

Relevância de Lesões em Órgãos-Alvo como Preditores de Mortalidade em Pacientes com Diabetes

Relevance of Target-Organ Lesions as Predictors of Mortality in Patients with Diabetes Mellitus

Henrique Tria Bianco¹, Maria Cristina Izar¹, Henrique Andrade Fonseca¹, Rui Manuel Póvoa¹, José Francisco Saraiva², Adriana Forti³, Paulo Cesar B. V. Jardim⁴, Luis Introcaso⁵, Juan Yugar-Toledo⁶, Hermes Tóros Xavier^{7,9}, André Arpad Faludi⁸, Francisco A. H. Fonseca¹

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)¹, São Paulo, SP; Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)², Campinas, SP; Centro de Diabetes e Hipertensão de Fortaleza³, Fortaleza, CE; Universidade Federal de Goiânia⁴, Goiânia, GO; Centro de Investigação Clínica de Brasília⁵, Brasília, DF; Escola de Medicina de São José do Rio Preto⁶, São José do Rio Preto, SP; Centro de Investigação Clínica de Santos⁷, Santos, SP; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia⁸, São Paulo, SP; Universidade de São Paulo (USP)⁹, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Pacientes com diabetes apresentam-se em extrato de maior risco para eventos cardiovasculares fatais.

Objetivo: Avaliar os principais preditores associados às taxas de mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2.

Métodos: Estudo de coorte composto por 323 indivíduos com diabetes *mellitus* do tipo 2, de várias regiões do Brasil, acompanhados em longo prazo. Dados clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos foram obtidos no período basal e aplicados no modelo Cox de regressão, para examinar a associação dessas variáveis com as taxas de mortalidade e determinação de *hazard ratio* (HR) e intervalo de confiança (IC).

Resultados: Após 9,2 anos (mediana) de seguimento, 33 pacientes morreram (sendo 17 por causas cardiovasculares). A mortalidade cardiovascular foi associada a gênero masculino, tabagismo, infarto do miocárdio prévio, intervalo QTc longo, hipertrofia ventricular esquerda e taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/min. Esses biomarcadores, além da obesidade, também foram preditores para mortalidade total. Após ajustes para idade e gênero, a mortalidade cardiovascular, manteve-se associada a tabagismo (HR = 3,8; IC 95% 1,3-11,8; p = 0,019), infarto prévio do miocárdio (HR = 8,5; IC 95% 1,8-39,9; p = 0,007), TFG < 60 mL/min (HR = 9,5; IC 95% 2,7-33,7; p = 0,001), intervalo QTc longo (HR = 5,1; IC 95% 1,7-15,2; p = 0,004), hipertrofia ventricular esquerda (HR = 3,5; IC 95% 1,3-9,7; p = 0,002). A mortalidade total foi associada com obesidade (HR = 2,3; IC 95% 1,1-5,1; p = 0,030), tabagismo (HR = 2,5; IC 95% 1,0-6,1; p = 0,046), infarto prévio do miocárdio (HR = 3,1; 95% CI 1,4-6,1; p = 0,005) e intervalo QTc longo (HR = 3,1; 95% CI 1,4-6,1; p = 0,017).

Conclusões: Biomarcadores de simples mensuração, particularmente os que traduzem lesões de órgãos-alvo, foram preditores de mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):272-281)

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* Tipo 2 / mortalidade; Epidemiologia; Diabetes *Mellitus* Tipo 2 / complicações.

Abstract

Background: Patients with diabetes are in extract higher risk for fatal cardiovascular events.

Objective: To evaluate major predictors of mortality in subjects with type 2 diabetes.

Methods: A cohort of 323 individuals with type 2 diabetes from several regions of Brazil was followed for a long period. Baseline electrocardiograms, clinical and laboratory data obtained were used to determine hazard ratios (HR) and confidence interval (CI) related to cardiovascular and total mortality.

Results: After 9.2 years of follow-up (median), 33 subjects died (17 from cardiovascular causes). Cardiovascular mortality was associated with male gender; smoking; prior myocardial infarction; long QTc interval; left ventricular hypertrophy; and eGFR <60 mL/min. These factors, in addition to obesity, were predictors of total mortality. Cardiovascular mortality was adjusted for age and gender, but remained associated with: smoking (HR = 3.8; 95% CI 1.3-11.8; p = 0.019); prior myocardial infarction (HR = 8.5; 95% CI 1.8-39.9; p = 0.007); eGFR < 60 mL/min (HR = 9.5; 95% CI 2.7-33.7; p = 0.001); long QTc interval (HR = 5.1; 95% CI 1.7-15.2; p = 0.004); and left ventricular hypertrophy (HR = 3.5; 95% CI 1.3-9.7; p = 0.002). Total mortality was associated with obesity (HR = 2.3; 95% CI 1.1-5.1; p = 0.030); smoking (HR = 2.5; 95% CI 1.0-6.1; p = 0.046); prior myocardial infarction (HR = 3.1; 95% CI 1.4-6.1; p = 0.005), and long QTc interval (HR = 3.1; 95% CI 1.4-6.1; p = 0.017).

Conclusions: Biomarkers of simple measurement, particularly those related to target-organ lesions, were predictors of mortality in subjects with type 2 diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(4):272-281)

Keywords: Diabetes *Mellitus*, Type 2 / mortality; Epidemiology; Diabetes *Mellitus*, Type 2 / complications.

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

Correspondência: Henrique Tria Bianco •

Rua Pedro de Toledo, 276, Vila Clementino. CEP 04039-030, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 24/12/13, revisado em 05/05/14, aceito em 09/05/14.

