

## Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória

*Effects of Coexistence Hypertension and Type II Diabetes on Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness*

Daniela Bassi,<sup>1</sup> Ramona Cabiddu,<sup>2</sup> Renata G. Mendes,<sup>2</sup> Natália Tossini,<sup>2</sup> Vivian M. Arakelian,<sup>3</sup> Flávia C. R. Caruso,<sup>2</sup> José C. Bonjorno Júnior,<sup>4</sup> Ross Arena,<sup>5</sup> Audrey Borghi-Silva<sup>2</sup>

Departamento de Fisioterapia, Universidade Ceuma,<sup>1</sup> São Luís, MA - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos,<sup>2</sup> São Carlos, SP - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade Nove de Julho,<sup>3</sup> São Paulo, SP - Brasil

Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos,<sup>4</sup> São Carlos, SP - Brasil

Departamento de Fisioterapia, Universidade de Illinois em Chicago,<sup>5</sup> Chicago, IL - EUA

### Resumo

**Fundamento:** A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associada com disfunção autonômica cardíaca, que é um preditor independente de mortalidade em doenças crônicas. No entanto, ainda não se sabe se a coexistência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM2 altera a modulação cardíaca autonômica.

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a influência de HAS sobre a modulação da função autonômica cardíaca e capacidade cardiopulmonar em indivíduos com DM2.

**Métodos:** 60 pacientes de ambos os sexos foram avaliados e alocados em dois grupos; pacientes DM2 ( $n = 32$ ;  $51 \pm 7,5$  anos) e pacientes DM2 + HAS ( $n = 28$ ;  $51 \pm 6,9$  anos). Intervalos RR foram obtidos durante repouso e em posição supina. Índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram registrados utilizando-se o programa Kubios HRV software. A troca gasosa pulmonar foi medida a cada inspiração, utilizando-se um sistema telemétrico portátil durante o teste incremental máximo de exercício em cicloergômetro. A análise estatística incluiu o teste Shapiro-Wilk seguido do teste  $t$  de Student, a correlação de Pearson e a regressão linear.

**Resultados:** Encontramos que pacientes do grupo DM2+HAS apresentaram valores mais baixos de intervalos RR (801,1 vs 871,5 ms), entropia de Shannon (3,0 vs 3,2) e DP1 da dimensão fractal em comparação aos pacientes do grupo DM2. Foram encontradas correlações negativas entre alguns índices não lineares da VFC e índices da capacidade do exercício.

**Conclusão:** A HAS afeta negativamente a função autonômica cardíaca em pacientes diabéticos, os quais já são propensos a desenvolverem disfunção autonômica. Estratégias são necessárias para melhorar a função autonômica cardíaca nessa população. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):64-72)

**Palavras-chave:** Hipertensão/prevalência; Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Sistema Nervoso Autônomo; Frequência Cardíaca.

### Abstract

**Background:** Type 2 diabetes Mellitus (T2DM) is associated with cardiac autonomic dysfunction, which is an independent predictor of mortality in chronic diseases. However, whether the coexistence of systemic arterial hypertension (HTN) with DM2 alters cardiac autonomic modulation remains unknown.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the influence of HTN on cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in subjects with DM2.

**Methods:** 60 patients of both genders were evaluated and allocated to two groups: DM2 patients ( $n = 32$ ;  $51 \pm 7.5$  years old) and DM2 + HTN patients ( $n = 28$ ;  $51 \pm 6.9$  years old). RR intervals were obtained during rest in supine position. Linear and nonlinear indices of heart rate variability (HRV) were computed using Kubios HRV software. Pulmonary gas exchange was measured breath-by-breath, using a portable telemetric system during maximal incremental exercise testing on a cycle ergometer. Statistical analysis included Shapiro-Wilk test followed by Student's  $t$  Test, Pearson correlation and linear regression.

**Results:** We found that patients in the DM2+HTN group showed lower values of mean RR intervals (801.1 vs 871.5ms), Shannon entropy (3 vs 3.2) and fractal dimension SD 1 (9.5 vs 14.5), when contrasted with patients in the DM2 group. Negative correlations were found between some HRV nonlinear indices and exercise capacity indices.

**Conclusion:** HTN negatively affects the cardiac autonomic function in diabetic patients, who are already prone to develop autonomic dysfunction. Strategies are needed to improve cardiac autonomic functionality in this population. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(1):64-72)

**Keywords:** Hypertension/prevalence; Diabetes Mellitus, Type 2; Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Autonomic Nervous System; Heart Rate.

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

Correspondência: Daniela Bassi •

Rua Francisco Marigo, 1188 - Jardim Cruzeiro do Sul, CEP 13.572.090. São Carlos, SP - Brasil

Email: danielabassifisio@gmail.com

Artigo recebido em 13/09/2017, revisado em 26/12/2017, aceito em 14/03/2018

DOI: 10.5935/abc.20180105

### Introdução

A prevalência de hipertensão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é de até três vezes maior que em pacientes sem DM2.<sup>1</sup> A coexistência de hipertensão em pacientes diabéticos aumenta significativamente a probabilidade do desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV).<sup>2</sup>

A associação entre essas duas condições pode causar efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, acelerando o processo de aterosclerose envolvido tanto no DM2 como na hipertensão.<sup>3</sup> Além disso, sabe-se que a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que resulta de danos nas fibras autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos, é uma séria complicação da DM2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>4,5</sup>

O sistema nervoso autonômico tem papel importante no sistema circulatório e na regulação da pressão sanguínea.<sup>6</sup> Danos nas fibras autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos levam a anormalidades no controle da frequência cardíaca (FC) e dinâmica vascular.<sup>7</sup> Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar a regulação autonômica cardíaca.<sup>8</sup> Essa análise é comumente realizada por modelos lineares, tais como domínio no tempo e análise espectral. No entanto, métodos não lineares foram propostos como novas ferramentas para investigar a complexidade da dinâmica da FC.<sup>9</sup>

Muitos estudos já relataram que uma VFC reduzida está associada com várias doenças, incluindo DCVs, tais como hipertensão<sup>10</sup> e diabetes.<sup>11</sup> Contudo, apesar da evidência de que a VFC esteja diminuída na presença de qualquer uma dessas condições, ainda não se sabe se está alterada na coexistência de DM2 e HAS.

