duas a três vezes, a incidência de DCV, em relação aos indivíduos não diabéticos, pesquisadores têm procurado encontrar justificativas científicas para o excesso de risco. Assim, vários autores sugerem que o período que precede a DM contribui, de forma significativa, para o risco doença arteriosclerótica (e consequentemente DCV) e que os valores séricos de glicose em jejum, bem como os medidos através do teste oral de tolerância à glicose ou, indirectamente, através da hemoglobina glicada (HbA1c), estariam correlacionados com a incidência de DCV, em pacientes diabéticos. Esta influência negativa da Diabetes estende-se para todos os componentes cardiovasculares (microestrutura vascular, grandes artérias, coração e rins) [20,21, 65].

Nos EUA, o “National Institutes of Health”, através dos programas do “National Heart, Lung, and Blood Institute” e do “National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases”, aumentou substancialmente a pesquisa de complicações cardiovasculares na DM, dando ênfase (nas suas “guidelines” e programas educacionais) ao risco de DCV, entre os diabéticos.

Também o “The American Diabetes Association” e o “Juvenile Diabetes Foundation International” enfatizaram a importância de identificar e aplicar intervenções que permitam ajudar os diabéticos a reduzir o risco de DCV.

O crescimento significativo da diabetes, como causa de DCV, levou também a “American Heart Association” a, formalmente, designar a diabetes como o maior risco de doença cardiovascular, em igualdade com tabaco, a hipertensão e o colesterol.

Estas organizações têm como objectivo comum tornar-se mais incisivas na prevenção das complicações cardiovasculares da diabetes, isto porque recentes estudos confirmam e realçam que o risco absoluto de doença coronária, em pacientes com diabetes tipo 2, se aproxima do dos doentes não - diabéticos, mas com patologia coronária pré-existente. Este quadro torna-se mais gravoso e o prognóstico mais sombrio, quando os doentes com DM2 desenvolvem doença coronária clinicamente significativa [16].

Um estudo recente, publicado pela “**American Heart Association**”, sobre a DCV, vem corroborar estes dados negros. Assim, tendo por base o “**Framingham Heart Study**”, os estudiosos examinaram e compararam um grupo de indivíduos participantes, num período de tempo que vai de 1952 a 1974, com os indivíduos participantes de um período de tempo posterior (1975-1999), tendo concluído que foi visível o aumento da doença cardiovascular, nos passados 50 anos, e que houve, também, um aumento significativo da prevalência da DM e da obesidade, juntamente com a DCV, no grupo do período posterior. Mais concluíram que, comparativamente com a HTA, a hipercolesterolemia e o tabaco, apenas a DM e a obesidade aumentaram de prevalência, no segundo grupo, o grupo examinado no período de tempo que decorreu entre 1975 a 1999. A figura abaixo apresentada é representativa da situação descrita anteriormente [22].

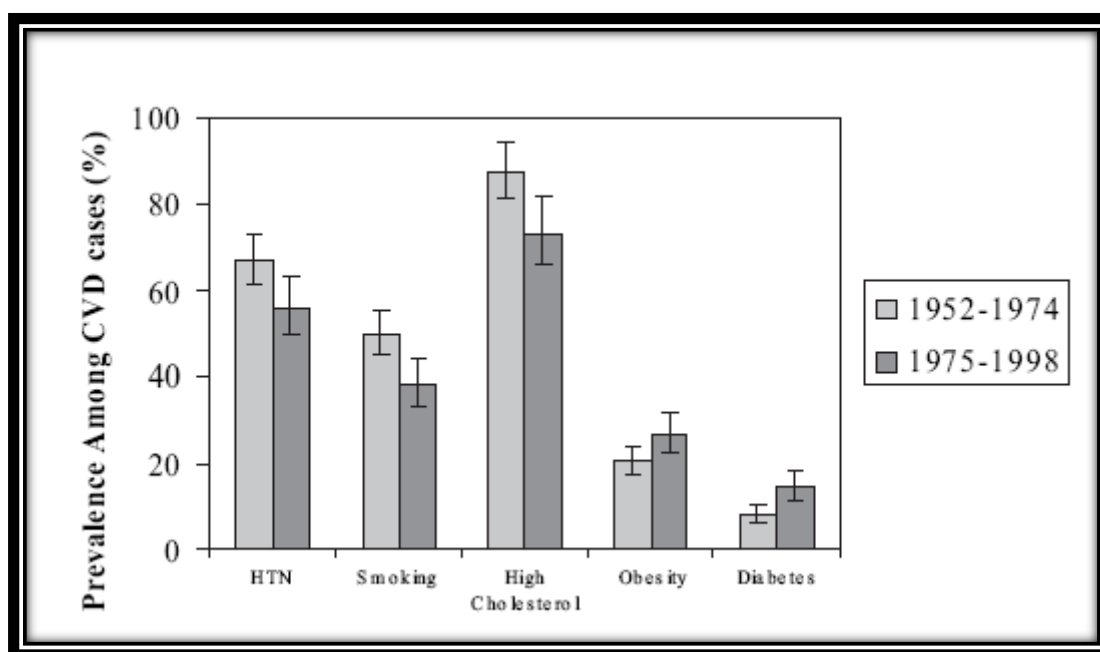


Gráfico 5: prevalência da HTA, tabaco, hipercolesterolemia, obesidade e DM em (1952-1974) versus (1975-1998) disponível em Fox c., Coady S., Sorlie P., D'Agostino R., Pencina J.M., Vasan S. R., Meigs B. J., Levy D., Savage J.P., Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus, *Journal of American Heart Association*, circulation 2007, 115:1544-1550 [22]

Mas, nem só os EUA dão ênfase à estreita relação entre a DCV e a DM. Também um estudo realizado na Inglaterra mostrou dados semelhantes ao concluir que, entre 1981 e 2000, o número de mortes por doença coronária, em Inglaterra e nos países de Gales, atribuídas à obesidade e à DM, aumentou, enquanto que as associadas ao tabaco, à HTA e ao colesterol diminuiu. Em Beijing, o aumento da mortalidade, devido a doenças coronárias, entre 1984 e 2000, foi atribuído ao aumento da obesidade e da DM. Em suma, estes dados salientam a

necessidade de aumentar os esforços para prevenir a DM, bem como a necessidade de tratar e controlar os factores de risco cardiovascular, nos indivíduos que sofrem de Diabetes Mellitus [16]

Como anteriormente foi referido, a maioria dos diabéticos morre de aterosclerose e das suas complicações, sendo que cerca de três quartos das mortes cardiovasculares, nos doentes diabéticos, se deve a Doença aterosclerótica coronária e a restante percentagem a acidentes vasculares cerebrais e doença periférica [65].

Especificamente, dois tipos de doença vascular são vistas em pacientes com diabetes: a disfunção microcirculatória não-oclusiva, envolvendo os capilares e arteríolas dos rins, retina e nervos periféricos, e a macroangiopatia, caracterizada por lesões arterioescleróticas das coronárias, das artérias cerebrais e da circulação arterial periférica.

Em suma, a DCV pode apresentar-se com diversas formas - **doença aterosclerótica coronária** (geralmente, a aterosclerose das artérias coronárias causa IAM, ou Angina de peito), **doença arterial periférica** (a aterosclerose causa claudicação intermitente e gangrena, podendo mesmo, ameaçar a viabilidade do membro afectado), **AVC** (devido acometimento aterosclerótico dos vasos que irrigam o sistema nervoso central), **doença microvascular** (de referir a nefropatia diabética) e **cardiomiopatia**, sendo a prevalência e a incidência distintas [23, 65].

## Formas de Apresentação de Doença Cardiovascular em Diabéticos:

### Doença aterosclerótica coronária:

A arterosclerose/ doença coronária cardíaca é considerada como um factor de risco independente para ambos os tipos de diabéticos (DM1 e DM2) e a principal causa de morbilidade e mortalidade cardiovascular [24]. A fisiopatologia da doença aterosclerótica coronária, nos diabéticos, difere, em alguns aspectos, da de outros pacientes e não há dúvidas de que a DM acelere a aterosclerose coronária e que os diabéticos são um subgrupo de pacientes de maior risco para eventos coronários. Estudos demonstram que a DM2 confere risco, para eventos coronários, comparável ao de pacientes não diabéticos, com eventos coronários prévios [13,25]. Na DM1, por sua vez, o risco de doença aterosclerótica coronária (DAC) aumenta dramaticamente com o início da nefropatia diabética. Tuomilehto e Col.

demonstraram que o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM1, com e sem nefropatia, era de, respectivamente, 29% e 2% a 3% [24,26]. Não obstante, a isquémia do miocárdio, devida a arteriosclerose, pode ocorrer sem manifestações clínicas. Quer isto dizer que muitos vasos poderão ser acometidos pela arteriosclerose, mesmo antes do diagnóstico ou do início do tratamento da diabetes. Assim sendo, o atraso no diagnóstico da doença coronária cardíaca piora o prognóstico dos doentes que sofrem de Diabetes Mellitus [24,27,28].

A natureza difusa da aterosclerose implica a coexistência frequente da doença coronária, da doença arterial periférica (DAP), e da doença cerebrovascular.