DOI: 10.5935/abc.20140112

Introdução

As manifestações clínicas da aterosclerose são substancialmente mais prevalentes em pacientes com diabetes *mellitus*¹. Nesses pacientes, a sobrevida livre de eventos cardiovasculares é bastante reduzida, levando a uma prematura perda da capacidade para o trabalho em indivíduos de meia-idade e incapacidade para uma vida mais ativa entre os idosos. Entretanto, embora associados a maior taxa de eventos, os tradicionais fatores de risco para a doença coronariana, como a hipertensão arterial, o tabagismo e a elevação do colesterol, explicam apenas parte do excesso de risco cardiovascular presente nessa população.

A Organização Mundial da Saúde estimou, em 1985, haver 30 milhões de adultos com diabetes no mundo, com projeções para 300 milhões em 2030 e grande impacto socioeconômico, sobretudo nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a força epidemiológica parece ter maior intensidade². Grande parte desses indivíduos (quatro em cada cinco pessoas) vive em países de baixa renda, conforme relatório da International Diabetes Federation de 2012³. O Brasil ocupa atualmente a incômoda quarta posição entre os países com maior prevalência, com aproximadamente 13,4 milhões de pessoas afetadas, o correspondente à taxa de 6,5% da população adulta.

No início do século XXI, no que se refere à mortalidade, foi atribuída a taxa de 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, referendando essa doença como a quinta principal causa de morte, com estimativa de que, em todo o mundo, cerca de 4,6 milhões de adultos morreram por essa causa em 2011, representando 8,2% da mortalidade global⁴.

No Brasil estima-se que o diabetes esteja subnotificado nos certificados de óbito, provavelmente em razão de os indivíduos afetados, na maioria das vezes, morrerem em virtude de complicações isquêmicas ou por doença renal, e não em consequência de agravos metabólicos diretos do diabetes, como a cetoacidose ou a hipoglicemia.

Pacientes com diabetes apresentam comorbidades, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, que contribuem para o agravamento do risco cardiovascular, apontando para a taxa de 40% de hipertensão arterial no diagnóstico do diabetes⁵. As orientações emanadas de várias diretrizes aconselham metas lipídicas rigorosas, considerando essa população sob maior risco^{6,7}.

Assim, nosso estudo teve como objetivo examinar os principais preditores de mortalidade em pacientes com diabetes *mellitus*.

Métodos

A população de estudo

O estudo incluiu pacientes com diabetes tipo 2, de acordo com a definição da American Diabetes Association (ADA)⁸. Os pacientes foram incluídos com base no diagnóstico estabelecido de infarto do miocárdio prévio, mas clinicamente estáveis na condição basal (1/3 da amostra) ou sem diagnóstico de infarto do miocárdio prévio e também sem nenhuma evidência de outras manifestações clínicas prévias

da aterosclerose, como acidente vascular cerebral, doença vascular obstrutiva periférica ou outras manifestações da doença coronariana (2/3 dos pacientes). Esses pacientes eram procedentes de 10 centros de pesquisa distribuídos em nove cidades das regiões Norte (Belém-PA); Sul (Curitiba-PR); Sudeste (São Paulo, Santos, Campinas e São José do Rio Preto); Centro-Oeste (Goiás) e Nordeste (Fortaleza-CE). Esses pacientes foram consecutivamente incluídos no estudo. Excluíram-se pacientes com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou programação de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica.

Dos sujeitos inicialmente incluídos em 10 centros de pesquisa, os dados completos de 323 indivíduos foram obtidos até o final do estudo, após período de seguimento mediano de 9,2 anos, e foram usados no presente estudo. As características desses indivíduos eram semelhantes às da coorte inicial, com exceção do índice de massa corporal, glicemia de jejum e HDL-C.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética central e locais, sendo que a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida de todos os participantes ou de seus representantes legais.

Nos dados coletados na visita inicial incluímos história clínica, exame físico, eletrocardiograma de repouso de 12 derivações (ECG) e amostras de sangue em jejum de 12 horas. Os desfechos foram anualmente relatados durante o seguimento. No caso de morte ou na impossibilidade de o paciente comparecer ao centro de pesquisa, um membro da família era contatado. Somente foram relatadas como mortalidade de origem cardiovascular as mortes claramente confirmadas pelos registros hospitalares ou testemunhadas como atribuídas a causas cardiovasculares ou acidente vascular cerebral. Os desfechos do estudo foram julgados por dois investigadores experientes. Os desfechos primários analisados foram a mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Nos desfechos secundários foram incluídos os eventos cardiovasculares fatais e não fatais (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou revascularização miocárdica).

Avaliação laboratorial

As análises laboratoriais foram realizadas em amostras obtidas no período basal e utilizadas após acondicionamento adequado em *bio-freezer* sob temperatura ultrabaixa (-80°C), sendo mensuradas no laboratório central do Hospital da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

A glicemia foi dosada em soro por método enzimático colorimétrico, após jejum de 12 horas, em mg/dL. Foram analisados os componentes do perfil lipídico por método enzimático colorimétrico, em soro, para o colesterol total, HDL-C, VLDL e triglicérides em mg/dL. O LDL-C foi estimado pela equação de Friedewald, para valores de triglicérides < 400 mg/dL⁹. A análise da proteína C reativa ultrasensível (PCRus) foi realizada pelo método de imunoturbidimetria (Vitros® 5600, Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson) em mg/L. A análise da homocisteína foi realizada por método de cinética de dois pontos (Fusion®, diagnóstico clínico) e expressa em micromol/L. A análise da troponina I (ultrasensível) foi realizada por método de imunoenção

(quimioluminescência) e expressa em ng/mL (Vitros® 5600, Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson). A creatinina sérica foi analisada por cinética colorimétrica (Opera, Bayer®) e expressa em mg/dL.

A taxa de filtração glomerular foi estimada (*estimated Glomerular Filtration Rate* eGFR) utilizando-se três equações distintas Cockcroft-Gault¹⁰, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)¹¹ e *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹² e expressa em mL/min por 1,73 m². As fórmulas da MDRD e da CKD-EPI foram utilizadas pela suposição de grande miscigenação da população brasileira, tendo ciência da incorporação do componente racial nessas equações.