Além disso, já está bem estabelecido que a capacidade de exercício, a qual é um forte preditor de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral,<sup>12</sup> está reduzida em pacientes com DM2 em comparação a indivíduos não diabéticos<sup>13</sup> e a indivíduos hipertensos.<sup>14</sup> Apesar de se desconhecer as causas dessa redução, uma desregulação na função autonômica cardíaca pode ter papel importante no desenvolvimento de doenças cardíacas em pacientes diabéticos, consequentemente afetando a capacidade de exercício.<sup>15</sup>

Recentemente, novas variáveis obtidas no teste de exercício cardiopulmonar (TECP), tais como potência circulatória (PC) (do inglês *circulatory power*) e potência ventilatória (PV) (*ventilatory power*) têm sido usadas na avaliação clínica de pacientes com insuficiência cardíaca como importantes marcadores de limitação no exercício.<sup>16</sup> Esses índices poderiam fornecer uma medida valiosa da função cardiopulmonar na coexistência de DM2 e HAS.

Considerando essa lacuna no conhecimento, o objetivo primário neste estudo foi avaliar a modulação autonômica cardíaca em pacientes com DM2 com e sem HAS. O objetivo secundário foi verificar se os índices de VFC correlacionam-se com a capacidade de exercício nesses pacientes.

Nossa hipótese é a de que pacientes com DM2 e HAS teriam controle autonômico cardíaco em comparação a pacientes diabéticos e que existiria uma correlação entre os índices de VFC e a capacidade de exercício.

### Métodos

#### Delineamento

O presente estudo é um estudo transversal.

#### Participantes

Um total de 60 pacientes (média  $\pm$  DP 51  $\pm$  7 anos; 42 homens e 18 mulheres) diagnosticados com DM2, acompanhados no ambulatório cardiovascular da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), concordaram em participar do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de HAS: 1) DM2 (n = 32; 20 homens e 12 mulheres) e DM2 + HAS (n = 28; 20 homens e 8 mulheres). O tempo de DM2 e HAS foi registrado com base no relato dos próprios pacientes. Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da UFSCar.

Os critérios de inclusão para ambos os grupos consistiram em idade entre 40 e 60 anos e com diagnóstico clínico de DM2 – estabelecido com base na glicemia de jejum e na hemoglobina A1c (HbA1c), de acordo com diretrizes atuais – em uso de hipoglicemiantes e clinicamente estáveis por no mínimo 6 meses. Todos os pacientes eram sedentários (relatado pelos pacientes). No grupo DM2 + HAS, os indivíduos diabéticos apresentavam diagnóstico clínico de HAS e estavam em terapia hipoglicemiante e hipertensiva. Os critérios de exclusão foram história de doença coronariana ou outras doenças respiratórias concomitantes.

#### Registro do intervalo RR

Os intervalos RR foram registrados continuamente utilizando-se um sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), a uma taxa de 500Hz, e esses foram usados para obtenção dos índices de VFC. O sinal do intervalo RR foi registrado continuamente durante 10 minutos, com paciente em repouso, posição supina, e respiração espontânea. Os participantes foram instruídos a não conversarem desnecessariamente durante a avaliação para se evitar interferência no sinal da frequência cardíaca.

#### Análise da VFC

Os sinais do intervalo RR foram transferidos para um microcomputador e revistos por um examinador independente para verificar a qualidade dos sinais e detectar qualquer anormalidade. Os segmentos que apresentaram qualquer anormalidade foram descartados. Os dados foram transferidos para o programa de análise de VFC Kubios (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia) e uma série (estável e livre de artefatos) de 256 intervalos RR sequenciais foram selecionados e analisados. Para avaliar os tacogramas, foi usada uma abordagem multivariada, que permite uma avaliação abrangente da função autonômica cardíaca.

As propriedades dinâmicas não lineares da VFC foram analisadas calculando-se entropia aproximada (EnAp),<sup>17</sup> dimensão de correlação (DC)<sup>18</sup> e gráfico de Poincaré.<sup>19</sup> A EnAp quantifica a regularidade das séries de tempo e representa um único índice da complexidade e previsibilidade

do sinal. Valores elevados de EnAp indicam alta regularidade, enquanto que valores mais baixos indicam um sinal mais regular. Assim, valores mais altos de EnAp refletem melhor estado de saúde e da função cardíaca.<sup>17</sup> A DC representa uma medida de dimensionalidade do espaço ocupado pelos vetores de estado ou o número de graus de liberdade de uma série temporal, também referido como dimensão fractal. Um DC mais alto reflete maior grau de liberdade do nóculo sinoatrial cardíaco e, portanto, uma maior gama de respostas adaptativas possíveis aos estímulos internos e externos em um meio de constantes mudanças.<sup>20</sup>

Os gráficos de Poincaré foram construídos para cada série de intervalo RR e os seguintes descritores foram computados: (i) DP1 – desvio padrão medindo a dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade. Esse parâmetro é geralmente interpretado como uma medida de VFC em curto prazo, influenciado principalmente por arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática); e (ii) DP2 – desvio padrão medindo a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, interpretado como uma medida da VFC de longo e de curto prazo. A entropia de Shannon (ES) foi computada para quantificar o grau de complexidade de distribuição da distribuição das amostras dos sinais.<sup>21</sup>

