

## NEUROPATIA VEGETATIVA EM PACIENTES COM TOLERÂNCIA DIMINUÍDA À GLICOSE

KARLA FREIRE REZENDE\*, AILTON MELO\*\*, JUDITH POUSADA\*\*,  
ZULMIRA FREIRE REZENDE\*, NORMA LÚCIA SANTOS\*, IRENIO GOMES\*\*

**RESUMO** - Com o objetivo de determinar se tolerância diminuída à glicose (TDG) está associada a neuropatia vegetativa realizamos estudo transversal de que participaram 44 pacientes com intolerância a glicose (Grupo 1) os quais foram comparados com 43 indivíduos controles apresentando teste de tolerância à glicose normal (Grupo 2). Os pacientes de ambos os grupos, após aceitarem participar da pesquisa, eram submetidos a anamnese, exames clínicos e laboratoriais e estudo da função vegetativa (intervalo QT, prova da arritmia sinusal, manobra de Valsalva e teste postural). Os pacientes com TDG apresentaram mais hipertensão arterial sistêmica, obesidade centrípeta, hiperglicemias de jejum e pós-prandiais e dislipidemias que os controles. O teste de arritmia sinusal estava alterado em 54,5% dos grupo 1 e em 32,5% do grupo 2. A manobra de Valsalva foi anormal em 34,1% no grupo 1 e em 7% dos controles ( $p=0,004$ ). A prova postural não foi diferente nos dois grupos. O comprometimento do sistema neurovegetativo foi mais frequente nos pacientes com TDG que nos controles. A maior frequência de fatores de risco para doença aterosclerótica cardiovascular e o concomitante comprometimento do sistema nervoso vegetativo nos pacientes com TDG podem ser os responsáveis pelas elevadas taxas de letalidade devida a vasculopatias observadas nessa população.

**PALAVRAS-CHAVES:** diabetes mellitus, neuropatia vegetativa, intolerância a glicose, neuropatia periférica.

### Autonomic neuropathy in patients with impaired glucose tolerance test

**ABSTRACT** - Impaired glucose tolerance (IGT) is a clinical situation characterized by mild hyperglycemia, which is estimated to afflict 7.8% of the Brazilian population. Diabetic neuropathy is the most common complication in diabetes mellitus and it is related to morbidity and lethality in this disease. The association between IGT and peripheral neuropathy is still a matter of great concern. *Purpose and Method:* In order to determine if IGT is associated with autonomic neuropathy a cross-sectional study in 44 patients with impaired glucose tolerance test (Group 1) was performed. The patients were compared to 43 control individuals (Group 2). Every patient in each group underwent anamnesis and standardized autonomic tests which consisted of heart frequency test, Valsalva maneuver, postural test and sinus arrhythmia. Routine hematologic exams as well as GTT were also made. *Results:* Patients in group 1 had more systemic arterial hypertension, centripetal obesity, fasting and post-feeding hyperglycemia and dyslipidemia when compared with group 2. When we analysed the autonomic tests, the sinus arrhythmia test was abnormal in 54.5% of the patients in group 1 and in 32.5% in group 2 ( $p=0.0039$ ) and the Valsalva maneuver was abnormal in 34.1% of group 1 and in 7% of group 2 ( $p=0.004$ ). The postural test was not different in both groups ( $p=0.334$ ). *Conclusion:* Our results show that the involvement of the autonomic nervous system was more frequent in patients with IGT when compared to controls. These findings can explain the increased lethality due to vasculopathies observed in this group of patients and also alert physicians to care for patients with impaired glucose tolerance test.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, impaired tolerance glucose, autonomic disorders, peripheral neuropathy.