Pacientes com taxas de filtração glomerular ≥ 90 mL/min por 1,73 m² ou entre 60-89 mL/min por 1,73 m² eram considerados normais ou tendo discreta redução da função renal, respectivamente. Doença renal crônica era definida como eGFR ≤ 60 mL/min por 1,73 m², sendo os pacientes classificados como de moderada redução da função renal (estágio III) se a eGFR estivesse entre 30-59 mL/min por 1,73 m² e graves (estágio IV) se a eGFR estivesse 30 mL/min por 1,73 m². Taxas 15 mL/min por 1,73 m² foram consideradas como falência renal, segundo documento da National Kidney Foundation¹³.

Variáveis eletrocardiográficas

Os ECG de repouso de 12 derivações foram realizados em aparelhos certificados e calibrados para 1,0 mV/cm, com o paciente em posição supina, na velocidade-padrão de 25 mm/s e interpretados por cardiologistas experientados, que desconheciam as características basais e os desfechos dos participantes. Foram quantificados o eixo e a duração dos complexos QRS, a amplitude das ondas R nas derivações D₁, aVL, V₅ e V₆, a amplitude das ondas S em V₁, V₂ e V₃, o padrão *strain*, bem como a maior amplitude das ondas R e S nas derivações do plano horizontal. O padrão *strain* é definido como depressão convexa do segmento S-T e com inversão assimétrica das ondas T (oposta aos complexos QRS) nas derivações V₅ e V₆.

A fórmula de Bazett foi utilizada para corrigir o intervalo QT, mensurado em milissegundos (ms), a partir do início da onda Q até o fim da onda T utilizando-se a seguinte equação: $QTc = QT/RR^{1/2}$ ¹⁴.

A pontuação pelo escore de Perugia foi utilizada para a avaliação de hipertrofia ventricular, conforme determinado pela presença de um ou mais dos seguintes achados: critérios de Cornell, considerando-se valores ≥ 20 e 24 mm como limites para as mulheres e homens, respectivamente; pontuação de Romhilt-Estes; presença do padrão *strain*¹⁵.

Análise estatística

Os dados são apresentados como médias e desvio-padrão para as variáveis de distribuição normal ou como medianas e intervalos interquartis para as variáveis quantitativas de distribuição não normal. As variáveis categóricas foram expressas como número (n) e percentual (%); variáveis contínuas foram comparadas por análise de variâncias para dados repetidos, seguidas por teste de contraste de

Tukey-Kramer, quando apropriado. Variáveis de distribuição não gaussiana foram comparadas por teste de Wilcoxon.

As análises de regressões lógicas foram efetuadas para todas as potenciais variáveis preditoras de interesse, com os valores apresentados em razão de risco *hazard ratios* (HR) dentro do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e apresentadas graficamente nas curvas de Kaplan-Meier. Os preditores em potencial eram alocados simultaneamente, e a regressão Cox foi realizada para as significantes. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. Na análise multivariada para os desfechos mortalidade cardiovascular e total, foram realizados ajustes para idade e gênero para as variáveis significantes na análise univariada. Todos os testes foram realizados utilizando-se o programa do pacote estatístico (SPSS) versão 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, Estados Unidos).

Resultados

Demografia e características da população no período basal

Os dados foram coletados entre março de 2001 e dezembro de 2011, com mediana de seguimento de 9,2 anos. A idade média dos participantes foi de 60 anos (na entrada), sendo 59% do gênero feminino. A população do estudo incluiu indivíduos com as seguintes características raciais: brancos (69,2%), afro-descendentes (23,0%, sendo 6% de indivíduos negros e 17% mestiços), asiáticos (6,3%) e nativos (1,5%). O estudo incluiu pacientes com diabetes tipo 2, tanto na prevenção primária de doenças cardiovasculares (63%) como após infarto prévio do miocárdio documentado (37%). As características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais podem ser observadas na Tabela 1.

Medianas e intervalos interquartis também foram obtidos para as seguintes variáveis laboratoriais: homocisteína (10,1 [7,0-14,2] μ M); proteína C reativa us (2,2 [1,0-5,0] mg/L); troponina altamente sensível (50 [20-170] pg/mL); creatinina (0,83 [0,64-1,02] mg/dL).

Para as taxas de filtração glomerular foram obtidas as seguintes medianas e intervalos interquartis (mL/min/1,73 m²): Cockcroft-Gault (91 [69-121]); MDRD *Modification of Diet in Renal Disease* ([87 [71-113]); CKD-EPI *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (90 [74-106]).

A Tabela 2 classifica os pacientes de acordo com a estimativa da taxa de filtração glomerular (eGFR) em estágios funcionais, de acordo com o *clearance* de creatinina, utilizando-se a equação da CKD-EPI¹³.

Eletrocardiograma

Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma em 12 derivações. As características basais dos ECGs na população do estudo e da coorte inicial foram semelhantes em todas as variáveis.

No início do estudo, a análise dos traçados eletrocardiográficos revelou a presença de ritmo sinusal em 99%. A presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) pelo critério eletrocardiográfico de Perugia foi observada em 28% dos pacientes, e o intervalo QT prolongado foi detectado em 17%,

conforme mostrado na Tabela 3. Outras características do ECG, como a fibrilação atrial e o ritmo de comando artificial (marca-passo), tiveram baixa incidência (<1%).