Parâmetros de VFC no domínio tempo foram calculados, incluindo: (i) média e desvio padrão dos intervalos RR (RR DP), em ms; (ii) raiz quadrada das médias do quadrado das diferenças dos intervalos RR sucessivos (RMSSD), em ms; e (iii) parâmetros geométricos, incluindo a integral do histograma dos intervalos RR dividida pela altura do histograma (RR tri index), e a largura da base do histograma (TINN), em ms. Uma análise espectral foi realizada nos tacogramas, para calcular o poder espectral na banda de frequência entre 0,03 Hz e 0,14 Hz (banda de alta frequência), ambos expressos em unidades normalizadas.<sup>22</sup> STD-RR representa o índice máximo da VFC e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de registro; RMSSD reflete alterações no tônus autonômico mediado predominantemente pelo nervo vago; os índices geométricos da VFC são uma estimativa da VFC global. Contudo, os valores de referência para esses parâmetros disponíveis na literatura foram obtidos de indivíduos saudáveis com idade entre 40 e 60 anos - RMSSD entre 33,39 e 28,77 (ms) para homens e de 30 a 25,80 (ms) para mulheres; HFnu de 22,85 a 24,51 para homens e de 27,74 a 27,94 para mulheres; LFnu de 77,07 a 75,49 para homens e de 72,26 a 72,06 para mulheres; LF/HF de 3,36 a 3,08 para homens e de 2,60 a 2,58 para mulheres.<sup>23</sup> Valores de referência para as variáveis não lineares também estão disponíveis apenas para a mesma idade – DP1 de 24,01 a 20,56 para homens e 21,55 a 18,44 (ms) para mulheres, e DP2 de 198,61 a 185,20 para homens e de 176,15 a 165,41 (ms) para mulheres.<sup>24</sup>

### Exames laboratoriais

As amostras de sangue foram obtidas após uma noite de jejum. A HbA1c foi medida em um laboratório central por cromatografia líquida de alta performance de troca iônica (Variant II, Bio Rad, Berkeley, Califórnia), combinado a um método com detector por fluorescência certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*.<sup>25</sup>

A resistência insulínica foi avaliada pelo HOMA-IR, pela fórmula [glicose plasmática (mg/dL) x insulina plasmática de jejum ( $\mu$ U/ml) / 22,5].<sup>25</sup> Glicose plasmática foi medida por método enzimático utilizando o analisador automático AU 680® (Beckman Coulter, Suarlée, Namur, Bélgica), e a insulina plasmática de jejum foi medida por quimioluminescência (UniCel® DxI 800, Pasadena, Califórnia, EUA). Colesterol total (C-total), colesterol relacionado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol relacionado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C), e triglicerídeos foram medidos por método enzimático pelo AU 680® (Beckman Coulter, Suarlée, Namur, Bélgica). Critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes foram usados como referência para indicação de controle metabólico – HbA1c 7% ou 53 mmol/mol e glicemia de jejum < 110 mg/dL.<sup>26</sup>

### Teste de exercício cardiopulmonar

Teste incremental (limitado por sintomas) foi realizado com um ergômetro (Recumbent Corival of MedGraphics - Minnesota, EUA). A troca de gases e as variáveis ventilatórias foram registradas durante o teste por um sistema computacional calibrado (Sistema Analítico Metabólico Greenhouse – módulo telemétrico para estudos de campo - Oxycon-Mobile, Jaeger, Hoehberg, Alemanha).

No dia anterior do TECP, os indivíduos foram levados para a sala de teste para familiarização dos procedimentos e equipamentos. Todos foram orientados para: (i) evitarem bebidas contendo cafeína e bebidas alcoólicas ou qualquer outro estimulante (bebidas, alimentos ou medicamentos) na noite anterior e no dia da coleta de dados; e (ii) não realizarem atividades que demandassem esforço físico moderado ou intenso no dia anterior ao da coleta de dados. Os testes foram realizados em condições de umidade relativa do ar e temperatura controladas. Antes do TECP, o protocolo de exercício foi descrito para cada participante por um membro do grupo.<sup>27</sup>

O  $VO_2$  máximo foi definido como o valor mais alto durante os últimos 15 segundos de exercício.<sup>28</sup> Para a ventilação média foi considerada a média de períodos de 15 segundos para  $V_E$  e  $VCO_2$  no início e pico do exercício em um editor de planilhas (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, EUA).

### Desfechos analisados

**Desfecho primário:** Os desfechos primários foram os índices da VFC que refletem a função autonômica cardíaca.

**Desfecho secundário:** Como medida secundária, a capacidade do exercício foi avaliada por PC e PV. Ambos podem ser usados como preditores de mortalidade e prognóstico, conforme demonstrado anteriormente.<sup>16</sup>

### Análise estatística

Os dados são apresentados em média  $\pm$  DP. Todos foram verificados quanto à normalidade, e as comparações entre os grupos (DM2 vs DM2+HAS) foram realizadas por testes t não pareados. As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagem (número absoluto), e comparações

dessas variáveis entre os grupos foram realizadas pelo teste do qui-quadrado. Análises estatísticas foram realizadas pelo programa Statistica 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, EUA).

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a relação entre índices lineares e não lineares e variáveis cardiorrespiratórias. A magnitude das correlações foi determinada considerando-se a seguinte classificação –  $r \leq 0,35$  baixa ou fraca;  $0,36 \leq r \leq 0,67$  moderado;  $r: \geq 0,68$  forte ou alto;  $r: \geq 0,9$  muito alto;  $r = 1$  e perfeito.<sup>29</sup> A probabilidade de um erro tipo I foi estabelecida em 5% para todos os testes ( $\alpha = 0,05$ ).