### Doença Arterial Periférica:

A designação de doença arterial periférica é atribuída ao envolvimento aterosclerótico da aorta abdominal e artérias dos membros inferiores, determinando aquela uma redução da luz arterial e isquémia tecidual variáveis. A DAP acomete quase exclusivamente os membros inferiores. Assim como há maior risco para a doença arterial coronária em diabéticos, o estudo de Framingham demonstrou que 20% dos homens e mulheres, com claudicação intermitente, tinha DM. Estes dados subestimam, certamente, a prevalência de DAP, já que a maioria dos pacientes é assintomática. A associação de neuropatia e ulceração dos pés aumenta o risco de gangrena e amputação de membros inferiores nestes pacientes, ocorrendo até 10 vezes mais (e em idades mais precoces), em indivíduos diabéticos do que em indivíduos não diabéticos [29,30,31].

Não obstante este facto, aproximadamente 33-50% dos doentes que possuem DAP sintomática apresentam evidências de doença coronária, com base nos exames complementares de diagnóstico. Também os doentes com diagnóstico de DAP apresentam uma taxa de mortalidade, em 5 anos, de 15-30% (o risco de morte cardíaca é 2-6 vezes superior). Desta forma, está comprovado que o risco de sucumbir à Doença coronária cardíaca é maior que a progressão da DAP [23].

### Acidente Vascular Cerebral:

A mortalidade devido a AVC, está a aumentar nos doentes diabéticos, sendo que, aproximadamente, 13% dos doentes que sofrem desta patologia (com idade superior a 65 anos) já teve um AVC. De registar ainda que a mortalidade devido a enfarte é três vezes superior em doentes diabéticos, quando comparados com doentes não - diabéticos [17,32].

### **Cardiomiopatia Diabética:**

A cardiomiopatia diabética é um factor de risco e de mau prognóstico para os doentes diabéticos, porque, tanto a diabetes como a doença coronária isquémica, levam a uma disfunção miocárdica e, consequentemente, a uma falência cardíaca (miocardiopatia). Os factores apontados como responsáveis pela cardiomiopatia diabética são: a doença arteriosclerótica acentuada, a hipertensão arterial prolongada, a hiperglicémia crónica, a doença microvascular, a glicosilação das proteínas miocárdicas e a neuropatia autónoma. O controle glicémico, o controle da HTA e a prevenção da aterosclerose são apontados como medidas para prevenir e atrasar a cardiomiopatia diabética [33].

### **Doença Renal:**

Por último, poder-se-á referir que a doença renal é a doença mais comum e a mais grave da diabetes. Pacientes em diferentes estágios de nefropatia diabética apresentam frequentemente comprometimento cardíaco expresso por isquémia miocárdica e/ou cardiomiopatia diabética. Estas alterações já estão presentes em estágios iniciais da ND e provavelmente mesmo antes de a excreção urinária de albumina atingir níveis tradicionalmente diagnósticos de microalbuminúria [34]. Estima-se mesmo que cerca de 35% dos doentes com DM (com mais de 18 anos de evolução) apresenta sintomas de acometimento renal. Também 35% dos doentes que anualmente iniciam terapia dialítica nos EUA, são diabéticos tipo2. Sabe-se ainda que, dos diabéticos com doença renal terminal, a grande percentagem reside entre os hispânicos, os negros e os americanos nativos, e que a taxa de mortalidade devido a DCV nos doentes que realizam diálise é também elevada, chegando mesmo a exceder os 20% por ano [23,35].

### **Factores de Risco de Doença Cardiovascular em Doentes Diabéticos:**

No que diz respeito aos factores de risco cardiovascular, a HTA, os hábitos tabágicos e a hipercolesterolemia continuam a agir como factores importantes e independentes e, como já

foi referido anteriormente, a síndrome metabólica é a patologia preponderante nos diabéticos tipo2. De entre os diversos factores de risco de DCV, os que se apresentam mais importantes são a hiperglicémia, a resistência Insulínica e a dislipidémia [36,37].

### Hiperglicémia:

Uma vez que a hiperglicémia parece acelerar o processo de aterogénese nos doentes com esta patologia, este factor de risco é, frequentemente, referenciado como tendo consequências directas na doença microvascular, na neuropatia, na retinopatia e mesmo na doença macrovascular (cada aumento percentual da hemoglobina glicada eleva, em 70%, a retinopatia; em 20% a proteinúria e em 10% as complicações macrovasculares). Estudos recentes confirmam que o risco cardiovascular aumenta, gradual e progressivamente, à medida que a Glicemia em jejum (GJ) e a Glicemia 2 horas pós - sobrecarga oral de glicose (G2h) também aumentam (mesmo ainda em níveis pré-diabéticos), sendo que há uma elevação significativa da incidência da DCV e da cardiomiopatia, a partir do valor de 126mg/dl de GJ. No entanto, uma limitação da GJ, como parâmetro de diagnóstico, advém de ela não aumentar com a idade (sendo um factor de risco para a intolerância da glicose e da DCV). Conclui-se, então, que, em indivíduos idosos, a GJ pode deixar de identificar doentes com risco DCV (verificou-se que a prevalência da hiperglicémia pós-sobrecarga com normoglicémia, em jejum, foi de 48%, em homens e de 70% em mulheres, com mais de 65 anos) [38,39]. Por sua vez, em diversos estudos prospectivos, indivíduos, com Teste oral de Tolerância à glicose (TOTG) alterado, apresentam um aumento na mortalidade total e cardiovascular, quando comparados com os normotolerantes. Um estudo DECODE, envolvendo diversas populações Europeias, confirmou que a G2h é, actualmente, mais fiel e sensível, na predição de doença cardiovascular. A TOTG oferece, no entanto, uma informação prognóstica adicional à elevação de G2h à qual se associa o maior risco de morte (para qualquer nível de GJ) [40]. Porém, estas afirmações não contradizem o facto de a mortalidade por DCV se encontrar também associada ao aumento da GJ. Por último, é de referir que uma meta-análise, que avaliou o impacto da hemoglobina glicada na DCV, mostrou que nos indivíduos com DM1, cada ponto percentual a mais, na hemoglobina glicada, confere um risco relativo de 1,5 para a Doença aterosclerótica coronária e 1,32 para a Doença Arterial Periférica. Já no que diz respeito aos indivíduos com DM2, o risco relativo de foi de 1,18 para uma complicação de desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares, e de 1,28 para a DAP [41]. Entre os mecanismos fisiológicos que aumentam o risco de doença cardiovascular, destaca-se a progressão da aterotrombogénese provocada pela hiperglicémia - ocorre glicosilação de lipoproteínas, prolongando a meia vida da “lipoproteínas de baixa densidade (LDL)”, facilitando a sua oxigenação e aumentando o seu poder de agressão ao endotélio, para além

de fomentar a formação de outros produtos finais de glicosilação, que promovem a disfunção endotelial generalizada.

### Resistência Insulínica:

É também do conhecimento científico que a maioria dos pacientes com DM2 possui resistência à insulina e que esta resistência insulínica parece predispor tanto a diabetes como a doença cardiovascular. Estando a aterosclerose mais relacionada com a duração e gravidade da resistência à insulina do que com a hiperglicémia em si, tornou-se imperativo investigar a relação entre a DCV e a resistência à insulina (RI), sabendo -se, então, que a RI é uma doença multissistémica, que induz múltiplas alterações sistémicas e que os principais factores que contribuem para RI, para além da genética, são, novamente, a obesidade (de destacar a obesidade abdominal), a inactividade física e a idade avançada. A pró-insulina, que está elevada na RI, aumenta a síntese de inibidor do activado do plasminogénio, prejudicando a fibrinólise. Por outro lado, os níveis aumentados de insulina plasmática, no jejum associado à dislipidémia da Síndrome metabólica, aumentam 20 vezes o risco de evento coronário.

Contudo, a literatura existente sobre a DCV ainda é controversa e a causalidade ainda não foi comprovada, mas, segundo alguns autores, a hiperinsulinémia compensatória está associada às doenças cardiovasculares, porque ambas têm uma origem comum - a resistência à insulina [42].

### Dislipidémia:

A dislipidémia, associada ao Síndrome Metabólico, continua a ser um factor de risco preponderante nos doentes diabéticos. É caracterizada por várias anormalidades essenciais de lipoproteínas, a saber: o nível elevado de triglicerídeos, a redução do colesterol HDL e a alteração qualitativa das partículas de LDL (tornam-se mais densas e menores). Então, seja qual for o grau de dislipidémia, os indivíduos diabéticos têm mais DVC que os não diabéticos, uma vez que a glicosilação da LDL modifica a partícula, aumentando a carga negativa e facilitando a sua oxigenação, tornando-se mais aterogénica. Neste processo, ocorre a conjugação não enzimática da ApoB, com a glicose e a partícula resultante não é reconhecida pelo receptor LDL, induzindo, assim, a formação de células espumosas, células essas que predispõem a aterosclerose.