Desfechos

Durante os 10 anos de acompanhamento do estudo, foram registrados 94 eventos fatais e não fatais, incluindo 33 mortes

Tabela 1 – Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes no período basal

Características e variáveis	Coorte estudada (n = 323)	Coorte inicial (n = 434)	Valor p
Dados epidemiológicos			
Idade (anos) ^{md}	60 (52-66)	60 (53-66)	1,00
Gênero masculino ⁿ	132 (41)	179 (41)	1,00
Tabagismo ⁿ	24 (7)	30 (7)	0,89
História médica			
Hipertensão arterial ⁿ	276 (85)	354 (82)	0,70
DM duração (anos) ^{md}	6 (2-11)	6 (3-11)	0,99
História familiar (ICo) ⁿ	90 (28)	110 (25)	0,57
Infarto prévio do miocárdio ⁿ	108 (33)	162 (37)	0,35
IMC (kg/m ²) ^m	25,6 ± 4,4	29,1 ± 4,9	< 0,001
Sobrepeso/obesidade ⁿ	172 (53)	347 (80)	0,0007
Dados laboratoriais			
Glicemia (mg/d) ^{md}	146 (120-192)	154 (123-202)	0,008
Colesterol total (mg/dL) ^m	196 ± 43	198 ± 49	0,56
HDL-C (mg/dL) ^m	31 ± 11	36 ± 9,6	< 0,001
LDL-C (mg/dL) ^m	124 ± 39	123 ± 38	0,72
Triglicérides (mg/dL) ^{md}	174 (120-226)	173 (111-248)	0,57
PAS (mmHg) ^m	135 ± 21	138 ± 21	0,051
PAD (mmHg) ^m	84 ± 11	84 ± 13	1,00
Medicações em uso			
Agentes hipoglicemiantes ⁿ	323 (100)	434 (100)	1,00
Terapia insulínica ⁿ	59 (18)	80 (18)	1,00
Terapia redutora lipídica ⁿ	119 (37)	140 (34)	0,38
Terapia anti-hipertensiva ⁿ	261 (81)	343 (80)	0,87

Dados expressos como média e desvio-padrão (md), como mediana e intervalo interquartil (m), e número absoluto e percentual (n). DM: diabetes mellitus; ICo: insuficiência coronariana; IMC: índice de massa corpórea; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 2 – Estadiamento dos pacientes de acordo com a taxa de filtração glomerular

Estágio funcional (comprometimento)	eGFR mL/min por 1,73 m ²	Pacientes pela CKD-EPI (%)
I (normal)	≥ 90 mL/min por 1,73 m ²	51,60
II (discreto)	60-89 mL/min por 1,73 m ²	34,40
III (moderado)	30-59 mL/min por 1,73 m ²	12,10
IV (grave)	15-29 mL/min por 1,73 m ²	1,30
V (falência)	< 15 mL/min por 1,73 m ²	0,60

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate.

(17 por causas cardiovasculares). Em relação à mortalidade geral, a idade média dos sujeitos e o tempo médio de exposição ao diabetes (a partir do diagnóstico relatado até o evento) foram 70,6 e 13,7 anos, respectivamente. Em relação à mortalidade cardiovascular, a idade média dos pacientes e o tempo médio de exposição ao diabetes (do diagnóstico relatado até o momento do evento) foram, respectivamente, 72,2 e 13,41 anos. Dados de marcadores biológicos associados aos desfechos cardiovasculares fatais e não fatais, assim como a mortalidade por todas as causas, podem ser observados na Tabela 4.

Na análise multivariada ajustada para o gênero e para a idade, a mortalidade cardiovascular esteve associada ao tabagismo (HR = 3,8; 95% IC = 1,3-11,8; p = 0,019), ao infarto prévio do miocárdio (HR = 8,5; 95% IC = 1,8-39,9; p = 0,007), à taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m² (HR = 9,5; 95% IC = 2,7-33,7; p = 0,001), ao intervalo QT longo (HR = 5,1; 95% IC = 1,7-15,2; p = 0,004) e à positividade, pelos critérios eletrocardiográficos, de hipertrofia ventricular esquerda (HR = 3,5; 95% IC = 1,3-9,7; p = 0,002). Aplicando os mesmos ajustes,

Tabela 3 – Características eletrocardiográficas dos pacientes no período basal

	População estudada (n = 323)	População inicial (n = 434)
Variáveis eletrocardiográficas		
Ritmo sinusal em comando	321 (99)	430 (99)
Bloqueio AV do primeiro grau	7 (2)	8 (1,8)
Bloqueio de ramo esquerdo	14 (4)	9 (5)
Ectopia ventricular	8 (2,5)	10 (2,3)
Hipertrofia ventricular esquerda	87 (28)	126 (29)
Intervalo QT longo*	54 (17)	69 (15,8)

Os dados são expressos como número (n) e porcentagem (%). *Intervalo QTc: valor de corte de 450 e 470 ms para homens e mulheres, respectivamente.

Tabela 4 – Associação dos marcadores biológicos aos desfechos cardiovasculares fatais e não fatais, e para a mortalidade por todas as causas