## Resultados

### Características dos indivíduos

Um total de 60 pacientes foram avaliados em um período de 1 ano. A Tabela 1 mostra as características clínicas dos indivíduos dos dois grupos (DM2 e DM2+HAS).

Não houve diferenças significativas de características basais entre os grupos (idade, altura, duração da DM2). No entanto, o IMC foi mais alto nos pacientes com ambas as doenças ( $p = 0,03$ ), embora nenhum outro teste tenha sido realizado para melhor caracterizar a composição corporal dos participantes. Não houve diferenças significativas quanto aos outros fatores de risco para DVC e ao uso de hipoglicemiantes orais. Além disso, níveis de insulina e o HOMA-IR foram significativamente mais altos no grupo DM2+HAS que no grupo DM2, o que indica maior resistência insulínica. Não houve diferenças significativas quanto à glicemia de jejum, C-total, C-LDL, C-HDL e HbA1c. Os índices de VFC estão apresentados na Tabela 2. Os valores médios dos intervalos RR e dos índices não lineares DP1, entropia de Shannon e EnAp foram significativamente mais baixos no grupo DM2+HAS quanto comparados ao DM2.

### Teste de exercício cardiopulmonar

A Tabela 3 mostra a comparação entre os grupos em relação aos picos das variáveis obtidas durante o TECP. Em comparação ao grupo DM2, o grupo DM2+HAS apresentou valores significativamente mais altos de pico da pressão arterial sistólica (PAS) ( $p = 0,05$ ) e de pressão arterial diastólica (PAD) em repouso ( $p = 0,02$ ).

Considerando somente o grupo DM2, observamos que a EnAp influenciou a inclinação ( $R^2 = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) e a CV ( $R^2 = -0,48$ ,  $p < 0,02$ ) (Figura 1). Quando os dois grupos foram considerados, observamos que os índices não lineares influenciaram a CV ( $R^2 = -0,10$ ,  $p < 0,03$ ) e a inclinação de  $V_e/VCO_2$  ( $R^2 = -0,08$ ,  $p < 0,05$ ) (Figura 2).

Não houve diferença entre os grupos quanto ao  $VO_{2r}$ ,  $VCO_{2r}$ , à taxa de troca respiratória (RER), inclinação, PC e PV. A análise de regressão *stepwise* foi realizada para avaliar possíveis influências dos índices de VFC sobre as variáveis do TECP, o que ocorreu com três das variáveis, influenciadas pelos fatores de risco. Ainda, as seguintes influências foram determinadas – a inclinação foi influenciada pelo DP1 (efeitos de interação:  $R^2 = -0,28$ ,  $p < 0,005$ ) e a CV ( $R^2 = -0,32$ ,  $p < 0,03$ ), quando ambos os grupos foram considerados juntos.

## Discussão

### Resumo dos achados

Os principais achados do presente estudo foram: (i) indivíduos com DM2 associada à HAS, mesmo controlada, mostraram maior disfunção na dinâmica linear e não linear da FC em comparação aos pacientes somente com DM2; (ii) novos parâmetros obtidos do TECP. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a enfatizar a importância clínica da avaliação precoce da função do sistema nervoso cardíaco, uma vez que a associação entre DM2 e HAS altera a modulação autonômica cardíaca.

### Relevância do presente estudo

Este é o primeiro estudo, em nosso conhecimento, a avaliar a dinâmica linear e não linear da VFC na coexistência de HAS e DM2. Estudos prévios relataram disfunção autonômica cardíaca em indivíduos diabéticos e em indivíduos hipertensos;<sup>30</sup> o estudo é relevante ao mostrar uma influência simultânea de HAS e DM2 sobre os índices não lineares da VFC e sobre novos parâmetros obtidos no TECP. Além disso, a PV e a PC, índices que combinam parâmetros do TECP com hemodinâmica sistêmica durante o exercício representa medidas fisiológicas importantes relacionadas à capacidade de se responder, sinergicamente, à exaustão aeróbica. No presente estudo, esses índices mostraram-se como importantes marcadores de limitação cardiocirculatória ao exercício tanto no DM2 e como na HAS.

### Efeitos da coexistência de DM2 e HAS sobre a dinâmica linear e não linear da VFC

A VFC está reduzida em pacientes com DM2<sup>31</sup> e em pacientes com HAS,<sup>32</sup> e sua redução está associada com baixo prognóstico cardiovascular.<sup>33</sup> O desequilíbrio autonômico pode ser uma via comum final para morbidade e mortalidade aumentadas na presença de várias condições, incluindo DCV.<sup>34</sup>

Apesar de um estudo prévio<sup>35</sup> ter mostrado maior sensibilidade dos parâmetros domínio da frequência e domínio do tempo da VFC, neste estudo, não encontramos mudanças significativas nesses parâmetros. Roy e Ghatak,<sup>36</sup> em um estudo com pacientes com diabetes mellitus tipo 1, diagnosticados há cinco anos ou mais, mostraram que os índices espectrais da VFC foram melhores indicadores da prevalência de NAC em comparação a testes de reflexo cardiovascular. Enquanto isso, o uso da análise espectral da VFC apenas para o diagnóstico de NAC deveria ser considerado, uma vez que estudos prévios<sup>30,37</sup> mostraram baixa reprodutibilidade da avaliação da VFC por análise espectral. A presença de NAC está intimamente associada com complicações macrovasculares, mortalidade por arritmia cardíaca fatal, hipoglicemia grave, e morte súbita.<sup>38</sup>

Contudo, índices não lineares mostraram-se melhores métodos em comparação a métodos convencionais para identificar alterações sutis na modulação autonômica em muitas condições patológicas, tal como na doença arterial cardiovascular.<sup>39</sup> Análise não linear forneceu um novo entendimento sobre a dinâmica da VFC em muitas condições