A neuropatia diabética é a complicação crônica mais frequente do diabetes mellitus<sup>1</sup> podendo comprometer qualquer nervo, seja somático ou vegetativo. É responsável por considerável parcela

\*Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal de Sergipe (UFSE); \*\*Divisão de Neuroepidemiologia / Neuroinfetologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Aceite: 6-agosto-1997.

da alta morbidade e mortalidade presente nesses pacientes pois, além de causar dores muitas vezes intensas, proporciona o aparecimento de pés neuropáticos e insensíveis com grande risco de ulcerações, infecções e amputações. O comprometimento do sistema nervoso vegetativo causa lesões em vários órgãos internos, contribuindo de forma significativa para redução da qualidade de vida dos pacientes, acarretando também aumento da mortalidade pelo maior risco de morte súbita devido ao comprometimento da inervação cardíaca<sup>27</sup>. Em 1985, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reclassificou as diversas formas de alterações do metabolismo dos carboidratos, baseando-se em estudos prospectivos que associavam níveis glicêmicos durante a segunda hora do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) ao desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares, mais especificamente da retinopatia e nefropatia, sem fazer referência à neuropatia<sup>30</sup>. Valores maiores que 11,1 mmol/l (200mg%) estavam relacionados ao aparecimento destas complicações nos anos subsequentes<sup>26</sup> e os pacientes eram diagnosticados como portadores de diabetes mellitus. Pacientes com níveis limítrofes de glicemia na segunda hora do TTGO, isto é, que não atingissem os 11,1 mmol/l (200 mg%), foram classificados em um grupo distinto, não associado ao desenvolvimento das complicações anteriormente citadas, denominado de intolerância à glicose. A presença de neuropatia em pacientes com intolerância à glicose ainda é bastante discutida. Cederholm e cols.<sup>6</sup> em 1985 e Eriksson e col.<sup>9</sup> em 1994 procuraram alterações dos nervos somáticos e vegetativos em pacientes portadores de intolerância à glicose encontrando apenas disfunção autonômica.

Neste artigo, estudamos 44 pacientes portadores de intolerância à glicose (TDG) segundo os critérios da OMS através de provas de função vegetativa cardiovascular e comparamos os resultados com 43 indivíduos sem alteração no metabolismo dos carboidratos com o objetivo de saber se o grupo com TDG possuía mais neuropatia autonômica do que o grupo de comparação.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo seccional no qual comparamos a frequência de neuropatia vegetativa cardiovascular em indivíduos com e sem tolerância diminuída à glicose.

### *Pacientes*

Foram estudados 44 pessoas portadoras de TDG de acordo com os critérios da OMS<sup>30</sup>. Os pacientes que vinham consecutivamente para as consultas foram selecionados de forma aleatória no ambulatório de diabetes do Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal de Sergipe (UFSE), sendo divididos em três grupos de acordo com o tempo de intolerância à glicose: grupo 1 quando menor que 6 meses; grupo 2 quando entre 6 meses e 3 anos; e grupo 3 quando maior ou igual a 3 anos. Nos pacientes com intolerância à glicose há mais de 6 meses foi repetido o teste de tolerância à glicose oral para confirmar a permanência nesse estado.

Dentre os pacientes portadores de TDG, selecionamos, em um grupo especial, aqueles portadores das características da síndrome X de Reaven: hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e alteração na distribuição da gordura corpórea com predomínio da distribuição abdominal em relação à pélvica<sup>24</sup>.

O grupo de comparação foi composto de pacientes provenientes das consultas nos ambulatórios de obesidade e clínica médica da Faculdade de Medicina da UFSE, nos quais foram realizados testes de tolerância à glicose oral com resultados normais.

**Crítérios de inclusão:** idade entre 30 e 75 anos; ambos os sexos; qualquer raça; submetidos ou não a tratamento para o controle da intolerância à glicose.

**Crítérios de exclusão:** pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus no TTGO; menores que 30 anos e maiores que 75 anos; portadores de neuropatias de outras etiologias ou doença neurológica, hepática, hematológica, endócrina e renal concomitante; pacientes com ingesta de álcool > 50 g/dia; uso de medicações neurotóxicas ou que interfiram no metabolismo dos hidratos de carbono.

### *Avaliação dos pacientes*

Os pacientes foram submetidos a avaliação por questionário, exame clínico e exames laboratórios. O questionário incluía perguntas sobre tempo de doença, cumprimento de dieta e de atividade física, uso de

medicações, fumo e álcool; presença de enfermidades associadas, história de diabetes mellitus na família e de sintomas de neuropatia.