A dislipidémia costuma aparecer mesmo antes do diagnóstico da diabetes Mellitus tipo2, por isso, nos dias que correm, a LDL continua a ser o principal alvo terapêutico. Por sua vez, no



doente diabético tipo1, o perfil lipídico está amplamente relacionado com o controle glicémico, sendo que a hipertrigliceridemia e o HDL baixos surgem em indivíduos descompensados. O “**National Cholesterol Education Program**” indica, então, novos alvos mais rigorosos para controlar o nível sérico de LDL, quando o indivíduo é diabético (LDL inferior a 100mg/dl, concluindo que o número de eventos cardiovasculares diminui, aquando da existência de uma LDL mais baixa [4,23,44,45].

### Estado Pró-Trombótico:

Para além da dislipidemia, um novo componente associado ao Síndrome Metabólico tem vindo a ser reconhecido por vários autores - o estado pró-trombótico. Quer isto dizer que pacientes com resistência insulínica têm vindo a manifestar várias alterações da coagulação, ou estão predispostos a eventos de trombose arterial. Estas alterações correspondem a um aumento dos níveis de fibrinogénio e a várias outras anormalidades de plaquetas, sendo também um risco significativo para a DCV, nos doentes diabéticos [46].

### Hipertensão Arterial:

O outro factor de risco estabelecido como importante para doentes diabéticos é a hipertensão, sendo diagnosticada em cerca de 40-60% dos doentes com DM2, entre 45-75 anos. Falando dos diabéticos tipo1, verifica-se que a prevalência é menor, não costumando ocorrer, enquanto não houver sinais de doença renal. Dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) revelaram que cada redução de 10 mmHg na pressão sistólica, (PAS), leva a uma diminuição de 12% na ocorrência de qualquer complicação relacionada com a DM2. A incidência do IMA, no grupo com PAS, cuja média era de 160 mmHg, foi de 33/1000 pessoas/ano e foi reduzida para 18/1000 pessoas, no mesmo grupo, mas que apresentava uma média de 120mmHg . Perante as observações realizadas, estabeleceu-se que o tratamento da hipertensão deve ser prioridade nos doentes diabéticos e o alvo terapêutico deverá ser 130 x 80 mmHg. Grandes estudos já avaliaram o impacto positivo do tratamento da hipertensão nos diabéticos, sendo de referir o “Heart Outcomes Prevention Evaluations” (HOPE), que verificou que o inibidor da enzima conversora da angiotensina - ramipril reduziu, em 25%, o risco de desfechos cardiovasculares (AVC, IAM, ou morte cardiovascular); em 37% a mortalidade cardiovascular e em 24% a mortalidade total, verificando-se, assim, o efeito cardio-protector nos doentes diabéticos [23,47, 48].

## Tabagismo, álcool e sedentarismo:

Na liderança dos factores de risco da DCV, encontram-se ainda o tabagismo, o consumo de álcool e o sedentarismo, pois mesmo nos indivíduos não diabéticos, o fumo é um factor de morbilidade e de mortalidade cardiovascular. Para além disso, o cigarro aumenta a concentração do colesterol, na VLDL, diminuindo-o na HDL, e piora o controle glicémico, uma vez que induz RI. O consumo moderado de álcool, por sua vez, parece ter efeitos benéficos para o sistema cardiovascular. Ao contrário do que o senso comum indica, um estudo realizado com 2.790 diabéticos, o “Physicians`Health Study”, verificou que os doentes que consumiam álcool diário, ou semanalmente, tinham menor risco de DAC do que os que raramente bebiam [49]. Por último, foi comprovado em diversos estudos que o exercício físico era benéfico para os doentes diabéticos. Um coorte realizado com mais de 3000 diabéticos verificou que aqueles que andaram, no mínimo, duas horas na semana tiveram menor taxa de mortalidade que os indivíduos inactivos. Um outro coorte verificou também que a actividade física ocupacional e de lazer reduzia significativamente a mortalidade geral e a mortalidade por DCV [50].

## Microalbuminúria:

Para finalizar, é de referir que a microalbuminúria tem sido interpretada como indicativa de disfunção endotelial generalizada e associa-se a um aumento da elevação do risco cardiovascular, tanto em indivíduos diabéticos como em indivíduos não-diabéticos. O estudo HOPE verificou, assim, que a presença de microalbuminúria está associada a um maior risco relativo de desfechos cardiovasculares em indivíduos com e sem Diabetes Mellitus [4,23,51].

Por tudo isto, crê-se que a detecção precoce da DCV pode viabilizar medidas preventivas, ou terapêuticas potencialmente capazes de reduzir a morbi-mortalidade. É importante salientar ainda que, mesmo que os indivíduos com DM apresentem um rastreamento para DCV negativo, continuam sendo considerados de risco comparável ao dos doentes com DCV já estabelecida (mesmo não - diabéticos).

É, portanto, de extrema importância incidir no rastreio e na detecção precoce da DCV, nos doentes diabéticos. Actualmente, várias estratégias têm vindo a surgir, com o intuito de aprimorar o diagnóstico de DCV, baseando-se estas na história clínica, no exame físico e em

meios complementares de diagnóstico, cada vez menos invasivos e mais acessíveis para o doente.

## **Rastreio de Doença Cardiovascular em Doentes Diabéticos:**

A detecção precoce da DCV pode viabilizar medidas preventivas ou terapêuticas, potencialmente capazes de reduzir a morbi-mortalidade. Estas medidas têm especial incidência no diagnóstico precoce da aterosclerose nos principais vasos do corpo humano (coronários, aórticos e carotídeos).

O exame físico, preciso e detalhado, é um método de baixo custo frequentemente subutilizado para a avaliação cardiovascular. Em muitos casos é este exame que fornece informações importantes para a selecção adequada de exames complementares de diagnóstico não invasivos e invasivos.

Embora a angiografia arterial seja o método mais frequentemente utilizado para diagnóstico precoce da DCV, não lhe atribui destaque neste trabalho, uma vez que o objectivo desta dissertação é dar a conhecer as vantagens da utilização dos meios complementares de diagnóstico menos invasivos e mais cómodos para o doente.

Desta forma, torna-se essencial a invenção de novas técnicas diagnósticas que sejam mais fidedignas, acessíveis e que possam detectar precocemente a DCV nestes pacientes. Nos dias que correm, existem índices preditivos de doença aterosclerótica para uma intervenção precoce, cujo objectivo é prevenir a DCV. Os índices referidos são, então, o ABI- Ankle-Brachial Index, intimamente relacionado com a baPWV- Ankle-Brachial Pulse Wave Velocity e o CAVI- Cardio-Ankle Vascular Index.

### **ABI - “ankle-brachial index” (índice tornozelo - anca)**

A doença arterial periférica é uma importante e poderosa manifestação de aterosclerose sistémica preditiva de futuros eventos cerebrovasculares e cardiovasculares, como o enfarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Nos indivíduos diabéticos, quando comparados

com os não diabéticos, a doença arterial periférica tende a aparecer de forma mais súbita e insidiosa, com um acometimento mais distal das artérias de membros inferiores.

O ABI é um método não invasivo, objectivo e reprodutível, que permite evidenciar o diagnóstico e a gravidade da doença arterial periférica. Inicialmente detectado pelo método de palpação dos pulsos dos membros inferiores, o ABI com Doppler foi introduzido em 1968 por Carter e é desde essa altura que tem sido usado como referência. Este método apresenta uma especificidade em torno de 99% e uma sensibilidade em torno dos 95%, na população geral. Recomenda-se que seja feito em doentes diabéticos com sinais/sintomas de DAP, nos assintomáticos, com mais de 50 anos de idade, ou em qualquer idade, desde que se seja portador de dois ou mais factores de risco para DCV, ou tenha diagnóstico de DM, há mais de 10 anos.

O ABI é determinado a partir da avaliação da pressão arterial nos membros superiores e inferiores. Para o efeito, recorre-se a dois esfigmomanómetros automáticos, validados e devidamente calibrados, com detecção simultânea, por oscilometria, das pressões da artéria umeral direita (PA dos membros superiores) e da artéria tibial posterior direita (PA dos membros inferiores), por dois operadores independentes e experientes. O procedimento realiza-se com o sujeito em decúbito dorsal e após um período de repouso de 10 minutos. O ABI é calculado pela divisão do valor da PAS dos membros inferiores, pelo valor mais elevado da PAS, nos membros superiores. A figura apresentada é ilustrativa da medição do ABI [52,53].