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e clínicas

Variáveis	DM2 (n = 32)	DM2+HAS (n = 28)	Valor de p
Sexo (homens/mulheres)	20/12	20/8	0,464
Ano (anos)	51 ± 7,5	51 ± 6,9	0,660
Peso (kg)	79,3 ± 9,6	86,2 ± 14*	0,033
Altura (m)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,450
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 4,4	31 ± 3,8*	0,031
Duração da DM2 (anos)	5,7 ± 5,3	6,6 ± 6,4	0,334
Duração da HAS (anos)	-	3 ± 2,6	-
PAS (mmHg)	129 ± 16	140 ± 20	0,021
PAD (mmHg)	87 ± 7	94 ± 12	0,011
<b>Medicamentos</b>			
<b>Antiglicêmicos % (n)</b>			
Biguanidas	87,5 (28)	75 (21)	0,312
Sulfonilureias	50 (16)	57,1 (16)	0,613
Inibidores da DPP-4	6,2 (2)	-	-
<b>Antihipertensivos % (n)</b>			
ARAI	-	50 (14)	-
Diuréticos	-	25 (7)	-
Inibidores de ECA-I	-	21,4 (6)	-
Inibidores de renina	-	10,7 (3)	-
β-bloqueador	-	7,1 (2)	-
<b>Fatores de risco- % (n)</b>			
Tabagismo	-	-	-
História familiar de DAC	21,88 (7)	25 (7)	1,000
Sedentarismo	100 (32)	100 (28)	1,000
Dislipidemia	43,75 (14)	46,43 (13)	1,000
<b>Exames laboratoriais</b>			
HbA1c (%)	8 ± 2,14	8,7 ± 1,6	0,394
Insulina (μU/mL)	12 ± 8	19,1 ± 12,5*	0,010
GPJ (mg/dL)	160 ± 69,4	164,6 ± 50,7	0,774
QUICKI	0,34 ± 0,07	0,29 ± 0,02*	0,011
HOMA-IR	4 ± 4	8 ± 6,6*	0,020

Dados expressos em média ± desvio padrão. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DPP4: dipeptidil peptidase; ARAII: antagonista de receptor de angiotensina II; ECA: enzima conversora de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; HbA1c: hemoglobina glicada; QUICKI: índice quantitativo de avaliação da sensibilidade insulínica (quantitative insulin sensitivity check index); GPJ: glicemia plasmática de jejum; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação de resistência insulina (homeostatic model assessment insulin resistance). \*p < 0,05, teste t de Student não pareado ou teste do qui-quadrado.

fisiológicas e patológicas, e novas informações prognósticas e analíticas a abordagens tradicionais.<sup>40</sup> Em nosso estudo, os índices não lineares estavam reduzidos no grupo DM2 e HAS em comparação ao grupo DM2. Além disso, observamos que os índices não lineares da VFC eram mais sensíveis na detecção de diferenças na disfunção autonômica entre pacientes com diabetes e pacientes com diabetes associada à HAS. EnAp e ES indicaram mudanças que sugerem que a coexistência de ambas as doenças está associada com menor complexidade.<sup>41</sup>

Da mesma forma, Roy e Ghatak,<sup>36</sup> mostraram que os métodos de análise não lineares foram efetivos em identificar diferenças nos padrões de VFC entre pacientes diabéticos e indivíduos saudáveis pareados controles. Recentemente, nosso grupo verificou que pacientes com DM2 e baixo controle glicêmico estão mais susceptíveis a um pior controle autonômico da FC, demonstrado tanto por índices lineares como não lineares.<sup>31</sup> No entanto, este estudo é o primeiro a analisar a coexistência de HAS e DM2 por análise linear e não linear.

**Tabela 2 – Índices lineares e não lineares da VFC para ambos os grupos na condição de repouso**

Variáveis	DM2 (n = 32)	DM2+HAS (n = 28)	Valor de p
<b>Linear</b>			
Intervalo RR médio (ms)	871,5 ± 105,8	801,1 ± 89,0*	0,010
RMSSD (ms)	17,9 ± 11,1	21,2 ± 15,2	0,358
DP RR	29,3 ± 21,5	31,5 ± 23,2	0,718
BF (un)	66,3 ± 19,8	59,7 ± 22,9	0,247
AF (un)	33,7 ± 19,8	40,3 ± 22,9	0,241
TINN	110,5 ± 59,8	121,3 ± 67,5	0,523
RR Tri	5,5 ± 2,6	7,1 ± 4,5	0,082
<b>Não lineares</b>			
DP1	14,5 ± 8,2	9,5 ± 4,4*	0,021
DP2	40,4 ± 20,0	43,0 ± 23,1	0,662
ES	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,3*	0,012
EnAp	14,5 ± 8,2	9,5 ± 4,4*	0,021
EnAm	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,3	0,601
DC	1,2 ± 1,3	1,6 ± 1,6	0,271

Dados expressos em média ± DP. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada das médias do quadrado das diferenças dos intervalos RR sucessivos; BF un: unidade normalizada na banda de baixa frequência; AF un: unidade normalizada na banda de alta frequência; TINN: largura da base do histograma dos intervalos RR; RR tri: integral do histograma dos intervalos RR dividido pela altura do histograma; DP: desvio padrão da variabilidade instantânea do intervalo RR; ES: entropia de Shannon; EnAp: entropia aproximada; EnAm: entropia amostral; DC: dimensão da correlação; \* p < 0,05, teste t de Student não pareado).