Foi verificado o peso utilizando-se balança antropométrica com escala de 100g. A altura foi medida por régua com escala centesimal, sendo anotado o centímetro superior. Foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) pela relação do peso pelo quadrado da altura e os paciente foram classificados de acordo com a literatura<sup>1</sup>. A distribuição da gordura corpórea foi avaliada pela medida da relação cintura-quadril: a mensuração da cintura foi realizada ao nível da cicatriz umbilical com o paciente em ortostase e respirando normalmente, e a medida do quadril ao nível da crista ilíaca<sup>17</sup>. Todos os dados antropométricos foram tomados pela mesma equipe de observadores.

Foi colhida amostra sanguínea para realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, glicemia em jejum, colesterol total, LDL e HDL colesterol, triglicérides, hemoglobina glicosilada, uréia, creatinina, T3 ou T4 e TSH.

#### *Testes de avaliação da função vegetativa cardiovascular*

Os testes cardiovasculares foram realizados utilizando-se aparelho de eletrocardiograma, os resultados padronizados na literatura<sup>15</sup>. Foi utilizada a derivação periférica DII na qual o mesmo observador, de forma cega, calculou através de régua os seguintes dados:

- 1) Razão cardíaca de repouso. Calculada após 20 minutos de repouso na posição supina, através de um traçado eletrocardiográfico.
- 2) Duração do intervalo Q-T.
- 3) Resposta da frequência cardíaca à respiração ritmada. Calculada a resposta a seis respirações profundas/min (5 segundos para cada movimento inspiratório e expiratório) registradas pelo traçado contínuo do eletrocardiograma nesse minuto. O intervalo R-R máximo e mínimo durante cada ciclo respiratório foi escolhido e convertido em batimentos por minuto. Um valor médio foi calculado para os 6 ciclos mensurados.
- 4) Resposta cardíaca à manobra de Valsalva. A manobra de Valsalva (expiração contra pressão de 40 mmHg por 15 segundos) foi realizada 3 vezes e, posteriormente, calculamos um valor médio para os intervalos: R-R mais longo após a manobra e mais curto durante o exercício. Após, era realizada a razão destes intervalos.
- 5) Variação da pressão arterial à ortostase. Foi mensurada utilizando-se esfigomanômetro e de acordo com o seguinte protocolo: após repouso na posição supina por mais 10 minutos mensuramos a pressão arterial sistólica; o paciente posteriormente ficava em posição ereta e a pressão arterial sistólica era tomada imediatamente e em cada intervalo de 1 minuto durante os 5 minutos seguintes. Foi escolhida a menor pressão arterial sistólica em posição ereta e calculada a diferença em relação ao repouso.

#### *Análise estatística*

As características clínicas e laboratoriais de cada grupo com distribuição normal foram comparadas utilizando-se o teste do X<sup>2</sup> e o teste t-student para variáveis qualitativas e quantitativas respectivamente. Os valores dos testes de função vegetativa que não obedecem a distribuição normal foram comparados utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os resultados dos testes cardiovasculares foram analisados de acordo com a presença de obesidade, das características da síndrome X e do tempo de intolerância à glicose. A análise estatística foi feita com a ajuda do pacote estatístico EPI-INFO 5.1. A associação entre variáveis foi considerada significante se  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Entre os 44 pacientes portadores de intolerância à glicose, 36 (81,8%) eram do sexo feminino e 8 (18,2%) do sexo masculino. A média de idade foi de 49,9 ( $\pm$  9,8) anos. Em relação ao tempo de diagnóstico da TDG, 25 (56,8%) tinham menos de 6 meses, 12 (27,3%) encontravam-se entre 6 meses e 3 anos e 7 (15,9%) mais que 3 anos.

O grupo de referência continha 43 pacientes, 39 (90,7%) mulheres e 4 (9,3%) homens, sendo a média de idade 48 ( $\pm$  10,8) anos. As principais características clínicas dos pacientes nos dois grupos estão discriminadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos dois grupos