Variáveis	Eventos		Mortalidade	
	Cardiovasculares	Coronarianos	Cardiovascular	Total
Gênero masculino	2,5 (1,6-4,1) p < 0,001	3,1 (1,8-5,4) p < 0,001	4,8 (1,6-14,8) p = 0,006	2,0 (1,0-4,0) p = 0,04
Obesidade	1,1 (0,7-1,7) p = 0,66	0,8 (0,5-1,4) p = 0,51	2,9 (0,9-8,9) p = 0,06	2,5 (1,1-5,3) p = 0,021
Tabagismo	1,6 (0,8-3,3) p = 0,21	1,2 (0,5-2,9) p = 0,74	4,2 (1,4-12,9) p = 0,012	3,2 (1,3-7,7) p = 0,010
Infarto prévio	4,9 (3,0-8,0) p < 0,001	6,0 (3,4-10,6) p < 0,001	15,8 (3,6-69,2) p < 0,001	4,3 (2,1-9,0) p < 0,001
Idade > 65 anos	1,3 (0,8-0,3) p = 0,26	1,1 (0,6-1,9) p = 0,74	5,1 (1,9-13,9) p = 0,001	3,4 (1,7-6,8) p < 0,001
eGFR<60mL/min				
Cockcroft-Gault	2,2 (1,2-4,2) p = 0,02	3,1 (1,5-6,2) p = 0,001	6,3 (1,8-21,7) p = 0,004	3,8 (1,5-9,7) p = 0,005
MDRD	4,5 (2,4-8,6) p < 0,001	4,9 (2,4-9,9) p < 0,001	9,2 (2,6-32,8) p < 0,001	4,7 (1,9-11,6) p < 0,001
CKD-EPI	4,2 (2,2-8,1) p < 0,001	4,5 (2,2-9,1) p < 0,001	9,7 (2,7-34,4) p < 0,001	4,9 (2,0-12,2) p = 0,001
QTc longo	2,6 (1,4-5,0) p = 0,03	2,8 (1,4-5,5) p = 0,002	5,2 (1,7-15,6) p = 0,003	3,0 (1,2-7,6) p = 0,017
HVE	2,0 (1,2-3,1) p = 0,004	1,9 (1,1-3,3) p = 0,001	5,0 (1,8-13,5) p = 0,002	2,0 (1,0-4,0) p = 0,047
Ectopia ventricular	3,9 (1,6-9,7) p = 0,003	3,4 (1,2-9,4) p = 0,019	2,4 (0,3-18,4) p = 0,38	2,7 (0,6-11,0) p = 0,17

Dados não ajustados e analisados pelo modelo de regressão proporcional de Cox. Hazard ratios (HR), IC 95% e valores de p são apresentados.

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate pela fórmula de Cockcroft-Gault, pela fórmula de MDRD e pela equação da CKD-EPI; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

Artigo Original

a mortalidade por todas as causas esteve associada ao sobrepeso e à obesidade (HR = 2,3; 95% IC = 1,1-5,1; $p = 0,030$), ao tabagismo (HR = 2,5; 95% IC = 1,0-6,1; $p = 0,046$), ao infarto prévio (HR = 3,1; 95% IC = 1,4-6,1; $p = 0,005$) e ao intervalo QT longo (HR = 3,1; 95% IC = 1,4-6,1; com $p = 0,017$), conforme visto nas curvas de Kaplan-Meier (Figura 1).

Além disso, pelas equações de Cockcroft-Gault, MDRD e CKD-EPI, valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m² foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas. De forma interessante, utilizando-se a formulação

proposta pela CKD-EPI notamos que, entre aqueles com eGFR ≥ 60 mL/min, apenas 3% morreram *versus* 26% dos pacientes com eGFR < 60 mL/min (Figura 2).

Discussão

Em nossa coorte de indivíduos com diabetes, alguns biomarcadores de determinação fácil, especialmente os que expressam as lesões em órgãos-alvo, permitiram identificar um subgrupo sob maior risco de morte. De fato, evidenciamos que o intervalo QTc longo, a presença de