**Tabela 3 – Respostas do teste de exercício cardiopulmonar**

Variáveis	DM2 (n = 32)	DM2+HAS (n = 28)	Valor de p
VO <sub>2</sub> (ml.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	22,6 ± 7,5	20,4 ± 3,5	0,18
VCO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> )	2126,7 ± 673,5	2186,8 ± 510,3	0,72
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	63,9 ± 19,7	69,5 ± 15,7	0,26
RER	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,59
Inclinação V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>	28,4 ± 4,6	29,9 ± 4,6	0,27
PC (mmHg.ml.kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	4902,7 ± 2004,9	4642,3 ± 1157,1	0,58
PV (mmHg)	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,4	0,26
PAS repouso (mmHg)	130,03 ± 16,08	137,6 ± 17,4	0,10
PAD repouso (mmHg)	86,7 ± 7,6	92,7 ± 11,2‡	0,02
PAS máxima (mmHg)	209 ± 32,1	225,4 ± 24,6‡	0,04
PAD máxima (mmHg)	100,38 ± 16,35	104,1 ± 16,4	0,41
Carga de exercício (watts)	125,4 ± 37,4	126,5 ± 36,5	0,92

Dados expressos em média ± DP. ‡ Teste t de Student não pareado. DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VCO<sub>2</sub>: produção de dióxido de carbono; RER: taxa de frequência respiratória; inclinação VE/VCO<sub>2</sub>: relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono do início do exercício ao pico de exercício; PC: potência circulatória; PV: potência ventilatória; mmHg: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o controle glicêmico é capaz de reduzir a incidência de NAC.<sup>42</sup> Estudos prévios destacaram que uma de aproximadamente 11% nos níveis de HbA1c melhoraram a VFC em pacientes com diabetes tipo 1.<sup>43</sup>

Além disso, Vinik et al.,<sup>4</sup> mostraram que as taxas de prevalência e mortalidade da NAC podem ser maiores

em indivíduos com DM2, provavelmente devido à maior duração de alterações anormais glicêmicas antes do diagnóstico. Nossos resultados mostram que, mesmo após um curto período de diagnóstico de DM2, ambos os grupos demonstram baixo controle glicêmico, o que pode afetar negativamente a VFC e, consequentemente, aumentar o risco cardiovascular dos pacientes.

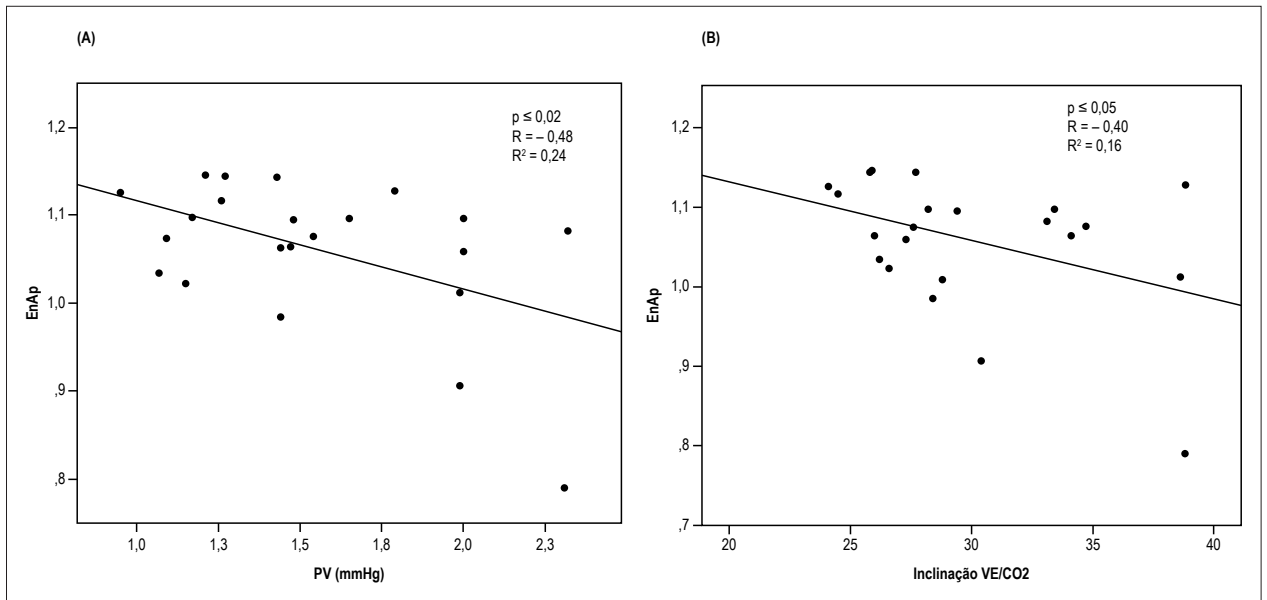


Figura 1 – A) Relação inversa significativa da entropia aproximada (EnAp) com potência ventilatória (PV). B) e com inclinação da relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono em resposta à intensidade máxima de exercício em pacientes com diabetes tipo 2.