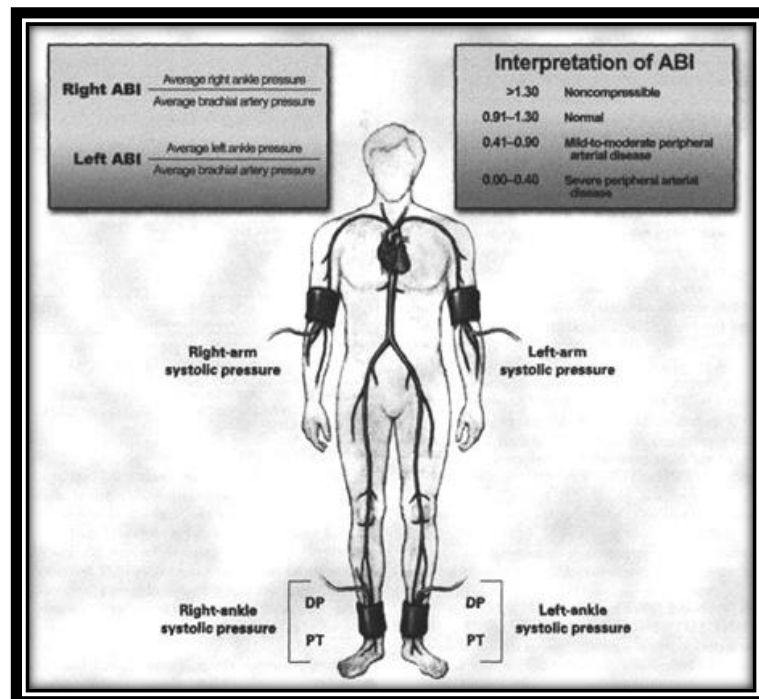


Figura 3: Medição do Ankle-Braquial Index disponível em URL: [http://www.google.pt/imgres?imgurl=http://img.medscape.com/fullsize/migrated/438/768/ajgc438768.mcder.fig1.jpg&imgrefurl=http://www.medscape.com/viewarticle/438768\\_3&usg=\\_\\_H69wkT2f\\_](http://www.google.pt/imgres?imgurl=http://img.medscape.com/fullsize/migrated/438/768/ajgc438768.mcder.fig1.jpg&imgrefurl=http://www.medscape.com/viewarticle/438768_3&usg=__H69wkT2f_) [52]

Os valores de referência do ABI são apresentados na tabela seguinte.

Tabela 2: Valores de Referência do ABI.

	0,91-1,3	0,70-0,90	0,40-0,69	< a 0,40	>a 1,4
ABI	Normal	Obstrução ligeira	Obstrução moderada	Obstrução grave	Artérias não compressíveis

Vários estudos demonstram, mesmo, que um valor inferior a 0,90 se associa a um risco aumentado de mortalidade e morbidade cardiovascular e a uma elevação, de 2 a 4 vezes, na mortalidade global. Um baixo ABI associa-se, igualmente, a um maior risco de patologia cerebrovascular, a uma maior gravidade de doença coronária, a uma melhor predição de acidentes coronários agudos, a uma maior prevalência de aterosclerose, a um maior risco de doença arterial em diabéticos e a um maior declínio da função renal ao longo do tempo [53].

Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática que visava avaliar o risco de mortalidade e de DCV associadas a alterações do ABI. Baseando-se em estudos longitudinais, em que os pacientes eram representativos da população geral (a quem foi calculado o ABI), foi possível verificar que os dados são consistentes em demonstrar o aumento do risco cardiovascular associado a um baixo ABI. Estes estudos concluíram também que o ABI pode ajudar a identificar indivíduos assintomáticos de DCV, na população em geral, e que o seu cálculo, nos programas de prevenção desta doença, pode ser bastante útil [54, 55].

Contudo, o ABI pode não ser fiável em doentes diabéticos, na medida em que estes podem apresentar um processo que causa calcificação das artérias, diminuindo a compressibilidade das mesmas e resultando, assim, num ABI falsamente elevado, sendo, por isso, esta a principal limitação do uso deste índice, em doentes diabéticos. Nesta situação, torna-se imperativo a experiência do profissional de saúde e a atenção para os sinais e sintomas que o doente apresenta [23,54,55].

## **baPWV-“ Braquial-Ankle Pulse Wave Velocity” (Velocidade de onda de pulso tornozelo-braquial)**

A PWV é considerada a técnica de excelência para o diagnóstico de rigidez arterial. Porém, ainda é encarada como de difícil aplicação, por parte dos profissionais de saúde. As ondas de

pulso femorais e carótidas muitas vezes são de difícil interpretação o que limita, deste modo, o uso desta técnica na prática clínica [56].

Actualmente, a Velocidade de Onda de Pulso - PWV- aórtica é determinada pela medição do tempo e da distância da transição de pulso entre as artérias carótida e femoral, como mostra a seguinte figura.

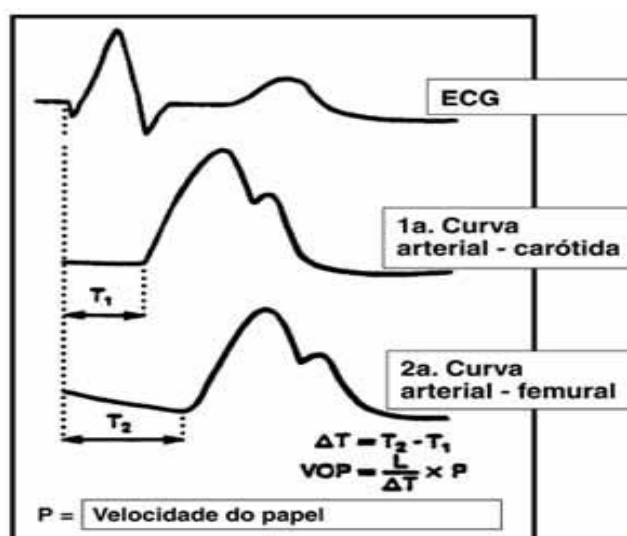


Figura 4: Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso disponível em Bortolotto LA, Avaliação da rigidez arterial na determinação do risco cardiovascular, Unidade de Hipertensão Instituto do Coração - HC - FMUSP, 2011

Para além do ABI, também o baPWV tem vindo a ser usado, em maior escala, como um índice de rigidez arterial, isto porque o seu cálculo é relativamente simples. Este índice é calculado pela variação do tempo da onda de pulso braquial e da onda de pulso no tornozelo.

A principal qualidade do baPWV assenta na capacidade que possui de reflectir rigidez arterial central e periférica, as quais são reconhecidas como estando associadas a doença cardiovascular [57,58].

Surge, então, um novo aparelho, a “Colin Waveform analyzer” (form PWV/ABI; Colin, Co., Ltd., Komaki, Japan), que permite calcular, simultaneamente, o ABI e o baPWV e, segundo alguns autores, juntos aprimoram a predição do risco cardiovascular. Todas as medições têm de ser feitas após 15 minutos de descanso supino. Electrocardiograma, pressões arteriais braquiais e dos tornozelos, assim como as ondas de pulso da artéria femoral e da carótida, são medidas simultaneamente. Este aparelho foi, essencialmente, desenvolvido, para o estudo da hipertensão (via pressão sanguínea), doença arterial periférica (via ABI) e rigidez arterial (via PWV).

A sensibilidade e a especificidade para as doenças cardiovasculares são bastante elevadas, quando usados o ABI e o baPWV em conjunto, na medida em que a sensibilidade e a especificidade do ABI, para DCV, é de 80% e 91,6%, e as do baPWV é de 90% e 83,3%, respectivamente [58].



Figura 5: Medição da vaPWV usando o pletismografo disponível em Yambe T, Yoshizawa, Saijo Y, Konno TYMSS, Nitta S, Kuwayama T, Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI), *Biomedicine & Pharmacology*, 2004 58: S95-S95

Pesquisadores japoneses ligados à Universidade de Shiga publicaram, recentemente, no *Diabetes Research and Clinical Practice*, um estudo em que avaliaram a possibilidade de que alterações na circulação periférica de pacientes portadores de diabetes surgem a partir de diferentes aspectos das alterações vasculares, mesmo quando acompanhados de índice tornozelo-braquial normal ( $ABI > 0,9$ ). Cento e catorze pacientes portadores de diabetes tipo 2, com ABI normal, e 33 indivíduos-controle, não portadores de diabetes, consecutivamente admitidos no Hospital da Universidade de Shiga, foram incluídos no estudo e o score de calcificação de artéria coronária (CACS) de Agatston, marcador de aterosclerose coronária, foi obtido através de tomografia computadorizada com emissão de elétrons. Este estudo verificou que os pacientes portadores de diabetes apresentaram baPWV ( $p < 0,001$ ) superior aos dos indivíduos não portadores de diabetes, indicando que este parâmetro está caracteristicamente alterado no paciente diabético. Deste modo, este estudo concluiu que alterações na circulação periférica de pacientes portadores de diabetes podem ser atribuíveis à aterosclerose coronária, à inflexibilidade de grandes artérias e à resistência vascular periférica, mesmo com ABI normal.

Há, no entanto, a necessidade de investigar, mais em pormenor, a sensibilidade destes índices, como preditivos de doença cardiovascular, uma vez há poucos estudos populacionais neste âmbito. Embora os estudos recentes revelem resultados positivos, na utilização destes índices, estes não são suficientes para garantir a relação do ABI/ baPWV e a morbilidade e mortalidade resultantes das DCV.

Devido ao exposto, tornou-se um desafio para os profissionais encontrar outro índice que colmatasse as lacunas que os acima referidos apresentam. Assim, foi desenvolvido no Japão, um índice cuja utilidade é detectar o grau de gravidade de doença aterosclerótica e, consequentemente, de doença cardiovascular. Este índice - Cardio- Ankle Vascular index - foi já considerado, em vários estudos, como base útil para detecção da doença aterosclerótica.