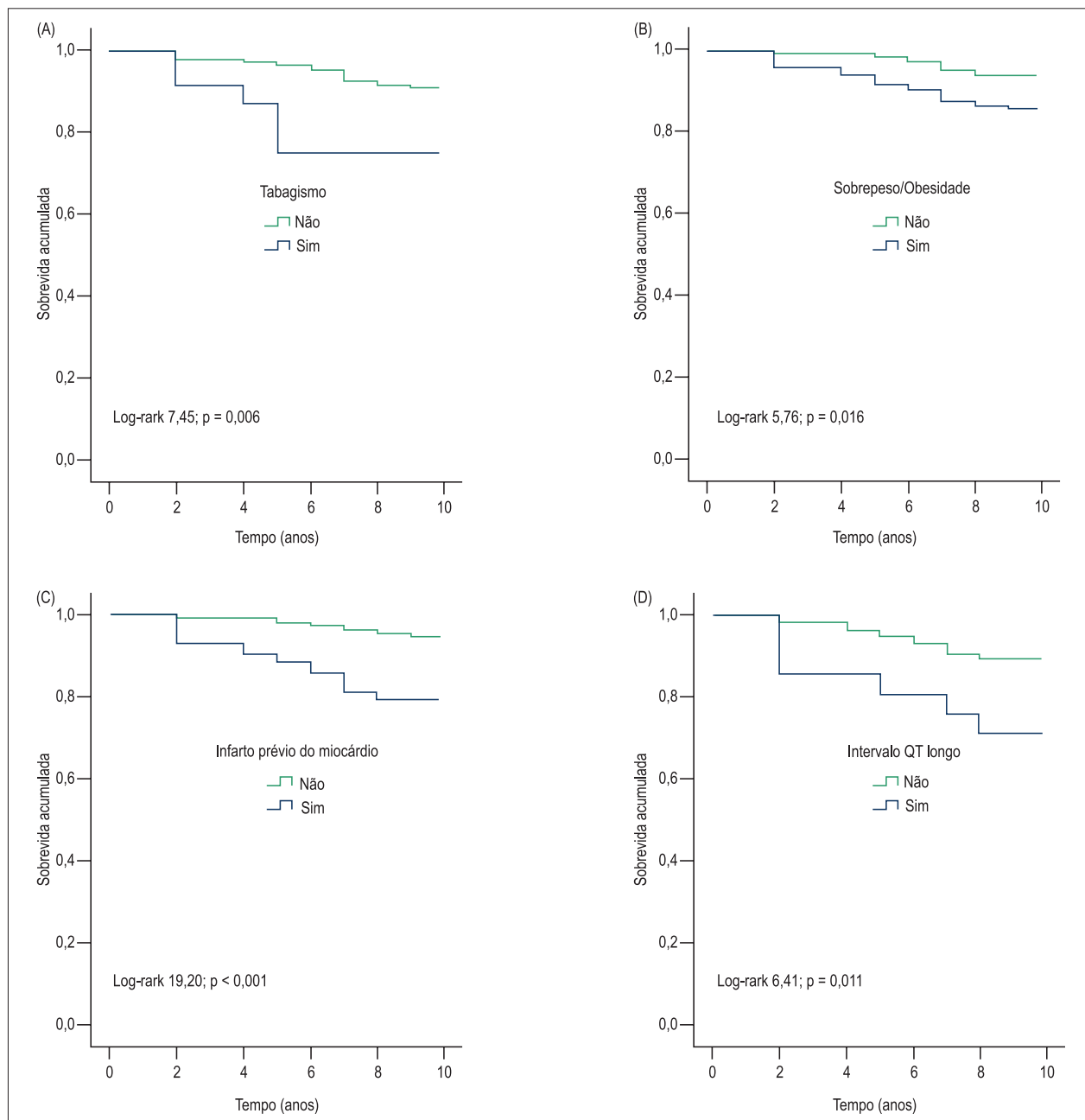


Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas. A) Tabagismo. B) Sobrepeso/obesidade. C) Infarto prévio do miocárdio. D) Intervalo QT longo.

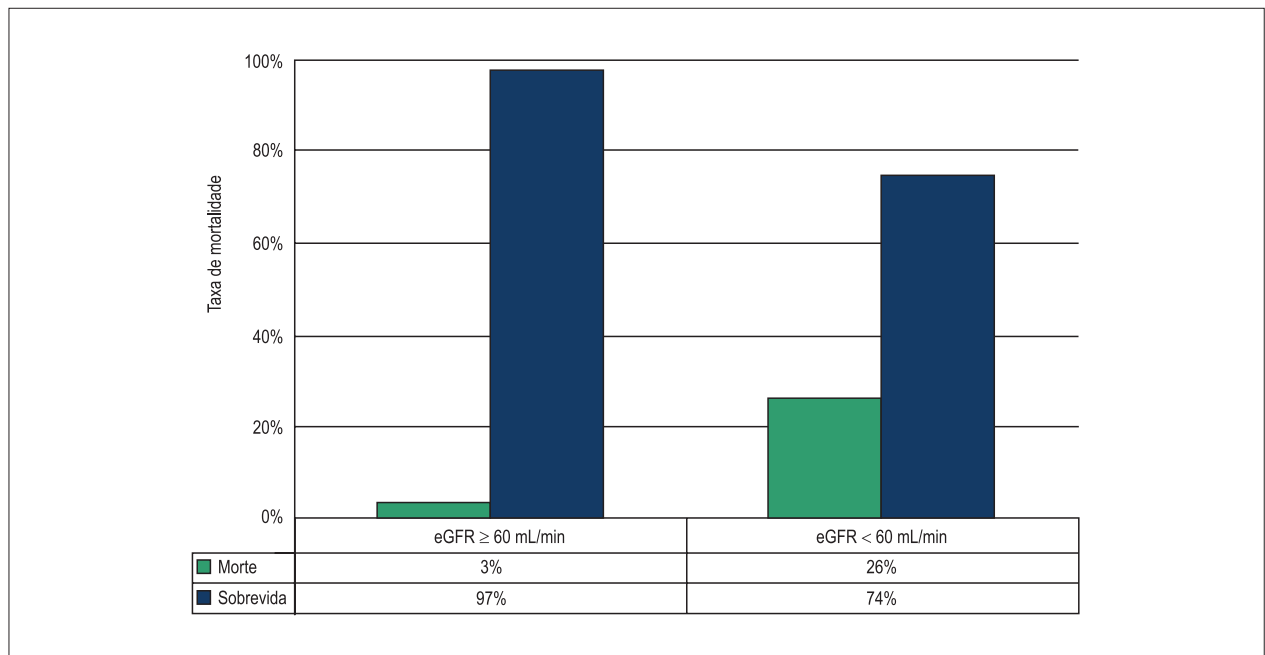


Figura 2 – Associação entre a mortalidade e o comprometimento da função renal.

HVE por critérios eletrocardiográficos, o infarto prévio do miocárdio e o comprometimento da função renal (taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min por 1,73 m²) foram importantes preditores de mortalidade. Além disso, os fatores de risco clássicos, como senilidade, gênero masculino, obesidade e tabagismo, também estiveram associados a maiores taxas para esse desfecho.

Alguns biomarcadores testados, como a troponina, a proteína C reativa e a homocisteína, não estiveram associados com mortalidade, fato provavelmente explicado pelos baixos níveis séricos encontrados para essas variáveis nessa coorte. Entretanto, conforme dados de literatura, a associação com maiores taxas de desfechos cardiovasculares de relevância não se encontra ainda bem estabelecida¹⁶⁻¹⁸.

Nossos resultados estão de acordo com os relatados em estudos sobre a contribuição de anomalias no ECG, incluindo o intervalo QT longo, para predição de mortalidade em indivíduos com diabetes^{19,20}. Em indivíduos com diabetes, a hipoglicemia pode ser seguida por estimulação simpatoadrenal com posterior aumento do intervalo QT, predispondo dessa forma a arritmias graves e complexas (*torsades de pointes*).

A hipoglicemia provoca uma cascata de efeitos patológicos que podem induzir tanto ao estresse oxidativo como ao aparecimento de arritmias cardíacas, que contribuem indubitavelmente para maiores taxas de morte por causa cardiovascular. Há demonstrações na literatura de que a concentração plasmática de endotelina 1 (ET-1), potente vasoconstritor endógeno, aumenta agudamente após episódios de hipoglicemia²¹.