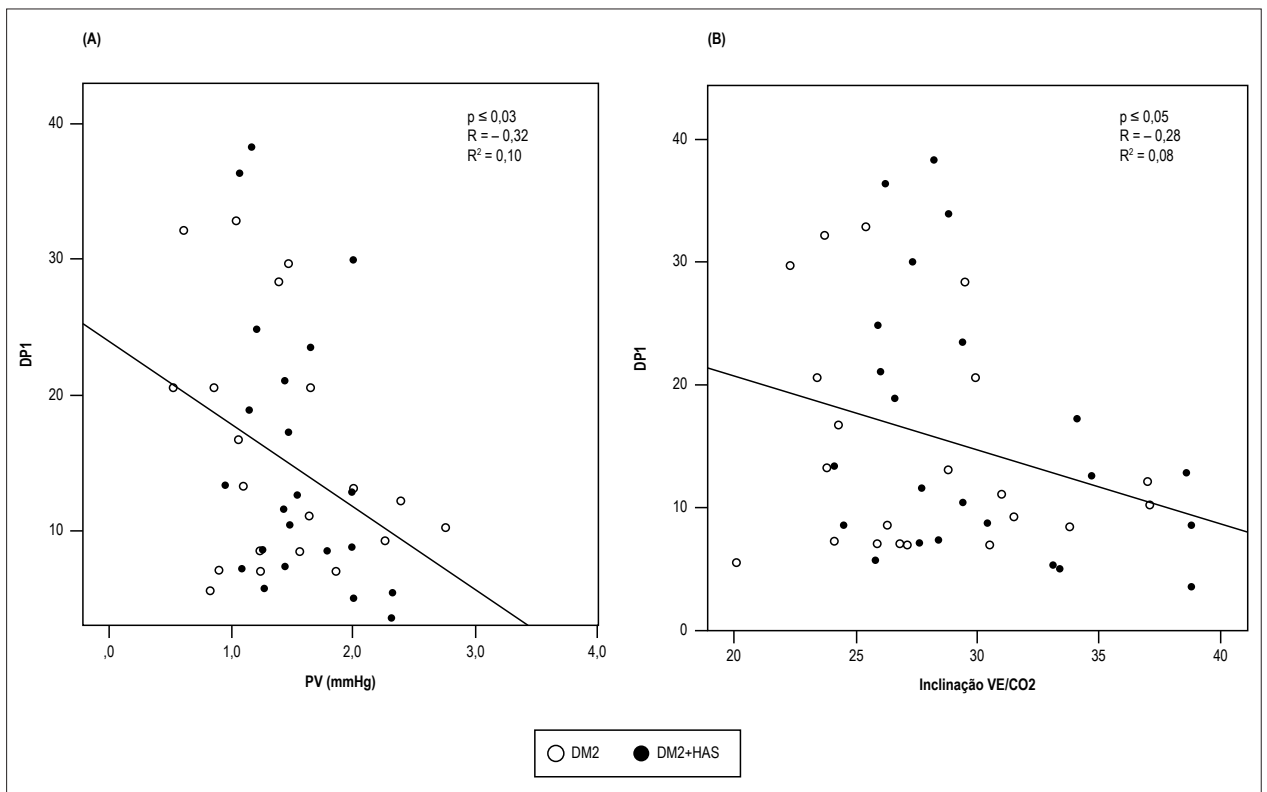


Figura 2 – A) Relação inversa significativa do desvio padrão medindo a dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade (DP1) com potência ventilatória (PV). B) e com inclinação da relação entre ventilação minuto / produção de dióxido de carbono (VE/CO2) em resposta à intensidade máxima de exercício em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (DM2+HAS) (●) e pacientes com DM2.

### Efeitos da coexistência de HAS e DM2 sobre o TECP

O TECP representa uma maneira fácil e não invasiva de se obter informações sobre capacidade de exercício e função cardiopulmonar prejudicadas.<sup>44</sup> Ugur-Altun et al.,<sup>45</sup> demonstraram uma correlação negativa entre resistência insulínica e capacidade máxima de exercício em pacientes diabéticos. Um resultado interessante de nosso estudo foi o fato de não termos encontrado diferenças entre os grupos na capacidade máxima de exercício, talvez porque ambos os grupos apresentaram controle glicêmico ruim, conforme mostrado pelos níveis de HbA1c, apesar de o grupo DM2+HAS ter apresentado maior resistência insulínica que no grupo DM2.

A PC, a qual está relacionada com o débito cardíaco e a pressão arterial média no pico de exercício, é considerada um melhor preditor de mortalidade em comparação ao pico de consumo de oxigênio.<sup>46</sup> Em nosso estudo, não encontramos diferenças na PC ou PV entre os grupos; contudo, correlações negativas foram observadas de PC e PV com índices não lineares da VFC. Castello-Simões et al.,<sup>16</sup> estudaram pacientes com DCV (sem insuficiência cardíaca) e mostraram que tanto a PC e a PV podem ser valiosas na avaliação não somente da importância funcional da doença como também da tolerância ao exercício, uma vez que uma modulação deficiente do sistema nervoso autônomo está relacionada com PC e PV reduzidas.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser citadas. Primeiramente, informações relevantes como a data de diagnóstico de DM2 e HAS e o status de atividade física foram relatados pelo próprio paciente, o que pode introduzir um viés de memória. Além disso, somente o IMC foi utilizado para caracterizar fisicamente os pacientes. No entanto, para fornecer uma descrição completa, outras medidas de composição corporal devem ser consideradas. Segundo, neste estudo, um grupo controle composto por indivíduos sem diabetes mellitus ou HAS poderia esclarecer melhor a influência potencial desses fatores de risco sobre os índices de VFC.

### Conclusão

Em resumo, foram observadas alterações autonômicas cardíacas na coexistência de DM2 e HAS em comparação