### CAVI- “Cardio-Ankle Vascular Index” ( Índice vascular cardio-torácico)

Este índice é medido com a VaSera CAVI (Fukuda Denshi Co, Ltd, Tokyo), colocando as suas braçadeiras e insuflando-se bilateralmente, nos braços e nos tornozelos do doente, com este deitado na posição supina e, após ele ter descansado 10 minutos [59]. As imagens apresentadas são ilustrativas da medição do CAVI.

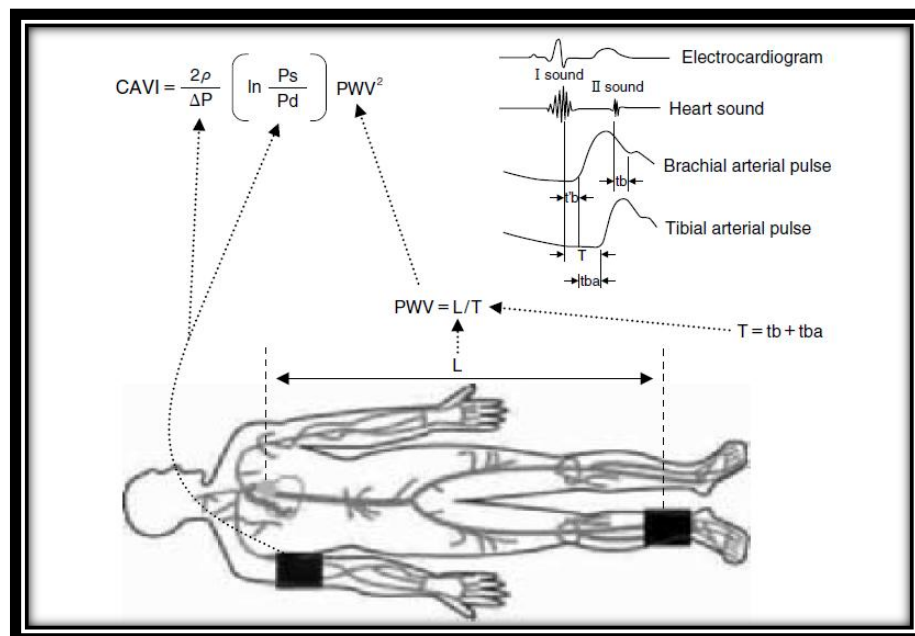


Figura 6: Medição do CAVI disponível em Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M, A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; Cardio-ankle vascular index (CAVI), Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2006,13:101-107



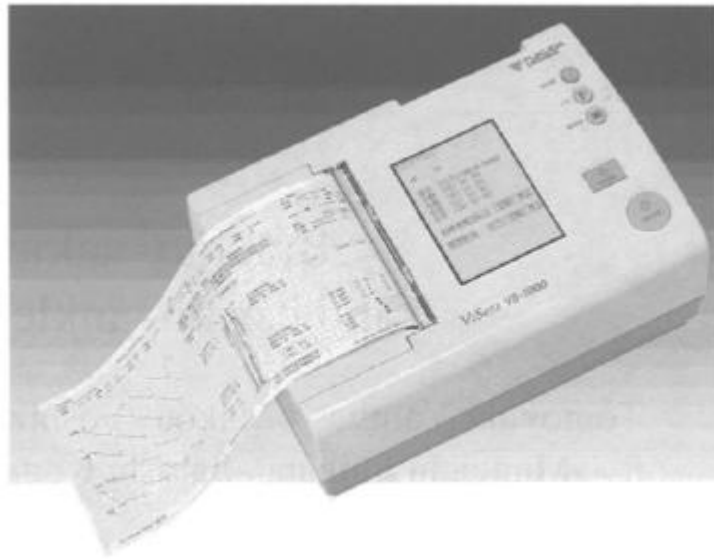


Figura 7 : vaSera VS 100 disponível em Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Konno TYMSS, Nitta S, Kuwayama T, Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI), Biomedicine & Pharmacology, 2004 58: S95-S95

O CAVI é, então, medido segundo os seguintes princípios.

### Princípio de CAVI e método de Cálculo:

A fórmula de Bramwell-Hill's relaciona o módulo do volume elástico com a velocidade da onda de pulso (PWV - pulse wave velocity), da seguinte forma:

$$PWV^2 = \frac{\Delta P}{\rho} \times \frac{V}{\Delta V} \quad (1)$$

$\Delta P$ : variação da pressão do pulso;  $V$ : volume do vaso sanguíneo;  $\Delta V$ : variação de  $V$ ;  $\rho$ : densidade do sangue.

Assim, supondo que um vaso sanguíneo admite uma forma cilíndrica, com comprimento  $L$  e diâmetro  $D$ , o seu volume é dado por:

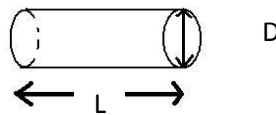


Figura 8: desenho esquemático de um vaso

$$V = \pi \times L \times \frac{D^2}{4}$$

Temos, então, que a variação de volume  $\frac{\Delta V}{V}$ , pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta V}{V} &= \frac{V_{final} - V_{inicial}}{V_{inicial}} = \frac{[\pi L((D + \Delta D)/2)^2 - \pi L(D/2)^2]}{\pi L(D/2)^2} \\ &= \frac{[D^2 + 2D\Delta D + \Delta D^2 - D^2]}{D^2} \\ &= \frac{(2D\Delta D + \Delta D^2)}{D^2} \\ &= \frac{2\Delta D}{D} + \left(\frac{\Delta D}{D}\right)^2 \end{aligned}$$

$\left(\frac{\Delta D}{D}\right)^2$  pode ser desprezado, uma vez que é muito pequeno, comparado com  $\frac{2\Delta D}{D}$ .

Temos que  $\frac{\Delta V}{V} = \frac{2\Delta D}{D}$ , logo,  $\frac{V}{\Delta V} = \frac{D}{2\Delta D}$

Substituindo  $\frac{V}{\Delta V}$ , em (1), por  $\frac{D}{2\Delta D}$ , temos

$$\frac{V}{\Delta V} = \frac{D}{2\Delta D} = \frac{\rho \times PWV^2}{\Delta P}$$

$$\Rightarrow \frac{D}{\Delta D} = \frac{2\rho \times PWV^2}{\Delta P} \quad (2)$$

D: diâmetro do vaso sanguíneo,  $\Delta D$ : variação de D.

De seguida, tendo em conta o parâmetro de rigidez arterial ( $\beta$ ):

$$\beta = \ln(P_s/P_d) \times (D/\Delta D)$$

Substituindo  $(D/\Delta D)$ , obtemos:

$$\beta' = \ln(P_s/P_d) \times \frac{2\rho}{\Delta P} \times PWV^2 \quad (3)$$

Esta equação significa que existe um novo índice, conhecido por “cardio-ankle vascular index”(CAVI), que pode ser determinado, quando a PWV é medida, entre a válvula aórtica e o tornozelo.

Ou seja,

$$CAVI = \ln(P_s/P_d) \times \frac{2\rho}{\Delta P} \times PWV^2 \quad (4)$$

O índice CAVI reflecte a rigidez da aorta, assim como da artéria femoral e tibial e, teoricamente, não pode ser afectado pela pressão sanguínea [60].

Conforme foi dito anteriormente, o CAVI é considerado por vários estudos um método fiável para DCV e apresenta vantagens relativamente ao baPWV, na medida em que não é tão influenciado pela pressão sanguínea [60,61,63].

Seria oportuno referir ainda que outro estudo (que compara somente o CAVI com a angiografia coronária), reforçou que este aumenta, proporcionalmente com o número de vasos acometidos por aterosclerose (conforme elucida a figura) [62].

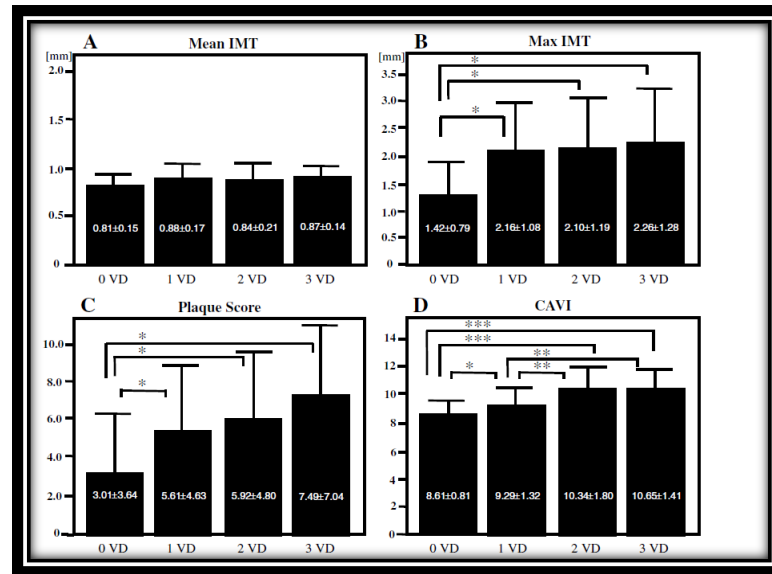


Figura 9: Gráficos que mostram a Relação entre os achados da angiografia coronária (numero de vasos acometidos) e o CAVI disponível em Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, shirai K, noike H, Cardio-ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis, circulation 2008, 72:598-604

Este índice encontra-se também relacionado com diversos parâmetros, nomeadamente: a idade, a pressão sanguínea e a pressão de pulso (como mostra a Tabela) [62].