A hipoglicemia pode aumentar os níveis circulantes da proteína C reativa através da mobilização e ativação de neutrófilos e da ativação plaquetária^{22,23}. A possibilidade de hipocalemia,

um achado comum em pacientes com diabetes, também pode predispor a alterações no intervalo QT. Por conseguinte, acreditamos que a análise do intervalo QT deva ser incorporada à prática clínica de forma rotineira, sobretudo em indivíduos com diabetes. A sua aplicação permite melhor acurácia no tocante à estratificação, colaborando para a seleção de indivíduos que estariam sob maior risco.

A hipertrofia ventricular esquerda é outro parâmetro que se apresentou associado com a mortalidade cardiovascular. No estudo de Framingham, evidência eletrocardiográfica de HVE esteve associada a aumento de duas vezes na mortalidade em relação à que resulta da hipertensão isolada²⁴. No entanto, esse marcador esteve menos relatado entre populações diabéticas, embora a associação de HVE com o risco cardiovascular em populações normais ou hipertensas encontre-se já bem estabelecida²⁵.

O estresse hemodinâmico, bem como os processos humorais e genéticos, tem papel crucial no aparecimento da HVE²⁶⁻²⁸. Embora alguns estudos relacionem a idade para esse aparecimento, também podemos enumerar outros fatores contribuintes para o aumento da massa do ventrículo esquerdo, sobretudo durante o processo de senescência, como o aumento dos níveis pressóricos, o aumento progressivo da resistência arterial periférica e a substituição gradativa dos miócitos por tecido conectivo. Indivíduos com HVE apresentam maior incidência de arritmias ventriculares complexas, assim como maior ocorrência de fibrilação atrial, podendo esse ser o elo entre a HVE e a ocorrência dos acidentes vasculares cerebrais (AVC). No clássico estudo de Framingham, a razão de chance após ajustes de outras variáveis para ataques isquêmicos transitórios e AVC foi de 1,2-1,8 para cada quartil de aumento da massa ventricular esquerda²⁹.

O infarto prévio do miocárdio tem sido relacionado a maiores taxas de eventos recorrentes e de mortalidade, em comparação com indivíduos não diabéticos³⁰. A incidência de infarto nos pacientes com hipertensão e HVE é maior em virtude do consumo aumentado de oxigênio e também pelo crescimento desproporcional da massa miocárdica em relação à rede capilar, resultando em isquemia relativa³¹.

Em estudo nacional multicêntrico, de onde derivou parte da população do nosso estudo, o GOLD STUDY (*Genetics, Outcomes and Lipids in type 2 Diabetes*) avaliou a influência dos fatores de risco e de vários polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo das lipoproteínas de potencial agravamento à dislipidemia, na ocorrência de infarto do miocárdio em portadores de diabetes do tipo 2. Esse estudo caso-controle demonstrou que o gênero masculino, a presença de HVE pelo ECC, o tabagismo e o polimorfismo D9N do gene codificador da LPL (lipase lipoproteica) foram preditores independentes do risco de infarto nessa população³².

As análises dos resultados de vários estudos, sobretudo em pacientes diabéticos, confirmaram a utilidade da estimativa da taxa de filtração glomerular como tendo valor preditivo para doença cardiovascular e mortalidade³³.

A doença renal crônica (DRC) tem sido reconhecida como fator de risco para todas as causas de mortalidade cardiovascular³⁴. Atualmente, a triagem de detecção de DRC é recomendada em todos os pacientes com alto risco, incluindo aqueles com fatores agravantes para as doenças cardiovasculares³⁵. Nossos achados, em concordância com dados da literatura, chamam a atenção para que a doença renal crônica, sobretudo em indivíduos com diabetes, talvez deva ser adicionada à lista de critérios que definem indivíduos em maior risco de eventos futuros.

A utilização de fórmulas que estimam a taxa de filtração glomerular, nas quais são incluídos os fatores étnicos, parece ser mais apropriada, sobretudo em países como o Brasil, onde altas taxas de miscigenação estão presentes. Além disso, nossos resultados estão de acordo com o uso das equações da MDRD e da CKD-EPI como ferramentas valiosas para estimar o risco cardiovascular nessa população.

Recentemente, dois grandes estudos compararam os valores para a estimativa da taxa de filtração glomerular obtidos pelas equações da MDRD e CKD-EPI. Embora a MDRD tenha classificado poucos indivíduos como portadores de doença renal crônica, a formulação proposta pela CKD-EPI mostrou boa precisão na predição de mortalidade ou na progressão para o estágio final da doença renal^{36,37}.

Finalmente, a variável sobrepeso/obesidade também se mostrou independentemente associada com a mortalidade total em nossa casuística. De fato, a obesidade está relacionada com níveis mais elevados de marcadores inflamatórios e com múltiplos mecanismos fisiopatológicos na aterogênese. Muitos deles preenchem os critérios para a síndrome metabólica, que está também associada com o aumento da aterosclerose coronariana e o incremento nos níveis da LDL oxidada^{38,39}.

Nosso estudo reforça, portanto, a relevância da identificação das lesões em órgãos-alvo na população de indivíduos com diabetes tipo 2, pois de forma sistemática avaliamos uma

população composta por indivíduos de ambos os gêneros que vivem em distintas regiões geográficas de um país com dimensões continentais e em fase de desenvolvimento, onde altas taxas de miscigenação estão presentes. Com o auxílio de marcadores biológicos de determinação fácil e de relativo baixo custo, acreditamos na ampla aplicabilidade desses métodos em países de baixa renda, contribuindo para a adoção de estratégias adequadas vislumbrando a redução de mortes, sobretudo em indivíduos em idades prematuras. Recentemente, diretriz da American Heart Association/American College of Cardiology⁴⁰ considerou os pacientes diabéticos em diferentes níveis de risco, propondo estratégias terapêuticas também diferenciadas quanto ao uso de estatinas de moderada ou alta intensidade. Assim, nem todos os diabéticos devem ser classificados como de alto risco, validando mesmo nesse grupo de pacientes a busca de biomarcadores que possam identificar aqueles de mais alto risco cardiovascular.