Características	Grupos		p
	Normal	TDG	
Número	43	44	-
Sexo masculino	4 (9,3%)	8 (18,2%)	0,374
Média de idade (anos)	48 ( $\pm$ 10,8)	49,9 ( $\pm$ 9,8)	0,437
História familiar de diabetes mellitus	26 (60,5%)	27 (61,4%)	0,894
História de hipertensão arterial sistêmica	16 (38,1%)	30 (68,2%)	0,007
IMC médio (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ( $\pm$ 6,8)	31,7 ( $\pm$ 5,8)	0,516
Cintura (cm)	7,8 ( $\pm$ 14,7)	100,7 ( $\pm$ 14,5)	0,279
Quadril (cm)	109,3 ( $\pm$ 10,1)	107,2 ( $\pm$ 12,7)	0,251
Relação cintura- quadril	0,89 ( $\pm$ 0,09)	0,94 ( $\pm$ 0,07)	0,003
Pressão arterial sistólica (mmHg)	126,1 ( $\pm$ 17,6)	136,4 ( $\pm$ 21,0)	0,020
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,3 ( $\pm$ 8,5)	84,8 ( $\pm$ 11,0)	0,056

Dos pacientes com intolerância à glicose, 17 (38,6%) cumpriam dieta para controle glicêmico, enquanto 27 (61,4%) não faziam qualquer tipo de tratamento para TDG. Quando analisamos os antecedentes dos portadores de TDG, 27 (61,4%) pacientes apresentavam história familiar de diabetes, sendo 24 (88,9%) de primeiro grau. Dos controles 26 (60,5%) tinham familiares com diabetes, sendo 19 (73%) de primeiro grau. Dos pacientes intolerantes à glicose, 30 (68,2%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 4 (9,1%) dislipidemia. Entre os controles, 16 pacientes (38,1%) apresentavam hipertensão arterial e 1 (2,4%) referia apnéia do sono. Quando questionados sobre atividade física 10 (22,8%) pacientes com TDG eram sedentários, 21 (47,7%) tinham atividade física leve, 11 (25 %) moderada e 2 (4,5%) intensa. Dos controles, 8 (18,6%) eram sedentários, 30 (69,8%) tinham atividade física leve, 5 (11,6%) tinham atividade moderada e nenhum praticava exercícios físicos de forma acentuada.

O índice de massa corpórea médio nos paciente com TDG foi 31,8 ( $\pm$  5,78). Cinco pacientes apresentavam-se com IMC normal, 13 apresentavam excesso de peso e 26 eram obesos, sendo 5 deles obesos mórbidos. No grupo de referência o IMC médio foi 31,3 ( $\pm$  3), 9 pacientes apresentavam índice de massa corpórea normal, 10 tinham excesso de peso e 24 obesidade, sendo 4 obesos mórbidos.

Nas dosagens laboratoriais realizadas, os pacientes com TDG apresentavam maiores níveis de glicemia de jejum ( $p=0,005$ ), elevada glicemia na segunda hora do TTGO ( $p=0,001$ ), aumento do colesterol total ( $p=0,004$ ) e triglicerídeos ( $p=0,001$ ) (Tabela 2).

A média da frequência cardíaca nos pacientes com intolerância à glicose foi 75,1 bpm ( $\pm$ 10,8) e de 73,1 ( $\pm$ 11,0) no grupo de indivíduos normais ( $p=0,578$ ). O intervalo Q-T médio foi maior nos indivíduos intolerantes à glicose ( $0,31\pm 0,03$ ) que nos pacientes controles ( $0,29\pm 0,01$ ) ( $p=0,003$ ). A Tabela 3 mostra os resultados médios das provas cardiovasculares e os percentuais de testes considerados limítrofes ou anormais nos grupos estudados. A prova da arritmia sinusal estava alterada em 24 (54,5%) pacientes com TDG e em 14 (32,5%) dos controles ( $p=0,05$ ). A manobra de Valsalva foi anormal em 34,1% dos pacientes com TDG e em 7,0% dos controles ( $p=0,004$ ). A prova postural não foi diferente nos dois grupos ( $p=0,334$ ).

Tabela 2. Resultados das dosagens laboratoriais nos grupos.