Tabela 3 : Relação entre o CAVI e diversos parâmetros disponível em Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, shirai K, noike H, Cardio-ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis, circulation 2008, 72:598-604

	<i>r</i>	<i>p value</i>
<i>CAVI</i>		
<i>vs Age</i>	0.454	<0.0001
<i>vs BMI</i>	-0.179	NS
<i>vs Systolic-BP</i>	0.219	<0.05
<i>vs Mean-BP</i>	0.182	NS
<i>vs Pulse pressure</i>	0.258	<0.01
<i>vs Mean IMT</i>	0.181	NS
<i>vs Max IMT</i>	0.276	<0.01
<i>vs Plaque score</i>	0.406	<0.0001
<i>vs TC</i>	0.019	NS
<i>vs TG</i>	-0.063	NS
<i>vs HDL-C</i>	-0.169	NS
<i>vs LDL-C</i>	0.127	NS
<i>vs Uric acid</i>	0.065	NS

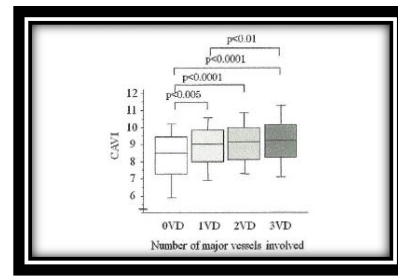
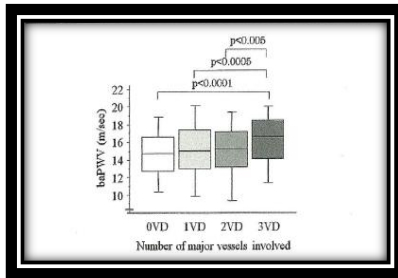
Para finalizar, gostaria de referir o mais recente estudo, publicado em Março do presente ano, que tem como objectivo relacionar o CAVI com a calcificação das artérias em doentes diabéticos. Este estudo, demonstrou que o CAVI aumenta consoante a gravidade da calcificação das artérias coronárias. Assim, e uma vez que a detecção precoce da calcificação das artérias coronárias é de extrema importância para a detecção precoce de doença cardiovascular, a íntima relação entre o CAVI e a calcificação arterial comprova a utilidade do CAVI na detecção da doença cardiovascular [66].

Porém, o CAVI apresenta também limitações. Entre elas, destaca-se a necessidade de mais estudos para confirmar os ainda muito recentes, e o facto de o CAVI não ser considerado válido em doentes cujo ABI é inferior a 0,90. Nestes doentes, e como o ABI é um factor de risco independente para doença aterosclerótica, este índice, por si só, é o mais válido [61,62,63].

### **Correlação entre o ABI, o baPWV e o CAVI em doentes diabéticos:**

Actualmente, existem poucos estudos que analisam estes 3 parâmetros em conjunto, nos doentes diabéticos. Dos dados que possuímos, podemos verificar que o ABI, por si só, é considerado um índice com uma sensibilidade elevada para a detecção precoce do risco de doença cardiovascular. Sendo já de uso rotineiro, na Doença arterial periférica, todos os autores confirmam a sua utilidade no diagnóstico da DAP e, conseqüentemente, na predição de risco de mortalidade por doença cardiovascular. É, portanto, possível afirmar que um ABI inferior a 0,90 se associa a um risco aumentado de mortalidade e morbilidade cardiovascular [55,56].

Por sua vez, quando comparados entre si, os outros dois índices, o baPWV e o CAVI, com os dois métodos clássicos de estudo da aterosclerose - PWV e Achados da Angiografia coronária -, verificou-se que o CAVI é o melhor meio de diagnóstico. Quando comparados os índices supra referidos unicamente com a Angiografia coronária (onde é relatado o número de vasos acometidos por aterosclerose), foi visível em ambos os índices, o seu aumento, consoante o aumento do número de vasos acometidos. Contudo, no CAVI, a sensibilidade e a significância foi superior[63] (como mostram as seguintes figuras).



Gráficos 6,7: relação entre baPWV e CAVI com o número d vasos coronários acometidos visualizados por Angiografia Coronária disponível em Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, Matsuoka H, Comparison of Atherosclerotic Indicators Between Cardio Ankle Vascular Index and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity, Angiology, 2009, 60 (4): 468-476

Também outro estudo, que inclui várias universidades do Japão, concluiu que o baPWV tinha limitações, comparado com o CAVI, na medida em que a pressão de onda de pulso da aorta não está reflectida no índice baPWV, limitações estas suplantadas pelo CAVI.

Por último, quando comparados o baPWV e o CAVI, nos doentes diabéticos e não diabéticos, verificou-se que este (o CAVI) tinha maior interesse na população diabética. Tanto o baPWV como o CAVI se mostraram alterados (elevados) nos diabéticos quando comparados com os não diabéticos (ver tabela).

Tabela 4: Características clínicas dos doentes diabéticos disponível em Itabata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Furuta H, Nishi M, Tatsumi K, Nanjo K, cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent blood pressure. Diabetes research and clinical practice, 2008, 80: 265-270

	Non-diabetic	Diabetic	p-value
No. of patients (male/female)	35 (30/5)	33 (19/14)	
Age (year) (mean $\pm$ S.D.)	35.9 $\pm$ 1.3	48.7 $\pm$ 1.9	<0.0001
Duration of disease (year)		5.8 $\pm$ 1.2	
BMI	23.7 $\pm$ 0.7	23.6 $\pm$ 0.6	0.8787
HbA1c (%)	4.8 $\pm$ 0.3	10.2 $\pm$ 0.4	<0.0001
IRI ( $\mu$ U/ml)	13.4 $\pm$ 1.9	5.6 $\pm$ 0.6	0.0003
Systolic blood pressure (mmHg)	122.8 $\pm$ 2.4	117.3 $\pm$ 1.8	0.0716
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.7 $\pm$ 1.7	76.2 $\pm$ 1.3	0.5118
Total cholesterol (mg/dl)	198 $\pm$ 5	211 $\pm$ 9	0.2500
Triglycerides (mg/dl)	143 $\pm$ 21	184 $\pm$ 31	0.2812
HDL cholesterol (mg/dl)	62 $\pm$ 3	46 $\pm$ 2	0.0003
IMT (mm)	0.71 $\pm$ 0.03	0.84 $\pm$ 0.03	0.0037
Plaque (%)	20.7	48.3	0.0271
baPWV (cm/s)	1154 $\pm$ 29	1285 $\pm$ 37	0.0070
CAVI	5.91 $\pm$ 0.16	7.24 $\pm$ 0.18	<0.0001

Values shown as mean  $\pm$  error. Statistical analysis by unpaired t-test and chi-square test. IMT, baPWV and CAVI were measured at rest and evaluated as the larger value of the left or right side. IMT and plaque were in 29 NDM subjects evaluated and 29 DM subjects.

Embora ambos os índices se tenham revelado significativamente mais altos nos doentes com estenose da íntima (como mostra a figura), o CAVI revelou apresentar maior afinidade com a Hemoglobina glicada, e conseqüentemente, com a hiperglicémia, do que o baPWV (ver tabelas abaixo). [61].

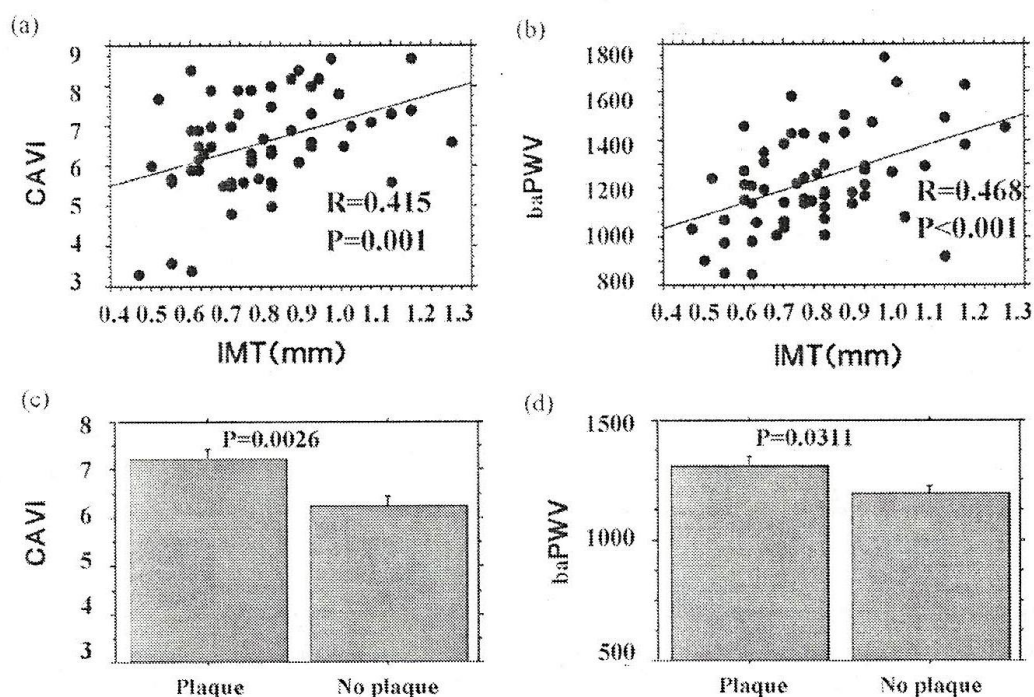


Figura 10: relação entre o baPWV e o CAVI com o IMT disponível em Itabata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Furuta H, Nishi M, Tatsumi K, Nanjo K, cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent blood pressure. Diabetes research and clinical practice, 2008, 80: 265-270