a pacientes com DM2 somente. Além disso, a alteração na dinâmica da VFC observada em condições de repouso pode ter consequências negativas nas respostas cardiopulmonar e cardiopulmonar dos pacientes.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Arakelian VM, Caruso FCR, Borghi-Silva A; Obtenção de dados: Bassi D, Mendes RG, Arakelian VM, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Borghi-Silva A; Análise e interpretação dos dados: Bassi D, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Arena R, Borghi-Silva A; Análise estatística: Bassi D, Mendes RG, Arakelian VM, Arena R, Borghi-Silva A; Obtenção de financiamento: Bassi D, Borghi-Silva A; Redação do manuscrito: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Borghi-Silva A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Caruso FCR, Bonjorno Júnior JC, Arena R, Borghi-Silva A.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e parcialmente pela FAPESP.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Daniela Bassi pela Universidade Federal de São Carlos.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário de Araraquara sob o número de protocolo 1318/1. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103-22.
2. Savoia C, Touyz RM. Hypertension, diabetes mellitus, and excess cardiovascular risk: importance of baseline systolic blood pressure. *Hypertension.* 2017;70(5):882-3.
3. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 1):869-79.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-79.
5. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2013;3(1):2-7.
6. Mori H, Saito I, Eguchi E, Maruyama K, Kato T, Tanigawa T. Heart rate variability and blood pressure among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Hypertens Res.* 2014;37(8):779-84.
7. Amiya E, Watanabe M, Komuro I. The relationship between vascular function and the autonomic nervous system. *Ann Vasc Dis.* 2014;7(2):109-19.
8. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1531-6.
9. Valenza G, Citi L, Garcia RG, Taylor JN, Toschi N, Barbieri R. Complexity variability assessment of nonlinear time-varying cardiovascular control. *Sci Rep.* 2017;7:42779.
10. Logvinenko A, Mishchenko L, Kupchynskaja E, Gulkevych O, Ovdiienko T, Bezrodnyi V, et al. [pp.16.21]. Heart rate variability in patients with resistants with arterial hypertension. *J Hypertens.* 2017 Sep. [Cited in 2017 Nov 3].



Available from: [https://journals.lww.com/hypertension/Abstract/2017/09002\\_PP\\_16\\_21\\_HEART\\_RATE\\_VARIABILITY\\_IN\\_PATIENTS-WITH.653.aspx](https://journals.lww.com/hypertension/Abstract/2017/09002_PP_16_21_HEART_RATE_VARIABILITY_IN_PATIENTS-WITH.653.aspx).

11. Arroyo-Carmona RE, López-Serrano AL, Albarado-Ibañez A, Mendoza-Lucero FM, Medel-Cajica D, López-Mayorga RM, et al. Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes mellitus progress. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8483537.
12. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, Harvey SA, Thomas JD, Lauer MS. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):641-8.
13. Jin L, Min G, Wei C, Min H, Jie Z. Exercise training on chronotropic response and exercise capacity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):899-904.
14. Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, Wolfel EE, Hiatt WR. Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(6):875-81.
15. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
16. Castello-Simões V, Minatel V, Karsten M, Simões RP, Perseguini NM, Milan JC, et al. Circulatory and ventilatory power: characterization in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):476-85.
17. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2297-301.
18. Bolea J, Pueyo E, Orini M, Bailón R. Influence of heart rate in non-linear HRV indices as a sampling rate effect evaluated on supine and standing. *Front Physiol*. 2016;7:501.
19. Gomes RL, Marques Vanderlei LC, Garner DM, Ramos Santana MD, de Abreu LC, Valenti VE. Poincaré plot analysis of ultra-short-term heart rate variability during recovery from exercise in physically active men. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017 Apr 26. [Epub ahead of print].
20. Schubert C, Lambert M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity: a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol*. 2009;80(3):325-32.
21. Zhang XD. Entropy for the complexity of physiological signal dynamics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1028:39-53.
22. Simões RP, Mendes RG, Castello-Simões V, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Use of heart rate variability to estimate lactate threshold in coronary artery disease patients during resistance exercise. *J Sports Sci Med*. 2016;15(4):649-57.
23. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas*. 2007;28(3):287-300.
24. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1309-16.
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
26. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. [internet]. [Citado em 2017 nov 10]. Disponível em: <http://www.dibetes.org.br/profissionais/imagens/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
27. Caruso FR, Arena R, Phillips SA, Bonjorno JC, Mendes RG, Arakelian VM, et al. Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(3):281-9.
28. Guazzi M, Arena R. CardioPulse. New clinical cardiopulmonary exercise testing joint statement from the European Society of Cardiology and American Heart Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2627-8.
29. Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review. *J Diagnostic Med Sonogr*. 1990;6(1):35-9.
30. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):232-7.
31. Bassi D, Arakelian VM, Mendes RG, Caruso FC, Bonjorno Júnior JC, Zangrando KT, et al. Poor glycaemic control impacts linear and non-linear dynamics of heart rate in DM type 2. *Rev Bras Med Esporte*. 2015;21(4):313-7.
32. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension*. 2003;42(6):1106-11.
33. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Tötterman KJ, Kallio M, Saloranta C, et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia*. 1998;41(11):1253-62.
34. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-31.
35. Cambri LT, Oliveira FR de, Gevaerd M da S. Cardiac autonomic modulation in rest and metabolic control in subjects with type 2 diabetes. *HU Revista, Juiz de Fora*. 2008;34(2):115-21.
36. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):317-27.
37. Ding W, Zhou L, Bao Y, Zhou L, Yang Y, Lu B, et al. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients. *Acta Cardiol*. 2011;66(4):465-70.
38. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
39. Pantoni CB, Mendes RG, Di Thommazo-Luporini L, Simões RP, Amaral-Neto O, Arena R, et al. Recovery of linear and nonlinear heart rate dynamics after coronary artery bypass grafting surgery. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(6):449-56.
40. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1887):277-96.
41. Park YS, Hoh JK. Complex and irregular heart rate dynamics in fetuses compromised by maternal anemia as a high-risk pregnancy. *J Perinat Med*. 2015;43(6):741-8.
42. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
43. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycaemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999;84(6):687-91.
44. Corrà U, Mezzani A, Giordano A, Bosimini E, Giannuzzi P. Exercise haemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3000-6.
45. Ugur-Altun B, Altun A, Tatli E, Arikian E, Tugrul A. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(5):455-61.
46. Lang CC, Karlin P, Haythe J, Lim TK, Mancini DM. Peak cardiac power output, measured noninvasively, is a powerful predictor of outcome in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):33-8.