Dosagens	Grupos		p
	Normal	TDG	
Glicemia de jejum (mg/dl)	92, 2 ( $\pm 10, 5$ )	100, 3 ( $\pm 14, 3$ )	0,005
Glicemia na 2ª hora do TTGO (mg/dl)	102, 8 ( $\pm 17, 4$ )	163, 5 ( $\pm 15, 9$ )	0,001
Hemoglobina glicosilada (g%)	6, 8 ( $\pm 1, 2$ )	7, 0 ( $\pm 1, 05$ )	0,496
Colesterol total (mg/dl)	205, 6 ( $\pm 37, 6$ )	225, 0 ( $\pm 30, 1$ )	0,004
LDL-col (mg/dl)	133, 1 ( $\pm 33, 6$ )	143, 2 ( $\pm 29, 6$ )	0,099
HDL-col (mg/dl)	49, 9 ( $\pm 11, 9$ )	47, 0 ( $\pm 11, 6$ )	0,671
Triglicérides (mg/dl)	112, 2 ( $\pm 61, 6$ )	155, 2 ( $\pm 72, 5$ )	0,001

Tabela 3. Médias e percentuais de provas alteradas nos grupos.

Grupos	Arritmia sinusal		M. de Valsalva		Prova postural	
	Média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	Média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	Média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas
1 (Normal)	18,8 ( $\pm 9,5$ )	32, 5%	1,49 ( $\pm 0,26$ )	7, 0%	16,0 ( $\pm 9,8$ )	14, 0%
2 (TDG)	14,3 ( $\pm 6,0$ )	54, 5%	1,4 ( $\pm 0,26$ )	34, 1%	16,1 ( $\pm 12,7$ )	20, 5%
p	0,05	0,039	0,05	0,004	0,666	0,239

Tabela 4. Médias e percentuais de provas alteradas de acordo com o tempo de TDG.

Tempo	N	Arritmia sinusal		Manobra de Valsalva		Prova postural	
		média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas
> 6 meses	19	12,8 ( $\pm 5,8$ )	12 (63,2%)	1,33 ( $\pm 0,26$ )	9 (47,4%)	18,4 ( $\pm 13,2$ )	10 (52,6%)
≤ 6 meses	25	15, 4 ( $\pm 6,0$ )	12 (48%)	1, 44 ( $\pm 0,25$ )	6 (24%)	14, 4 ( $\pm 12,1$ )	9 (36%)
p		0,214	0,487	0,090	0,194	0,242	0,598

Tabela 5. Frequência cardíaca média, intervalo Q-T médio e resultado das provas cardíacas nos portadores de síndrome X.

Intervalo QT	Arritmia sinusal		Manobra de Valsalva		Prova postural	
	média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas	média ( $\pm dp$ )	% provas alteradas
0,29 ( $\pm 0,01$ )	12,4 ( $\pm 4,9$ )	5 (83,3%)	1, 21 ( $\pm 0,17$ )	4 (66,6%)	27 ( $\pm 13, 8$ )	4 (66,6%)

Quando analisamos os pacientes intolerantes à glicose pelo tempo de doença, não encontramos maior frequência de provas alteradas no grupo de maior tempo de intolerância à glicose (Tabela 4).

Seis pacientes com TDG apresentavam características clínicas compatíveis com a síndrome X de Reaven. Nestes pacientes encontramos altas taxas de comprometimento vegetativo (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

No Brasil 7,6% e 7,8% da população têm diabetes mellitus e intolerância à glicose respectivamente<sup>18</sup>. Em um país com população estimada de 146 milhões de habitantes<sup>14</sup> estes índices correspondem a aproximadamente 22 milhões de pessoas diabéticas ou em risco iminente de tornarem-se a curto prazo.