Tabela 5: Factores clínicos associados ao CAVI e baPWV disponível em Itabata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Furuta H, Nishi M, Tatsumi K, Nanjo K, cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent blood pressure. Diabetes research and clinical practice, 2008, 80: 265-270

Target variable		Resting CAVI		Resting baPWV	
No. of patients		66		66	
Correlation coefficient		0.720 ( $p < 0.0001$ )		0.821 ( $p < 0.0001$ )	
Explanatory variables	Standardized regression coefficient	p-value	Standardized regression coefficient	p-value	
HbA1c	0.246	0.0286	-0.034	0.7078	
Triglycerides	-0.120	0.3757	0.054	0.6256	
Total cholesterol	0.081	0.5323	0.174	0.1034	
Age	0.558	<0.0001	0.607	0.0001	
Sex (male)	0.063	0.5434	-0.091	0.2763	
BMI	-0.013	0.9077	-0.153	0.1024	
Systolic blood pressure	0.166	0.1473	0.526	<0.0001	

Por sua vez, o mesmo estudo reconfirmou que o baPWV apresenta maior dependência do que o CAVI, quando atendemos às mudanças da pressão sanguínea.[61]

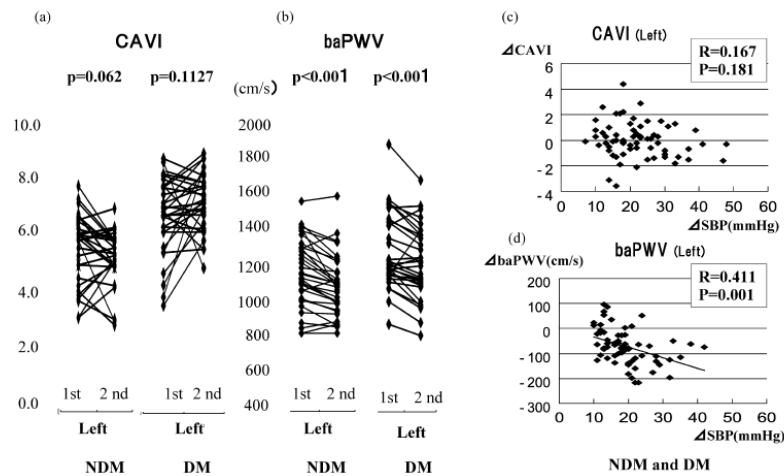


Figura 11: gráficos ilustrativos da influência da pressão sanguínea nos CAVI e baPWV em doentes diabéticos e não-diabéticos disponível em Itabata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Furuta H, Nishi M, Tatsumi K, Nanjo K, cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent blood pressure. Diabetes research and clinical practice, 2008, 80: 265-270

Por último, um estudo, que tomou como base a população diabética tipo2 e cujo objectivo foi verificar a relação entre o CAVi e a estenose da íntima, verificou que, o CAVI dos doentes diabéticos era superior ao dos não diabéticos e que o cavi estava relacionado com a duração da Diabetes. O mesmo estudo verificou que nestes doentes o CAVI estava substancialmente relacionado com a estenose da íntima (IMT) e que o ABI não tinha tão boa relação. No entanto este estudo não descurou da importância do ABI, afirmando mesmo que o CAVI e o ABI são medidores da aterosclerose funcional (*sclerosis*) e o IMT é uma medida da aterosclerose estrutural (*atherosis*).

Para finalizar, é pertinente referir que, apesar da necessidade de haver mais estudos que investiguem esta temática bem como de divulgação de novos índices preditivos de DCV, o ABI juntamente e o CAVI, podem ser bons meios de diagnóstico para a detecção precoce de risco cardiovascular, meios esses, que, devido à sua facilidade de execução e de compreensão, por parte dos profissionais de saúde, podem ajudar os diabéticos a aumentar a sua qualidade e esperança média de vida.



## Conclusões:

A realização deste trabalho, inédito em Portugal, permitiu-me estudar os novos índices preditivos de doença aterosclerótica e, consequentemente, da doença cardiovascular, bem como rever aspectos essenciais da Diabetes e da DVC. Propus-me, neste trabalho, dar a conhecer o novo índice de predição de DCV - o CAVI -, já conhecido no Japão, e alertar para a importância que o ABI e o baPWV assumem na predição da DCV. Pretendi, também, com este estudo, levar os especialistas de Endocrinologia, Cardiologia, Medicina Interna, Cirurgia Vascular (os que mais directamente estão ligados à diabetes e à DCV) e todos os interessados a reflectir sobre este tema, na medida em que a implementação do CAVI na prática clínica é controversa.

Do meu trabalho resulta a verificação de que o ABI, o baPWV e o CAVI são índices com uma sensibilidade e especificidade elevadas, na predição de doença cardiovascular, na população diabética e na população em geral. Por outro lado, com o presente estudo, percebi que o melhor método de diagnóstico para doença arterial periférica é, sem dúvida alguma, o ABI. Percebi também que, quando este índice é inferior a 0,90 é considerado como factor de risco independente para doença aterosclerótica.

No que concerne ao CAVI e ao baPWV, verifiquei que ambos são relativamente fáceis de usar, por parte dos profissionais de saúde, e que, embora ambos tenham boa sensibilidade e especificidade para a predição da doença aterosclerótica, em diabéticos, o CAVI aumenta a performance do diagnóstico de DCV, comparativamente ao baPWV.

Desta forma o ABI e o CAVI em conjunto são, actualmente, métodos promissores de êxitos na predição de acidentes cardiovasculares

Então, para mim, foi de primordial importância esta reflexão, uma vez que, para além de me proporcionar um conhecimento aprofundado dos índices em análise, me permitiu conhecer, mais em pormenor, duas das maiores causas de mortalidade na sociedade actual - a Diabetes Mellitus e a Doença Cardiovascular.

Devo referir que, durante a elaboração do trabalho, fui contactando e dialogando com vários profissionais de saúde - médicos (do Hospital Cova da Beira e do Hospital das Clínicas de S. Paulo), sobre o tema da minha dissertação e que pude concluir que apenas o ABI era frequentemente utilizado na prática clínica com doentes diabéticos.

Como pontos fracos, ou limitações deste trabalho, destaco o facto da informação sobre o tema ser escassa e ainda o facto de os estudos publicados serem unânimes em afirmar que novas investigações deverão ser realizadas neste âmbito, factos estes que condicionaram, de

certa forma, um conhecimento mais exaustivo e mais completo dos índices que me propus estudar.

Por sua vez, como ponto forte desta revisão bibliográfica, julgo poder afirmar que desenvolvi uma monografia inédita em Portugal, proporcionando a abordagem do índice CAVI que, pouco conhecido, ainda não tinha sido recolhido, tratado e/ ou discutido no nosso país.

Conto, assim, com os resultados apresentados, contribuir para uma maior reflexão sobre a diabetes e as suas complicações cardiovasculares, bem como para a reflexão sobre o novo índice preditivo (CAVI) de doença cardiovascular.