Limitações do estudo

Como todo estudo observacional, não foi possível ter o controle completo das variáveis ao longo do tempo. Embora essa população tenha sido concebida para representar um grupo específico de indivíduos que vivem em um grande país, o número de pacientes acompanhados foi pequeno. Na comparação com a coorte inicial, observamos algumas diferenças, como menor taxa de sobrepeso/obesidade e glicemia de jejum na coorte estudada, que constituem potencial viés na seleção da amostra. O controle glicêmico influencia a taxa de infarto do miocárdio e de mortalidade global⁴¹, mas nessa coorte foram considerados apenas os dados de glicemia na condição basal. Entretanto, ambas as populações tiveram similar distribuição de idade e gênero, duração de diabetes, prevalência de hipertensão arterial e níveis de pressão arterial, bem como taxas de infarto do miocárdio prévio e valores basais de LDL-colesterol.

Agradecimentos

A condução deste estudo também teve a participação de outros colaboradores: Dr. Mario Sérgio Cerci (Universidade Federal do Paraná); Dr. José Carlos Nicolau (Universidade de São Paulo); Dr. Abrahão Afiune Neto (Universidade Federal de Goiás); Dra. Claudine Maria A. Feio (Universidade Federal do Pará), para os quais prestamos nossos mais sinceros e cordiais agradecimentos.

Conclusões

O estudo mostrou que a utilização de marcadores biológicos de simples mensuração e análise, especialmente os que traduzem lesões de órgãos-alvo, auxilia na identificação de indivíduos com diabetes tipo 2 com maior risco de mortalidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bianco HT, Izar MC, Fonseca FA; Obtenção de dados: Bianco HT, Izar MC, Póvoa RM, Saraiva JF, Forti A, Jardim PCBV, Introcaso L, Yugar-Toledo J, Xavier HT, Faludi AA; Análise e interpretação dos dados, Análise

estatística e Redação do manuscrito: Bianco HT, Fonseca FA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bianco HT, Izar MC, Póvoa RM, Fonseca FA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pela FAPESP e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Henrique Tria Bianco pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Referências

1. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino Sr RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292(20):2495-9.
2. World Health Organization. (WHO). 2010. Global status report on noncommunicable disease. [Accessed on 2013 Jan 10]. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
3. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2438-40.
4. IDF Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels (Belgium); 2013.
5. UK prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
6. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 supl 1):1-20.
7. Reiner Z, Catapano AL, De Baker G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias: Task force for the management of dyslipidaemia of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol I in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. Erratum in *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408.
13. K/DOQI clinical practice guideline for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
14. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
15. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Guerrieri M, Zampi I, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1994;74(7):714-9.
16. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation*. 2011;123(24):2811-8.
17. Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, Müller H, et al. Proinflammatory cytokines, adiponectin, and increased risk of primary cardiovascular events in diabetes patients with or without renal dysfunction: results from the ESTHER study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1703-11.
18. Herder C, Baumert J, Zierer A, Roden M, Meisinger C, Karakas M, et al. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e19852.
19. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(4):323-32.
20. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetes*. 2003;52(6):1469-74.
21. Jin WL, Azuma K, Mita T, Goto H, Kanazawa A, Shimizu T et al. Repetitive hypoglycaemia increases serum adrenaline and induces monocyte adhesion to the endothelium in rat thoracic aorta. *Diabetologia*. 2011;54(7):1921-9.
22. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(5):353-63.
23. Graveling AJ, Frier BM. Does hypoglycemia cause cardiovascular events? [review]. *Br J Diab Vasc Dis*. 2011;10(1):5-13.
24. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med*. 1983;75(3A):4-11.
25. Lonn E, Mathew J, Pogue J, Johnstone D, Danisa K, Bosch J, et al; Heart Outcomes Preventions Evaluations Study Investigators. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to mortality in high risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(6):420-8.
26. Laycock SK, Mc-Murray J, Kane KA, Parratt JR. Effects of chronic norepinephrine administration on cardiac-function in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(4):584-9.
27. Yamazaki T, Komuro I, Yazaka Y. Signaling pathways for cardiac hypertrophy. *Cell Signal*. 1998;10(10):693-8.
28. Hofer B, George I, Rebstock J, Bauch A, Schwarz A, Neumayer HH, et al. Endothelin system-dependent cardiac remodeling in renovascular hypertension. *Hypertension*. 1999;33(3):816-22.
29. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;272(1):33-6.
30. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30(6):1056-64.
31. Mueller TM, Marcus ML, Kerber RE, Young JA, Barnes RW, Abboud FM. Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. *Cir Res*. 1978;42(4):542-9.

Artigo Original

32. Izar MC, Helfenstein T, Ihara SS, Relvas WG, Santos AO, Fischer SC, et al. Association of lipoprotein lipase D9N polymorphism with myocardial infarction in type 2 diabetes. The genetics, outcomes, and lipids in type 2 Diabetes (GOLD) study. *Atherosclerosis*. 2008;204(1):165-70.
33. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
34. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247-59.
35. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1307-15.
36. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307(18):1941-51.
37. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-8.
38. Fonseca HA, Fonseca FA, Monteiro AM, Bianco HT, Boschcov P, Brandão SA, et al. Obesity modulates the immune response to oxidized LDL in hypertensive patients. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67(3):1451-60.
39. Izar MC, Fonseca HA, Pinheiro LF, Monteiro CM, Póvoa RM, Monteiro AM, et al. Adaptive immunity is related to coronary artery disease severity after acute coronary syndrome in subjects with metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):32-9.
40. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print.]
41. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(5):1577-89.