Nosso estudo avaliou pacientes com TDG analisando as características clínicas, laboratoriais e as provas cardiovasculares desta população, comparando os resultados com os de pacientes metabolicamente normais. Na avaliação clínica não houve diferença de sexos entre os dois grupos, e a média de idade, a história familiar de diabetes e o índice de massa corpórea foram semelhantes, sendo as médias nos dois grupos enquadradas dentro dos níveis condizentes com obesidade como descrito na literatura<sup>1</sup>. Sabe-se que a obesidade aumenta a resistência periférica à insulina, seja devido à diminuição na captação periférica da glicose<sup>12,21</sup> ou a menor supressão na produção hepática de glicose durante o jejum<sup>21</sup>. Por que só alguns pacientes desenvolveram TDG e outros não, já que a obesidade foi comum aos dois grupos, ainda é motivo de discussão. Uma explicação seria pela tendência genética de não sustentar a hiperinsulinemia necessária à manutenção do estado de tolerância normal. Quando analisamos apenas os parentes de primeiro grau encontramos maior frequência de história familiar no grupo de pacientes com TDG. De certo que esta é uma forma bastante subjetiva de avaliar esta relação porém, como o gen diabetogênico para o diabetes não insulino-dependente ainda não foi determinado, é uma maneira plausível. Recentemente, Stewart e col. encontraram características de síndrome X mais frequentemente em parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID) que em controles não diabéticos<sup>25</sup>. Outra alternativa para esta resposta pode ser o estudo de Ohlson e col.<sup>20</sup>, no qual 792 pacientes do sexo masculino foram acompanhados ao longo de 31 anos e os fatores de risco para desenvolver diabetes avaliados. Neste estudo não só o grau de obesidade, mas principalmente a distribuição da gordura corpórea com aumento da relação cintura-quadril foi importante como fator de risco para diabetes. No nosso estudo houve maior relação cintura-quadril nos pacientes com intolerância à glicose e, além de aumentar o risco de TDG e de diabetes, este índice parece predizer maior probabilidade de eventos cardiovasculares.

Na avaliação laboratorial, a glicemia de jejum foi significativamente maior em pacientes com TDG e não encontramos diferenças estatisticamente significantes em relação à hemoglobina glicosilada entre os dois grupos.

As alterações lipídicas foram evidentes nos pacientes com TDG. Além de níveis mais elevados de colesterol total e de triglicérides, houve maiores níveis de LDL-colesterol e menores de HDL-colesterol (não significantes). Este estudo concorda em parte com o de Capaldo e cols. que encontraram níveis elevados de triglicérides, mas não de colesterol total, HDL e de LDL-colesterol<sup>5</sup>. A dislipidemia na TDG possui íntima relação com a hiperinsulinemia decorrente do estado de resistência periférica à insulina. Em pessoas com a sensibilidade insulínica normal, a insulina é um potente inibidor da síntese de VLDL porém, ao desenvolver-se a resistência insulínica, existe perda da ação supressiva da insulina com consequente hipertrigliceridemia, achado mais frequente nos distúrbios do metabolismo da glicose<sup>28</sup>. Outra alteração relatada na literatura é que os níveis de LDL apesar de não estarem necessariamente elevados, sua composição estaria alterada, aumentando o poder aterogênico das partículas<sup>23</sup>. Recentemente alguns autores sugeriram que os níveis persistentemente elevados de ácidos graxos poderiam inibir a captação da glicose dependente de insulina tanto em pessoas normais como em pacientes diabéticos. Dois mecanismos foram propostos para explicar estas alterações: 1) inibição do transporte ou da fosforilação da glicose e 2) diminuição na atividade da glicogênio sintetase pelo excesso de gordura no sangue aumentando a glicose-6-fosfato intracelular<sup>3</sup>. Essa nova idéia propõe que a elevação dos ácidos graxos livres plasmáticos decorrente da resistência à insulina exerce papel importante na perpetuação do processo, favorecendo o desenvolvimento da intolerância à glicose ou do diabetes franco.

A resistência insulínica e a consequente hiperinsulinemia estão envolvidas na gênese da hipertensão arterial, da dislipidemia, da obesidade abdominal, fatores de riscos para doença aterosclerótica coronariana. Hiperinsulinemia pode ser um fator central na etiologia destes fatores, desempenhando papel principal nas medidas de prevenção primária<sup>21</sup>. Em 1988 Reaven sugere a comunhão destes fatores e propõe uma nova síndrome denominada síndrome X, na qual a resistência à insulina é o evento primário e a hiperinsulinemia, a intolerância à glicose, a hipertensão arterial, o aumento da relação cintura-quadril e a hipertrigliceridemia são consequência deste estado e agem conjuntamente aumentando a chance dos pacientes enquadrados de serem acometidos por algum evento cardiovascular<sup>24</sup>. A literatura verifica maiores níveis de insulinemia em pacientes portadores de doença aterosclerótica coronariana que em controles<sup>11</sup>, e há maior probabilidade de morte súbita nestes pacientes<sup>7</sup>.