## Bibliografia:

1. Duarte R. e colaboradores, Diabetologia clínica, 3ª edição, Lisboa, LIDEL, 2002, 4: Epidemiologia da diabetes, 43-55
  2. World Health Organization, Fact sheet Nº312, Janeiro 2011 disponível em URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
  3. King 11, Aubert RE, Herman WH: Global Burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care, 1998, 21:1414-1431
  4. Greenspan S.F., Garden G. D.; Basic & Clinical Endocrinology, 7ª edição, Mac Graw Hill professional, 2004, 17: 550-613
  5. World Health Organization, 10 facts about diabetes disponível em URL: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index8.html>
  6. American Diabetes Association, Diabetes Statistics data from the 2011 National Diabetes Fact Sheet, Janeiro 2011 disponível em URL:<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>
  7. J.M. Ekoé, P. Zimmet, R. Williams, The epidemiology of Diabetes Mellitus: an International Perspective, International Journal of epidemiology, 2002 : 878-879
  8. EURODIAB ACE Study Group, Variations and trends in incidence of Childhood diabetes in Europe, Lancet 2000, 335: 873-876
  9. Rosenbloom, A.L., Joe, Jennie R., Young, Robert S., Winter William E., Emerging Epidemic of Tipe2 Diabetes in Youth, Diabetes Care ,1999, 22 :345-354
  10. Shaw JE, RA, Sicree, P.Z. Zimmet, Global Estimates The Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030, Diabetes Research and Clinical Practice, 2010, 87: 4-14
  11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, Global Prevalance of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, Diabetes Care, 2004, 27 (5):1047-1053
- ABI e CAVI em Doentes Diabéticos 2011 Cátia Andreia Alves Moreira: Universidade da Beira Interior 37

12. Observatório Nacional de Diabetes, Diabetes Factos e Números de 2009: relatório Anual do Observatório Nacional de Diabetes, Revista Portuguesa de Diabetes. Dezembro 2010, 5 (4):178-187
13. Haffner SM, Lethto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M., Mortality from coronary heart disease in subjects type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229-34
14. Kannel WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. Journal of the American Heart Association, Circulation 1979; 59:8-13
15. Bloomgarden ZT, MD, Cardiovascular disease and Diabetes, Diabetes Care, 2003, 26 (3):230-237
16. American Heart Association, A major Risk Factor for Cardiovascular Disease: a Joint Editorial Statement BY the American Diabetes Association; the National Heart, Lung, and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and the American Heart Association, Journal of the American Heart Association, Circulation 1999; 100:1132-1133
17. Kuller LH, National Diabetes Data Group. Stroke and Diabetes, IN Diabetes in America. Bethesda: National Institutes of Health/ National Institute of Diabetes/Digestive and Kidney diseases, 1995, 449-56
18. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, et al. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. J Am Coll Cardiol 1999;33(3):612-619.
19. Pequenas grandes questões sobre a Diabetes, Doce diabetes, Junho 2010 disponível em URL: <http://docediabetes.blogspot.com/2010/06/complicacoes-da-diabetes-complicacoes.html>
20. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL, et al. Sex differences in fasting glycemia as a risk factor for ischemic heart disease death. Am J Epidemiol 1991;133(6):565-576.
21. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al, the MILLIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial

ABI e CAVI em Doentes Diabéticos 2011 Cátia Andreia Alves Moreira: Universidade da Beira Interior 38 infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. American journal of cardiology.1989;14:49-57

22. Fox c., Coady S., Sorlie P., D`Agostino R., Pencina J.M., Vasan S. R., Meigs B. J., Levy D., Savage JP., Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus, journal of American Heart Association, circulation 2007; 115:1544-1550

23. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL et al, Harrison`s Principles of Internal Medicina, 18ª edição, New York, Mac Graw Hill Medical, 2008

24. Azevedo S, Victor EG, Oliveira DC, Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral, Revista Brasileira Clínica Medica, São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):520-6

25. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. 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(7):1588-1593.

26. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. Diabetologia 1998;41(7):784-790

27. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. N Engl J Med 1998;339(13):861-867

28. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287(19):2570-2581.

29. Pereira AH, Grüdtner MA, Boustany SM. Doenças do sistema arterial periférico. Medicina Ambulatorial 2004;76(76):744-750.

30. Murabito JM, D`Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96(1):44-49.

31. Lucia N, Doença Vascular e Diabetes, Jornal Vascular Brasileiro 2003, 2(1):49-60

32. Bell DSH, Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care*, 1994;17:213-219
- ABI e CAVI em Doentes Diabéticos 2011 Cátia Andreia Alves Moreira: Universidade da Beira Interior 39
33. Rubler S, Dlugash J, Yoceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A, New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis, *American Journal of Cardiology* 1972; 30 :595-602
34. Gross JL, Silveiro SP, Canani LH, Friedman R, Leitão CB, Azevedo MJ, Nefropatia diabética e doença cardíaca, *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(2):244-256
35. US Renal Data System. USRDS 1994 annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health/ National Institute of Diabetes/Digestive and Kidney diseases, 1994
36. Doenças cardiovasculares são responsáveis por 40% dos óbitos em Portugal, doenças cardiovasculares, Portal da Saúde, 2010 disponível em URL:<http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>
37. DeFronzo RA, Ferrannini E, Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care*, 1991;14(3):173-194.
38. Gross JL, Ferreira SRG, Oliveira JE. Glicémia pós-prandial. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica* 2003;47 (6):728-738
39. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes, *Diabetes Care* 2002; 25:1845-1850
40. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic Criteria, *Lancet* 1999; 354:617-621
41. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al, Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus, *Ann Int Med* 2004, 141(6):421-431
42. Boyne MS, Saudek CD. Effect of insulin therapy on macrovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (3s): C45-53

43. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C- reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-1373
44. Siqueira AFA, Abdalla, DSP, Ferreira SRG, LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica, *Arquivo Brasileiro Endocrinológico e Metabólico* 2006; 50:334-343
45. Grundy SM, Small LDL, Journal of the American Heart Association Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome, *Journal of the American Heart Association, circulation* 1997;95:1-4
46. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JJR, Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association, *Journal of the American Heart Association, Circulation* 1999;100:1134-1146
47. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al, on Behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of Systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-419
48. HOPE Study. Effects of ramipril on cardiovascular and outcomes in peoples with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluations Study Investigators. *Lancet* 2000; 355:253-259
49. Ajani UJ, Gaziano JM, Lutuf PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, et al, Alcohol consumption an risk of coronary heart disease by diabetes status, *Journal of the American Heart Association, circulation* 2000;102:500-505
50. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, Lakka TA, Valle TT, Nissinen A, et al, Occupational, Commuting, and Leisure-Time Physical Activity in Relation to Total and Cardiovascular Mortality Among Finnish Subjects With Type 2 Diabetes, *Journal of the American Heart Association, circulation* 2004;110:666-673
51. Karalliede J, Verbeti G, Microalbuminuria and cardiovascular risk, *American Journal Hipertenive*, 2004;17:986-993

52. Baumgartner I, Schainfeld R, Graziani L, Management of Peripheral Vascular Disease Annual Review of Medicine, Annual Reviews, a non profit scientific publisher, 2004 disponível em URL:  
[http://www.google.pt/imgres?imgurl=http://img.medscape.com/fullsize/migrated/438/768/ajgc438768.mcder.fig1.jpg&imgrefurl=http://www.medscape.com/viewarticle/438768\\_3&usq=\\_\\_H69wkT2f](http://www.google.pt/imgres?imgurl=http://img.medscape.com/fullsize/migrated/438/768/ajgc438768.mcder.fig1.jpg&imgrefurl=http://www.medscape.com/viewarticle/438768_3&usq=__H69wkT2f)
- ABI e CAVI em Doentes Diabéticos 2011 Cátia Andreia Alves Moreira: Universidade da Beira Interior 41
53. Allison MA, Macdermott MM, The Ankle-brachial Index, Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment, Morteza Naghavi MD, 2010, 15:211-221
54. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF, Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review, atherosclerosis, 2006, 189:61-69
55. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26:3333-41
56. Bortolotto LA, Avaliação da rigidez arterial na determinação do risco cardiovascular, Unidade de Hipertensão Instituto do Coração - HC - FMUSP, 2011
57. Lim HS, Lip GYH, Arterial Stiffness in diabetes and hypertension, Journal of Human hypertension, 2004, 18:467-468
58. J Sugawara<sup>1</sup>, K Hayashi<sup>1</sup>, T Yokoi, MY Cortez-Cooper<sup>2</sup>, AE DeVan<sup>2</sup>, MA Anton, H Tanaka, Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness?, Journal of Human Hypertension, 2005, 19: 401-406
59. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Konno TYMSS, Nitta S, Kuwayama T, Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI), Biomedicine & Pharmacology, 2004 58: S95-S95
60. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M, A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; Cardio-ankle vascular index (CAVI), Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2006, 13:101-107
61. Itabata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, Tatsumi K, Nakano Y, Furuta H, Nishi M, Tatsumi K, Nanjo K, cardio-ankle vascular index measures arterial wall



stiffness independent blood pressure. Diabetes research and clinical practice, 2008, 80: 265-270

62. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H, Cardio-ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis, circulation 2008, 72:598-604

63. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, Matsuoka H, Comparison of Atherosclerotic Indicators Between Cardio Ankle Vascular Index and Brachial Ankle Pulse Wave Velocity, Angiology, 2009, 60 (4): 468-476

ABI e CAVI em Doentes Diabéticos 2011 Cátia Andreia Alves Moreira: Universidade da Beira Interior 42

64. Uurutuya S, Kotani K, Taniguchi N, Yoshioka H, Kario K, Ishibashi S, Yamada T, Kawano M, Khurelbaatar N, Itoh K, Lkhagvasuren T, Comparative Study of Atherosclerotic Parameters in Mongolian and Japanese Patients with hypertension and Diabetes Mellitus

65. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, Copyright, 6ª edição, Editora Roca Ltda, 2003

66. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomyasu K, Akabame S, Nakano K, et al, Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus, Heart Vessels, 2011 Mar 11, Springer