É certo que os pacientes com diabetes desenvolvem neuropatia vegetativa no curso da doença e que o risco aumenta quanto maiores forem os níveis glicêmicos e o tempo de doença<sup>27</sup>. Neste estudo avaliamos pacientes apenas com intolerância à glicose e pesquisamos a presença de neuropatia através das provas cardiovasculares. Estas provas são não invasivas, rápidas, reprodutíveis e têm boa sensibilidade na detecção das disfunções vegetativas cardiovasculares. Em geral, quando consideramos as provas de avaliação do sistema nervoso autônomo cardiovascular, gostaríamos de ter análises distintas do sistema nervoso simpático e parassimpático. O teste parassimpático mais utilizado é a prova da arritmia sinusal, descrita inicialmente por Wheeler e Watkins<sup>29</sup> e aperfeiçoada por Ewing e col.<sup>10</sup>. A análise da variabilidade cardíaca (arritmia sinusal) pode ser avaliada pela prova da arritmia sinusal, pela manobra de Valsalva e pelo teste postural. Quando analisamos a arritmia sinusal houve diferença significativa no número de provas consideradas anormais ( $p=0,039$ ) em relação ao grupo de comparação; estes dados corroboram os de Cederhom e col.<sup>6</sup> que encontram menor razão R-R em pacientes com TDG. Em 1994, Eriksson e col.<sup>9</sup> avaliaram 51 pacientes com história prévia de TDG encontrando 29% de provas alteradas.

A função simpática é mais difícil de ser determinada isoladamente e algumas técnicas já foram descritas, dentre elas as provas vasomotoras<sup>13</sup>, embora ainda não estejam amplamente difundidas. A manobra de Valsalva é um teste bastante complexo, avaliando tanto a sensibilidade do barorreceptor, quanto a função cardíaca, e a responsividade das vias simpáticas e parassimpáticas. Este teste foi mais anormal nos nossos pacientes com TDG ( $p=0,004$ ) que nos controles, e esta foi a primeira vez que pacientes com TDG foram submetidos a esta prova. Os testes posturais têm grande variabilidade<sup>22</sup> e desta forma requerem grandes perdas de função nervosa para se alterarem. Esta prova não foi diferente nos dois grupos ( $p=0,334$ ).

Um fator de confusão que deve ser avaliado de forma cuidadosa é a obesidade. É sabido que o aumento do índice de massa corpórea está associado com maior letalidade a longo prazo<sup>19</sup>, ondas Q anormais e macrovasculopatia<sup>28</sup>, porém até que ponto a obesidade pode contribuir para o desenvolvimento de neuropatia ainda está por ser estabelecido<sup>2</sup>.

No nosso estudo a obesidade estava presente na maioria dos pacientes com TDG, já que faz parte da própria fisiopatologia da intolerância à glicose. Uma forma de minimizar sua influência nos resultados foi procurar controles que exibissem as mesmas características físicas que os nossos pacientes, tornando as populações homogêneas em relação ao IMC ( $p=0,516$ ) e portanto anulando o efeito de confusão desta variável.

Quando analisamos separadamente os 6 pacientes portadores das características da síndrome X, encontramos elevadas taxas de provas anormais (83,3% na arritmia sinusal, 66,6% na manobra de Valsalva e 66% na prova postural), podendo ser fator contributivo às elevadas taxas de mortalidade observadas nesta população<sup>7</sup>.

Como a neuropatia vegetativa pode piorar o prognóstico dos pacientes portadores de TDG ainda é assunto para discussão e vários autores têm demonstrado que os pacientes portadores de

diabetes mellitus sofrem infarto agudo do miocárdio indolor<sup>16</sup>, o que leva à negligência ao atendimento destes pacientes infartados complicando a evolução e o prognóstico dos casos.

Há alguns anos os médicos diagnosticavam os pacientes diabéticos não insulino-dependentes em fase bastante tardia na qual as complicações crônicas do diabetes já existiam. A resistência periférica e a hiperinsulinemia precedem o aparecimento do DMNID e, atualmente, com a disponibilidade das técnicas laboratoriais, conseguimos identificar os casos em risco de desenvolverem diabetes e agir precocemente com o objetivo de evitar que esses pacientes tomem-se diabéticos. Bourn e col.<sup>4</sup> acompanhando pacientes com TDG submetidos a mudança nos hábitos alimentares e a programas de atividade física conseguiram melhorar as respostas à sobrecarga de glicose e conseqüentemente a persistência no estado de TDG ou a progressão para o diabetes.

Este estudo avaliando pacientes portadores de intolerância à glicose encontrou taxas de envolvimento do sistema nervoso autônomo significativamente maiores que em pessoas não diabéticas e este dado vai de encontro ao boletim da OMS de 1985<sup>30</sup> que caracteriza a classe de intolerantes à glicose como fora de risco ao desenvolvimento de complicações crônicas microvasculares características do diabetes mellitus franco.

Os nossos pacientes com TDG apresentaram significativamente mais hipertensão arterial, maior distribuição centrípeta da gordura corpórea, mais dislipidemias, maiores intervalos Q-T e mais provas autonômicas cardíacas anormais que os controles normais. Provavelmente, se não forem corrigidos estes fatores, sucumbirão mais que os controles em decorrência de doença cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Ashwell M. Obesity in men and women. *Internat J Obesity* 1994;18(Suppl 1):s1-s7.
2. Bergström B, Lilja B, Österlin S, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus: possible influence of obesity. *J Internal Med* 1990;227:57-63.
3. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:394-395.
4. Bourn MD, Mann JJ, McSkimming JB, Waldron AM, Wishart DJ. Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994;17:1311-1319.
5. Capaldo B, Tutino L, Patti L, Vaccaro O, Rivellese A, Riccardi G. Lipoprotein composition in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1983;6:575-578.
6. Cederholm J, Fagius J, Wibell L. Peripheral and autonomic nerve function in glucose intolerance. *Diabetes & Metabolism* 1985;11:87-91.
7. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591-2595.
8. Dyck JP. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle & Nerve* 1988;21:21-32.
9. Eriksson KF, Nilsson H, Lindgärde F, Österlin S, Dahlin LB, Lilja B, Rosén J, Sundkvist G. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabetic Med* 1994;11:279-285.
10. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981;24:183-185.
11. Fujiwara R, Kutsumi Y, Hayashi T, Nishio H, Koshino Y, Shimada Y, Nakai T, Miyabo S. Relation of angiographically defined coronary artery disease and plasma concentration of insulin, lipid, and apolipoprotein in normolipidemic subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;75:122-126.
12. Groop LC, Sarolanta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:96-107.
13. Hartwig MS, Cardoso SS, Hathaway DK, Gaber AO. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care* 1994;17:1433-1440.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo populacional do Brasil: dados demográficos. Rio de Janeiro, 1991:1-209.
15. Jadzinsky MN. El espectro clínico de la neuropatía diabética. In Rull JA, Zorrilla E, Jadzinsk MN, Santiago JV (eds). *Diabetes mellitus: complicaciones crónicas*. México: Nueva Editorial Interamericana, 1992.
16. Kannel BW, Abbot R. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction (an update on the Framingham study). *N Engl J Med* 1984;311:1144-1147.
17. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-1404.
18. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15:1509-1516.



19. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema C J, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:1350-1355.
20. Ohlson OL, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1995;34:1055-1058.
21. Parriello G, Misericordia P, Volpi E, Pampanelli S, Santeusano F, Brunetti P, Bolli BG. Contribution of obesity to insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2464-2469.
22. Pfeifer MA, Peterson H. Cardiovascular autonomic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, Winegrad AI, Porte D Jr. (eds). *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1987:12.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1596-1607.
24. Reaven GM, Chen I, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993;92:141-146.
25. Stewart WM, Humphriss BD, Berrish ST, Barriocanal AL, Trajano RL, Albert MMGK, Walker M. Features of syndrome x in first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:1020-1022.
26. Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE. Why use the oral glucose tolerance test? *Diabetes Care* 1995;18:1045-1049.
27. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Luizzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926-1975.
28. West KM, Ahuja MMS, Bennet PH, Czyzyk A, Mateo de Acosta O, Fuller JH, Grab B, Grabauskas V, Jarrett J, Kosaka K, Keen H, Krolewski AS, Miki E, Schliack V, Teuscher A, Watkins PJ, Stober JA. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983;6:361-369.
29. Wheeler T., Watkins J.P. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973;4:584-586.
30. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: third report (Technical Report Series N° 727). Geneva: WHO, 1985.